ماودسلي ®

المرشد العلاجي في الطب النفسي

الإصدار الرّابع عشر

تُرجم هذا الكتاب لنيل إجازة دكتور في الطب البشري
لمجموعة من طلاب الدفعة **53** لكليّة الطب البشري
في جامعة حلب

تمت الترجمة تحت إشراف الأستاذ الدكتور

مصعب قوقو

المرشد العلاجي في الطب النفسي

ماودسلي®

الإصدار الرابع عشر

شكر من القلب إلى الأستاذ والدكتور القدير مصعب قوقو على الجهود العظيمة في التوجيه والتحفيز لتحقيق هذا الإنجاز الأكاديمي

كنتم دائماً مصدر دعم وإلهام لنا

كلمات الشكر لاتكفي لتعبر عن الامتنان لكم.

لجنة الإشراف والتنسيق

لين جرجنازي	يوسف سمان
محمد جود الشيخو	عبد السلام جلب
مصطفى مندو	جعفر رزوق

فريق الترجمة

يمان دباغ	أحمد قطو
أحمد الخميس	محمد رجب شهاب الدين
مصطفى جورية	منذر زير
مصطفى جن علي	مصطفى خطيب
مصطفى الأخرس	منذر محمد
محمد زمار	محمد خالد
فرقان جميلة	عبادة السوادي
يوسف سمان	آية جلبي
آريج الخطيب	آية شرف دباغ
لين جرجنازي	محمد نور فيض الله
أحمد تذكره جي	محمد جود الشيخو
أحمد عويجة	محمد مكين كورج
مصطفى مندو	محمد علي شايب
أحمد مشلح	عزيزة الحوش
جعفر رزوق	محمد العواد
محمد علي حجي	عبد السلام جلب
فاطمة عبد الفتاح	بيان بدوي
يحيى أبو بكر	محمد عجم
يوسف العلي الشريف	أحمد محمد
ميري درماش	فريال المصطفى
حسين الجمعة	رضا نحاس
سامي الباشا	تقى عاصي

كرم شيخوني

المحتويات

المقدمة xi

شكر وتقدير xii

ملاحظات حول استخدام المرشد العلاجي *Maudsley*® في الطب النفسي xiii

قائمة الاختصارات xv

الجزء ١ العلاج الدوائي للحالات النفسية الكبرى **1**

الفصل ١ الفصام والذهان المرتبط به **3**

الأدوية المضادة للذهان 3

مقدمة عامة 3

مضادات الذهان - المبادئ العامة لوصف الأدوية 8

مضادات الذهان – الحد الأدنى من الجرعات الفعالة 9

مضادات الذهان – إشارة سريعة للجرعات القصوى المرخصة 12

مضادات الذهان – جرعات مكافئة 14

مضادات الذهان بجرعات عالية: الوصف والمراقبة 16

مضادات الذهان المركبة (الأدوية المتعددة المضادة للذهان) 20

الوقاية من مضادات الذهان 25

أعراض سلبية 32

مراقبة 38

الآثار الضارة النسبية – دليل تقريبي 41

خوارزميات العلاج لمرض انفصام الشخصية 42

مضادات الذهان من الجيل الأول – ضع في العلاج 46

إرشادات NICE لعلاج الفصام 48

الاستجابة المضادة للذهان – زيادة الجرعة، التبديل، الإضافة أو الانتظار فقط – ما هي الخطوة الصحيحة؟ 51

سلوك مضطرب أو عنيف بشكل حاد 56

الحقن المدخرية المضادة للذهان / الحقن طويلة الأمد LAIs 67

مضادات الذهان الحقنة المدخرية / LAI -الحرائك الدوائية 72

تدبير المرضى في الحقن المدخرية / LAIs-طويلة الأمد 74

حقن Aripiprazole طويل الأمد 77

حقن Olanzapine طويل الأمد 80

حقنةPaliperidone palmitate طويلة الأمد 83

حقنة Risperidone طويلة الأمد 87

حقنةRisperidone طويلة الأمد تحت الجلد 91

أحدث المستحضرات المضادة للذهان طويلة الأمد القابلة للحقن 92
Penfluridol أسبوعيا 95
العلاج بالصدمات الكهربائية والذهان 96
حمض أوميغا 3 الدهني (زيت السمك) في مرض انفصام الشخصية 99
وقف مضادات الذهان 102
الآثار الجانبية المضادة للذهان 109
أعراض خارج هرمية 109
التململ 114
علاج خلل الحركة المتأخر 117
زيادة الوزن الناجم عن مضادات الذهان 123
علاج زيادة الوزن الناجمة عن مضادات الذهان 125
متلازمة الذهان الخبيثة 131
الجامود 135
تغييرات تخطيط القلب - إطالة فترة QT 141
تأثير الأدوية المضادة للذهان على نسبة الدهون في البلازما 149
مرض السكري وضعف تحمل الغلوكوز 153
يتغير ضغط الدم مع مضادات الذهان 160
نقص صوديوم الدم في الذهان 164
فرط برولاكتين الدم 168
العجز الجنسي 172
الالتهاب الرئوي 181
تبديل مضادات الذهان 183
الجلطات الدموية الوريدية 187
الفصام المقاوم للعلاج وClozapine 190
جدول بدء Clozapine 190
Clozapine في العضل 192
تحسين علاج Clozapine 193
بدائل Clozapine 198
إعادة البدء باستخدام Clozapine بعد فترة انقطاع في العلاج 207
المبادئ التوجيهية لبدء Clozapine للمرضى المقيمين في المجتمع 208
الآثار الضارة لClozapine 212
Clozapine: الآثار الضارة الشائعة 212
Clozapine: آثار جانبية غير شائعة أو غير عادية 217
Clozapine: آثار جانبية خطيرة على أمراض الدم والقلب والأوعية الدموية 222
فرط التحلل الناجم عن Clozapine 227
نقص حركة الجهاز الهضمي الناجم عن Clozapine (CIGH) 232
Clozapine، قلة العدلات والليثيوم 236
Clozapine والعلاج الكيميائي 242
اختبار Clozapine الوراثي لعلاج Clozapine 244

الفصل ٢ اضطراب ثنائي القطب **247**
ليثيوم 247
Valproate 257

Carbamazepine 264
مضادات الذهان في الاضطراب ثنائي القطب 269
الحقن المضادة للذهان طويلة الأمد في الاضطراب الثنائي القطب 274
المراقبة الفيزيائية للأشخاص الذين يعانون من اضطراب ثنائي القطب 277
الاكتئاب ثنائي القطب 288
الوقاية في الاضطراب ثنائي القطب 296
وقف الليثيوم ومثبتات المزاج 301
الفصل ٣ الاكتئاب واضطرابات القلق
305
مقدمة إلى الاكتئاب 305
التوجيه الرسمي لعلاج الاكتئاب 305
مضادات الاكتئاب – نظرة عامة 307
الحد الأدنى من الجرعات الفعالة المعترف بها من مضادات الاكتئاب 312
العلاج الدوائي للإكتئاب 314
تدبير الاكتئاب المقاوم للعلاج – الخيار الأول 317
تدبير الاكتئاب المقاوم للعلاج – الخيار الثاني 321
الاكتئاب المقاوم للعلاج – علاجات أخرى تم ذكرها 323
Ketamine 328
الاكتئاب الذهاني 332
تبديل مضادات الاكتئاب 336
أعراض انسحاب مضادات الاكتئاب 343
وقف مضادات الاكتئاب 348
العلاج بالصدمات الكهربائية (ECT)والأدوية العقلية 353
المنشطات النفسية في حالة الاكتئاب 357
اكتئاب ما بعد السكتة الدماغية 362
مضادات الاكتئاب – طرق بديلة للتدبير 366
الوقاية من مضادات الاكتئاب 374
التفاعلات الدوائية مع مضادات الاكتئاب 378
التأثيرات القلبية لمضادات الاكتئاب – ملخص 383
عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن مضادات الاكتئاب 389
نقص صوديوم الدم الناجم عن مضادات الاكتئاب 393
مضادات الاكتئاب وفرط برولاكتين الدم 398
مضادات الاكتئاب ومرض السكري 401
مضادات الاكتئاب والضعف الجنسي 404
SSRIsوالنزيف 409
عشبة القديس يوحنا 417
مضادات الاكتئاب: الآثار الضارة النسبية – دليل تقريبي 421
اضطرابات طيف القلق 423
Benzodiazepines, في علاج الاضطرابات النفسية 436
Benzodiazepines, والأدوية- gabapentinoidsوz : الاعتماد وإزالة السموم والتوقف 440
Benzodiazepines والتثبيط 448
الفصل ٤ الإدمان وسوء استخدام المواد
451
مقدمة 451
إدمان الكحول 453
هذيان انسحاب الكحول – الهذيان الارتعاشي 472
الاعتماد على المواد الأفيونية 474
النيكوتين والإقلاع عن التدخين 503
العلاج الدوائي للاعتماد على المنشطات 511
الاعتماد على GHBوGBL 514

سوء استخدام Benzodiazepine 517
منبهات مستقبلات القنب الاصطناعية (SCRAs) 520
الاضطرابات السلوكية الحادة الناجمة عن المخدرات (ABD) في حالات القبول الحادة 524
التفاعلات بين "مخدرات الشوارع" والأدوية النفسية الموصوفة 526
سوء الاستخدام الأدوية – ملخص 530
سوء استخدام المواد أثناء الحمل 535

الجزء ٢
العلاج الدوائي لمجموعات المرضى الخاصة 537

الفصل ٥ الأطفال والمراهقين 539
مبادئ ممارسة وصف الأدوية في مرحلة الطفولة والمراهقة 539
الاكتئاب عند الأطفال والمراهقين 541
مرض ثنائي القطب عند الأطفال والمراهقين 547
الذهان عند الأطفال والمراهقين 554
اضطرابات القلق لدى الأطفال والمراهقين 556
اضطراب الوسواس القهري (OCD) واضطراب تشوه الجسم (BDD) لدى الأطفال والمراهقين 561
اضطراب ما بعد الصدمة لدى الأطفال والمراهقين 567
قصور الانتباه وفرط الحركة 569
اضطراب طيف التوحد 578
التشنجات اللاإرادية ومتلازمة توريت 587
الميلاتونين في علاج الأرق لدى الأطفال والمراهقين 593
التهدئة السريعة RT عند الأطفال والمراهقين 596
جرعات الأدوية النفسية شائعة الاستخدام لدى الأطفال والمراهقين 599

الفصل ٦ وصف الأدوية لدى المسنين 601
مبادىء عامة 601
الخرف 604
وصف أدوية اكثر أمانا للحالات الفيزيائية في الخرف 631
إدارة الأعراض السلوكية والنفسية للخرف (BPSD) 644
دليل لجرعات الدواء للأدوية النفسية شائعة الاستخدام لدى كبار السن 657
الإدارة المخفية للأدوية داخل الطعام والشراب 667
علاج الاكتئاب عند كبار السن 673

الفصل ٧ الولادة والرضاعة 679
اختيار الدواء أثناء الحمل 679
ما يجب تضمينه في المناقشات مع النساء الحوامل 681
الرضاعة الطبيعية 702

الفصل ٨ قصور الكبد والكلى 723
القصور الكبدي 723
القصور الكلوي 735

الجزء ٣
وصف الأدوية في الحالات الخاصة 755

الفصل ٩ العلاج الدوائي للحالات النفسية الأخرى 757
اضطراب الشخصية الحدية (BPD) 757
اضطرابات الأكل 761
الهذيان 767

الفصل ١٠ العلاج الدوائي للأعراض النفسية التي تظهر في سياق الاضطرابات الأخرى 777

المبادئ العامة لوصف فيروس نقص المناعة البشرية (الأيدز) 777
الصرع 785
متلازمة الحذف q11.222 794
صعوبات التعلم 797
داء هنتنغتون – العلاج الدوائي 803
التصلب المتعدد 808
مرض الشلل الرعاش 814
الرجفان الأذيني – استخدام الأدوية النفسية 819
التوصيات – الأدوية النفسية والرجفان الأذيني 820
الأدوية النفسية في جراحة البدانة 822
وصف الأدوية للمرضى الذين يعانون من أمراض نفسية في نهاية العمر 829

الجزء ٤ جوانب أخرى لاستعمال الأدوية النفسية 831

الفصل ١١ الحرائك الدوائية 833
مراقبة مستوى البلازما للأدوية النفسية 833
تفسير التراكيز الدموية بعد الوفاة 847
العمل على نتائج تركيز clozapine البلازما 849
الأدوية النفسية ووظيفة السيتوكروم (CYP) 851
856
860

الفصل ١٢ مواد أخرى 865
الكافيين 865
النيكوتين 871

الفصل ١٣ الأدوية النفسية في حالات خاصة 875
الأدوية النفسية بجرعة زائدة 875
القيادة والأدوية النفسية 883
الأدوية النفسية والجراحة 889

الفصل ١٤ منوعات 897
تعزيز الالتزام الدوائي 897
إعادة تناول الأدوية النفسية بعد فترة من عدم الالتزام 905
التأثيرات البيوكيميائية والدموية للأدوية النفسية 907
ملخص الآثار الجانبية النفسية لغير الأدوية النفسية 917
وصف الأدوية خارج دواعي الاستعمال المرخصة (وصف 'غير مصرح' أو استخدام غير معتمد لأدوية معتمدة) 923
أمثلة على الاستخدام المقبول للأدوية خارج ترخيص منتجاتها/تصريحها 925
قانون الصحة العقلية في إنجلترا وويل 927
موضع إعطاء الحقن العضلية 932
التركيبات الوريدية في الطب النفسي 937

الفهرس 943

المقدمة

تمت كتابة هذه الطبعة الرابعة عشرة من الإرشادات العلاجية في ظل ظروف استثنائية: جائحة فيروس كورونا.

لقد غيرت هذه الظاهرة العالمية بشكل جذري حياة وممارسات عمل المليارات من الناس، وأصبح معظمنا الآن على دراية، سواء بشكل شخصي أو غير مباشر، بتجربة المرض الجسدي الخطير المرتبط بكوفيد-19.

وقد تأثر بشكل خاص العاملون في مجال الرعاية الصحية، حيث يقومون برعاية أولئك الذين أصيبوا بالمرض بينما يخاطرون هم أنفسهم بالعدوى. في هذه البيئة، تكون لكتابة الكتاب أولوية منخفضة للغاية، إن وجدت على الإطلاق. وفي هذا السياق، أود أن أقدم شكرًا صادقًا لا حدود له لجميع الذين ساهموا في هذه الطبعة من المبادئ التوجيهية في ظل هذه الظروف الصعبة.

وبطبيعة الحال، لم تختف مشاكل الصحة العقلية أثناء الوباء، ويظل العلاج الأمثل للأمراض العقلية ضرورة حيوية. وسيكون هذا الهدف أكثر أهمية عندما نتعامل مع عواقب الوباء على الصحة العقلية.

تم تحديث هذه الطبعة من الإرشادات العلاجية بشكل شامل لتشمل الأبحاث المؤثرة المنشورة منذ عام ٢٠١٧ وجميع الأدوية النفسية الرئيسية التي تم تقديمها منذ ذلك الوقت. تم أيضًا توسيع هذه الطبعة إلى حد ما من خلال تضمين أقسام جديدة حول موضوعات مثل إدارة الهذيان المهتاج، والأدوية النفسية في نهاية الحياة، وتركيبات الأدوية النفسية الوريدية ، والكلوزابين العضلي، والبنفلوريدول الفموي الأسبوعي. كما هو الحال مع الإصدارات السابقة، تمت كتابة الطبعة الرابعة عشرة بهدف تحقيق فائدة عالمية، لكنها تحتفظ بتوكيدها المعتدل على ممارسات المملكة المتحدة.

أود أن أشيد بشكل خاص بسيوبان جي لمساهماتها العديدة المعدة بدقة حول استخدام كلوزابين، ومارك هورويتز لتوجيهاته القائمة على الأدلة والتي تركز على المريض بشأن التوقف عن الأدوية النفسية، وديليا بشارة لإنتاجها شبه الفردي لفصل كبار السن، وإيان أوزبورن لمساهماته في مجموعة متنوعة بشكل استثنائي من المواضيع. تستحق إميلي فينش تقديرًا خاصًا لتنظيمها كتابة الفصل الخاص بالإدمان في الإصدارات العشرة الأخيرة من المبادئ التوجيهية.

أخيرًا، أود أن أشكر مساعدتي إيفانا كلارك على إدارة إنتاج هذه الطبعة بصبر واهتمام لا مثيل له بالتفاصيل.

ديفيد إم تايلور

لندن
آذار
٢٠٢١

شكر وتقدير

The following have contributed to the 14th edition of *The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry*.

Alice Debelle
Andrea Danese
Andrew Wilcock
Annabel Price
Anne Connolly
Bruce Clark
Claire Wilson
Colin Drummond
Daniel Harwood
David Mirfin
Deborah Robson
Delia Bishara
Derek Tracy
Ebenezer Oloyede
Elizabeth Naomi Smith
Emily Finch
Emmert Roberts
Eromona Whiskey
Francis Keaney
Frank Besag
Gabriel Ruane
Georgina Boon
Hubertus Himmerich
Ian Osborne
Irene Guerrini
Iris Rathwell
Ivana Clark
James Stone
Jane Marshall
Janet Treasure
Jemma Theivendran
Jonathan Rogers
Justin Sauer
Kalliopi Vallianatou
Kwame Peprah
Louise Howard
Luke Baker
Luke Jelen
Marinos Kyriakopoulos
Mark Horowitz
Max Henderson
Mike Kelleher
Nicola Funnell
Nicola Kalk
Nilou Nourishad
Oluwakemi Oduniyi
Paramala Santosh
Paul Gringras
Paul Moran
Petrina Douglas-Hall
Sameer Jauhar
Shubhra Mace
Siobhan Gee
Sotiris Posporelis
Stephanie J Lewis
Stephen Barclay

ALGRAWANY

ملاحظات حول استخدام المرشد العلاجي Maudsley® في الطب النفسي

الهدف الرئيسي من الإرشادات العلاجية هو تزويد الأطباء بنصائح مفيدة عمليًا حول وصف العوامل ذات التأثير العقلي في الحالات السريرية الشائعة والأقل شيوعًا. تعتمد النصائح الواردة في هذا الكتيب على مزيج من مراجعة الأدبيات والخبرة السريرية ومساهمة الخبراء. نحن لا ندّعي أن هذه النصيحة "صحيحة" بالضرورة أو أنها تستحق أهمية أكبر من التوجيهات المقدمة من الهيئات المهنية الأخرى أو مجموعات المصالح الخاصة. ومع ذلك، نأمل أن نكون قد قدمنا إرشادات تساعد على ضمان الاستخدام الآمن والفعال والاقتصادي للأدوية في الطب النفسي.

ونأمل أيضًا أن نكون قد أوضحنا بدقة مصادر المعلومات المستخدمة في توجيه الإرشادات المقدمة. يرجى ملاحظة أن العديد من التوصيات المقدمة هنا تتجاوز المؤشرات المرخصة أو المصنفة للعديد من الأدوية، سواء في المملكة المتحدة أو في أماكن أخرى.

لاحظ أيضًا أنه على الرغم من سعينا للتأكد من صحة جميع الجرعات المذكورة، يجب على الأطباء دائمًا الرجوع إلى النصوص القانونية قبل وصف الدواء. يجب على مستخدمي المبادئ التوجيهية أيضًا أن يأخذوا في الاعتبار أن محتويات هذا الكتيب تعتمد على المعلومات المتاحة لنا في مارس 2021. ستصبح الكثير من النصائح الواردة هنا قديمة مع إجراء المزيد من الأبحاث ونشرها. لا يتم قبول أي مسؤولية عن أي إصابة أو خسارة أو ضرر، مهما كان السبب.

ملاحظات حول إدراج الأدوية

تُستخدم المبادئ التوجيهية في العديد من البلدان الأخرى خارج المملكة المتحدة. ومن هذا المنطلق، أدرجنا في هذه الطبعة تلك الأدوية المستخدمة على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم الغربي في مارس ٢٠٢١. وتشمل هذه الأدوية التي لا يتم تسويقها في المملكة المتحدة، مثل بريكسبيبرازول، وديسفينلافاكسين، وبيمافانسرين، وفيلازودون، من بين العديد من الأدوية الأخرى. العديد من الأدوية القديمة أو تلك غير المتاحة على نطاق واسع (مثل ليفوميبرومازين، بيريسيازين، مابروتيلين، زوتيبين، لوكسابين عن طريق الفم، وما إلى ذلك) إما مذكورة بشكل مختصر فقط أو لم يتم تضمينها على أساس أن هذه الأدوية لم تكن منتشرة على نطاق واسع في وقت كتابة هذا التقرير.

تضارب مصالح المساهمين

حصل معظم المساهمين في المبادئ التوجيهية على تمويل من الشركات المصنعة للمستحضرات الصيدلانية لإجراء البحوث أو الاستشارات أو المحاضرات. يجب أن يدرك القراء أن هذه العلاقات تؤدي حتماً إلى تلوين الآراء حول مسائل مثل اختيار الدواء أو تفضيله. لذلك، لا يمكننا أن نضمن أن الإرشادات المقدمة هنا خالية من التأثير غير المباشر لصناعة الأدوية ولكننا نأمل في تخفيف هذه المخاطر من خلال توفير دعم أدبي وافر للبيانات المقدمة. وفيما يتعلق بالتأثير المباشر، لم يُسمح لأي شركة أدوية بالاطلاع على أي مسودات أو أدلة على المبادئ التوجيهية أو التعليق عليها، ولم تقدم أي منها أي طلب لإدراج أو حذف أي موضوع أو نصيحة أو توجيه. وإلى هذا الحد، تمت كتابة الإرشادات العلاجية بشكل مستقل عن صناعة الأدوية.

ALGRAWANY

قائمة الاختصارات

AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
ACE	angiotensin-converting enzyme
ACh	acetylcholine
AChE	acetylcholinesterase
AChE-I	acetylcholinesterase inhibitor
ACR	albumin: creatinine ratio
AD	Alzheimer's disease
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADH	alcohol dehydrogenase
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
ADIS	Anxiety Disorders Interview Schedule
ADL	activities of daily living
ADR	adverse drug reaction
AF	atrial fibrillation
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine transaminase/ aminotransferase
ANC	absolute neutrophil count
ANNSERS	Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale
APA	American Psychological Association
ARB	angiotensin II receptor blocker
ASD	autism spectrum disorders
ASEX	Arizona Sexual Experience Scale
AST	aspartate aminotransferase
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BAC	blood alcohol concentration
BAP	British Association for Psychopharmacology
BBB	blood–brain barrier
bd	*bis die* (twice a day)
BDD	body dysmorphic disorder
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BED	binge eating disorder
BEN	benign ethnic neutropenia
BMI	body mass index
BN	bulimia nervosa
BP	blood pressure
BPD	borderline personality disorder
BPSD	behavioural and psychological symptoms of dementia
BuChE	butyrylcholinesterase
CAM	Confusion Assessment Method
CAMS	Childhood Anxiety Multimodal Study
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CBT	cognitive behavioural therapy

CBZ	carbamazepine
CDRS	Children's Depression Rating Scale
CDT	carbohydrate-deficient transferrin
CES-D	Centre for Epidemiological Studies Depression scale
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CGI	Clinical Global Impression scales
CI	confidence interval
CIBIC-Plus	Clinician's Interview-Based Impression of Change
CIGH	clozapine-induced gastrointestinal hypomotility
CIWA-Ar	Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol scale revised
CK	creatine kinase
CKD	chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNS	central nervous system
COMT	catechol-O-methyltransferase
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COX	cyclo-oxygenase
CPK	creatinine phosphokinase
CPP	child–parent psychotherapy
CPSS	Child PTSD Symptom Scale
CrCl	creatinine clearance
CREB	cAMP response element-binding protein
CRP	C-reactive protein
CUtLASS	Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study
CVA	cerebrovascular accident
CY-BOCS	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
CYP	cytochrome P
DAI	drug attitude inventory
DESS	Discontinuation–Emergent Signs and Symptoms scale
DEXA	dual-energy X-ray absorptiometry
DHEA	dehydroepiandrosterone
DIVA	Diagnostic Interview for DSM-IV ADHD
DLB	dementia with Lewy bodies
DMDD	disruptive mood dysregulation disorder
DOAC	direct-acting oral anticoagulant
DoLS	Deprivation of Liberty Safeguards
DSM	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
DVLA	Driver and Vehicle Licensing Agency
EAD	early after depolarisation
ECG	electrocardiogram
ECT	electroconvulsive therapy
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
EEG	electroencephalogram
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EMDR	eye movement desensitisation and reprocessing
EOSS	early-onset schizophrenia-spectrum
EPA	eicosapentanoic acid
EPS	extrapyramidal symptoms
ER	extended release

ERK	extracellular signal-regulated kinase
ERP	exposure and response prevention
ES	effect size
ESR	erythrocyte sedimentation rate
FAST	functional assessment staging
FBC	full blood count
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FGA	first-generation antipsychotic
FPG	fasting plasma glucose
FTI	Fatal Toxicity Index
GABA	γ-aminobutyric acid
GAD	generalised anxiety disorder
GASS	Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale
GBL	gamma-butyrolactone
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GFR	glomerular filtration rate
GGT	γ-glutamyl transferase
GHB	γ-hydroxybutyrate
GI	gastrointestinal
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GSK3	glycogen synthase kinase 3
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMA	Hamilton Anxiety Rating Scale
HAND	HIV-associated neurocognitive disorders
HD	Huntington's disease
HDL	high-density lipoprotein
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HIV	human immunodeficiency virus
5-HMT	5-hydroxy-methyl-tolterodine
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal
HR	hazard ratio
IADL	instrumental activities of daily living
ICD	International Classification of Diseases
ICH	intracerebral haemorrhage
IFG	impaired fasting glucose
IG	intra-gastric
IJ	intra-jejunal
IM	intramuscular
IMCA	independent mental capacity advocate
IMHP	intramuscular high potency
INR	international normalised ratio
IR	immediate release
IV	intravenous
IVHP	intravenous high potency
Kiddie-SADS	Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
LAI	long-acting injection
LD	learning disability
LDL	low-density lipoprotein
LFTs	liver function tests
LGIB	lower gastrointestinal bleeding
LSD	lysergic acid diethylamide
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
mane	morning
MAOI	monoamine oxidase inhibitor
MARS	Medication Adherence Rating Scale
MASC	Multidimensional Anxiety Scale for Children
MCA	Mental Capacity Act
MCI	mild cognitive impairment
MDA	3,4-methylenedioxyamphetamine
MDMA	3,4-methylenedioxymethamphetamine
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MI	myocardial infarction
MMSE	Mini Mental State Examination
MR	modified release
MS	mood stabilisers/multiple sclerosis
NAS	neonatal abstinence syndrome
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMS	neuroleptic malignant syndrome
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat
nocte	at night

NPI	neuropsychiatric inventory
NRT	nicotine replacement therapy
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
NVC	neurovascular coupling
OCD	obsessive compulsive disorder
od	*omni die* (once a day)
OD	overdose
OGTT	oral glucose tolerance test
OOWS	Objective Opiate Withdrawal Scale
OST	opioid substitution treatment
PANDAS	Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus
PANS	Paediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PBA	pseudobulbar affect
PCP	phencyclidine
PD	Parkinson's disease
PDD	pervasive developmental disorders
PDD-NOS	pervasive developmental disorders not otherwise specified
P-gp	P-glycoprotein
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PICU	psychiatric intensive care unit
PLC	pathological laughter and crying
PLWH	people living with HIV
PMR	post-mortem redistribution
po	*per os* (by mouth)
POMH-UK	Prescribing Observatory for Mental Health
PPH	post-partum haemorrhage
PPI	proton pump inhibitor
prn	*pro re nata* (as required)
PT	prothrombin time
PTSD	post-traumatic stress disorder
PWE	people with epilepsy
qds	*quarter die sumendum* (four times a day)
QTc	QT interval adjusted for heart rate
RC	responsible clinician
RCADS	Revised Children's Anxiety and Depression Scale
RCT	randomised controlled trial
RID	relative infant dose
RIMA	reversible inhibitor of monoamine oxidase A
RLAI	risperidone long-acting injection
ROMI	Rating of Medication Influences scale
RPG	random plasma glucose
RR	relative risk
RRBI	restricted repetitive behaviours and interests
RT	rapid tranquillisation
RTA	road traffic accident
rTMS	repetitive transcranial magnetic stimulation
RUPP	Research Units on Paediatric Psychopharmacology
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass
SADQ	Severity of Alcohol Dependence Questionnaire
SAWS	Short Alcohol Withdrawal Scale
SCARED	Screen for Child Anxiety and Related Emotional Disorders
SCIRS	Severe Cognitive Impairment Rating Scale
SCRA	synthetic cannabinoid receptor agonist
SGA	second-generation antipsychotics
SIADH	syndrome of inappropriate antidiuretic hormone
SIB	severe impairment battery
SJW	St. John's wort
SLE	systemic lupus erythematosus
SNRI	serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor
SOAD	second opinion appointed doctor
SPC	summary of product characteristics
SPECT	single photon emission computed tomography
SROM	slow release oral morphine
SS	steady state

SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression programme
STS	selegiline transdermal system
TADS	Treatment of Adolescents with Depression Study
TCA	tricyclic antidepressant
TD	tardive dyskinesia
tDCS	transcranial direct current stimulation
TDP	torsades de pointes
tds	*ter die sumendum* (three times a day)
TEAM	Treatment of Early Age Mania
TF-CBT	trauma-focused cognitive behavioural therapy
TFT	thyroid function test
THC/CBD	tetrahydrocannabinol/ cannabidiol
TIA	transient ischaemic attack
TMS	transcranial magnetic stimulation
TORDIA	Treatment of Resistant Depression in Adolescence
TPR	temperature, pulse, respiration
TRS	treatment-resistant schizophrenia
TS	Tourette syndrome
U&Es	urea and electrolytes
UGIB	upper gastrointestinal bleeding
UGT	UDP-glucuronosyl transferase
VaD	vascular dementia
VNS	vagal nerve stimulation
VTE	venous thromboembolism
WBC	white blood cell
WCC	white cell count
WHO	World Health Organization
XL	extended release
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZA	zuclopenthixol acetate

القسم 1

العلاج الدوائي للحالات النفسية الرئيسية

الفصل 1

الفصام والذهان المتعلق به

الأدوية المضادة للذهان

مقدمة عامة

تصنيف مضادات الذهان

قبل التسعينيات، كانت مضادات الذهان (أو المهدئات الرئيسية كما كانت تُعرف آنذاك)والتي تُصنف وفقا لتركيبها الكيميائي.
كان الكلوربرومايزين (أول مضاد للذهان) عبارة عن مركب فينوثيازيني- أي بنية ثلاثية الحلقات تتضمن النيتروجين و ذرة الكبريت.
تم إنتاج المزيد من الفينوثيازين وتسويقه، وكذلك المواد الكيميائية المشابهة للثيوزانثينات مثل فلوبنتكسول.
وفي وقت لاحق، تم تطوير هياكل كيميائية مختلفة تمامًا وفقًا للنماذج الدوائية.
ومن بينها،بيوتيروفينون (هالوبيريدول)، ثنائي فينيل بوتيل بيبيريدين (بيموزيد) وبدائله البنزاميدات (السلبيريد والأميسولبرايد).
يظل التصنيف الكيميائي مفيدًا ولكنه أصبح زائدًا عن الحاجة إلى حد ما بسبب المجموعة الواسعة من الكيانات الكيميائية المتاحة الآن وبسبب عدم وجود أي علاقات واضحة بين البنية والنشاط للأدوية الجديدة.
ترتبط البنية الكيميائية لبعض الأدوية القديمة بميلها إلى التسبب في اضطرابات الحركة.
البيبرازين - الفينوثيازينات (على سبيل المثال. فلوفينازين، تريفلوبيرازين)، بيوتيروفينون وثيوزانثين هي الأكثر احتمالا لتسبب تأثيرات خارج هرمية، في حين أن الفينوثيازين البيبريدين (مثل البيبوتيازين) والبنزاميدات هي الأقل احتمالا.
ربما توجد مركبات الفينوثيازينات الأليفاتية (مثل الكلوربرومازين) وثنائي فينيل بوتيل بيبيريدين (البيموزيد) في مكان ما في المنتصف.
فكانت المسؤولية النسبية عن إحداث أعراض خارج الهرمية (EPS) في الأصل، العامل الأساسي وراء التصنيف النمطي/غير النمطي.
كان كلوزابين معروفًا منذ فترة طويلة كمضاد للذهان غير نمطي على أساس تأثيراته المنخفضة للتسبب في الأعراض خارج الهرمية وفشله في اختبارات فحص مضادات الذهان المعتمدة على الحيوانات.
أشارت إعادة تسويقه في عام 1990 إلى بداية سلسلة من الأدوية الجديدة، والتي تم تقديمها جميعًا (بدرجات متفاوتة من الدقة) من "اللانمطية".
من بين هذه الأدوية، ربما فقط كلوزابين وربما كان فقط الكلوزابين والكيوتيبين غير نمطيين تماماً، بسبب تأثيراتهما المنخفضة للتسبب بتظاهرات خارج هرمية

The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry, Fourteenth Edition. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes and Allan H. Young. © 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd.

ALGRAWANY

وتظهر أدوية أخرى تأثيرات مرتبطة بالجرعة، على الرغم من إمكانية تحقيق النشاط العلاجي بدون أعرض خارج هرمية (على عكس الأدوية النمطية).

وربما يكون هذا هو الفرق الحقيقي بين الأدوية النمطية وغير النمطية: السهولة التي يمكن بها اختيار الجرعة (ضمن نطاق الجرعة المرخص) بفعالية ودون التسبب بأعراض خارج هرمية (على سبيل المثال قارن هالوبيريدول مع أولانزابين).

إن التقسيم نمطي/غير نمطي لا يصلح جيدًا لتصنيف مضادات الذهان في الأرضية الوسطى لمسؤوليتها عن التظاهرات خارج الهرمية.

كان يصف الثيوريدازين على نطاق واسع بأنه غير نموذجي في الثمانينات على عكس الفينوثيازين التقليدي.

تم تسويق السلبيريد كمادة غير نمطية ولكن غالبًا ما يُصنف على أنه مادة نمطية .

أما الريسبيريدون، ففي الجرعة القصوى المسموح بها من 16 ملغ/اليوم (10 ملغ في الولايات المتحدة)، فهو تقريبًا "نمطي" إلى أقصى حد يمكن للدواء أن يكون عليه.

بجانب هذه الصعوبات، فالحقيقة هي أنه لا يوجد شيء يربط بوضوح هذه المضادات النمطية معاً كمجموعة سواءً كيميائياً أو صيدلانيا باستثناء اكتشاف عام ولكن ليس عالميا بتفضيل مستقبلات D2 خارج المخطط.

كما لا تتميز المضادات اللانمطية بتحسين الفعالية على الأدوية القديمة (باستثناء الكلوزابين وواحد أو اثنين من الأدوية الأخرى) أو بعدم وجود فرط في إفراز هرمون البرولاكتين (الذي عادة ما يكون أسوأ مع الريسبيريدون والباليبريدون والأميسولبريد مقارنة بالأدوية النموذجية).

وأخيرًا، فإن بعض المواد المدخلة حديثًا (على سبيل المثال بيمافانسيرين) لديها نشاط مضاد للذهان ولا تسبب اعراض خارج هرمية لكن ليس لها شيئ مشترك تقريبا مع المضادات النمطية الأخرى كيميائيا أو صيدلانيا أو من حيث التأثيرات الجانبية.

في محاولة للتغلب على بعض هذه المشاكل، تم إعادة تصنيف المضادات النمطية وغير النمطية على أنها مضادات ذهان الجيل الأول أو الثاني.(FGA/SGA)

جميع الأدوية التي تم تقديمها منذ عام 1990 تُصنف كمضادات ذهان الجيل الثاني(SGAs) ، (أي كل المضادات غير نمطية) ، ولكن التسمية الجديدة تستغني عن أي دلالات تتعلق باللانمطية، مهما كانت دلالة اللانمطية.

ومع ذلك، يظل تصنيف FGA/SGA مشكلة لأن أي من المجموعتين لا يُعرَّف بأي شيء سوى وقت الإدخال، وهو نظام التصنيف الصيدلاني الأقل تطورًا. وربما الأهم من ذلك، فإن تاريخ الإدخال في كثير من الأحيان يكون بعيدًا جدًا عن تاريخ التصنيع الأولي.

فمثلاً، الكلوزابين هو واحد من أقدم مضادات الذهان (تم تصنيعه في عام 1959)، بينما الأولانزابين لم يمر بعد في اول تدفق له منذ بدايته ، حيث تم الحصول على براءة اختراعه لأول مرة في عام 1971.

وهذان الدواءان هما بالطبع من ضمن مضادات الذهان الجيل الثاني – الأكثر حداثة من المضادات النمطية .

في هذا الإصدار من الكتاب، نحافظ على التمييز بين FGA/SGA بشكل أكبر بسبب التقليد أكثر من كونه اساس علمي.

وأيضًا نرى أن معظم الأشخاص يعرفون أي دواء ينتمي إلى كل مجموعة – وبالتالي فإنه يعتبر اختصار مفيد.

ومع ذلك، فمن الواضح أنه من الأفضل التفكير في خصائص كل مضاد للذهان عند اختيار الدواء المناسب للوصف أو في المناقشات مع المرضى ومقدمي الرعاية .

ومن هنا، يوصى بشدة باستخدام نظام التسمية المستند إلى علم الأعصاب – (NbN) نظام تسمية يعكس النشاط الصيدلاني.

اختيار مضاد الذهان

يوصي دليل NICE للالتزام بتناول الأدوية2 بأن يشارك المرضى قدر الإمكان في قرارات اختيار الأدوية التي يتم وصفها لهم، وأن يكون الأطباء على علم بأن المعتقدات حول المرض والمعتقدات حول الأدوية تؤثر على الالتزام بتناولها.

وفقًا لهذه النصيحة العامة التي تغطي كافة جوانب الرعاية الصحية، يؤكد دليل NICE لمرض الفصام على أهمية اختيار المريض بدلاً من التوصية الخاصة بفئة أو مضاد ذهان فرديًا كعلاج أولي.

مضادات الذهان فعّالة في علاج الفصام والاضطرابات النفسية الأخرى سواء في العلاج الحاد أو المحافظ.

تختلف هذه المضادات في خصائصها الصيدلانية، الحرائك الدوائية، الفعالية/الفاعلية العامة وقابليتها للتحمل، ولكن الأهم ربما هو أن استجابة المريض وقابليته للتحمل تختلف بين المرضى.

هذا التباين في الاستجابة الفردية يعني عدم وجود دواء مضاد للذهان يُفضل استخدامه بشكل واضح لجميع المرضى كخط أول.

الفعالية النسبية

بعد نشر دراسات CATIE4 و CUtLASS5 المستقلة، قامت الجمعية العالمية للطب النفسي بمراجعة الأدلة المتعلقة بالفعالية النسبية لـ 51 مضادًا للذهان من الجيل الأول (FGAs) و 11 مضادًا للذهان من الجيل الثاني (SGAs)، وتناقشت فيما إذا كان ممكناً التقليل من الفروق في الأعراض خارج الهرمية (عن طريق جرعات دقيقة) وناقشت تجنب استخدام مضادات الكولين، لم تكن هناك أدلة مقنعة تدعم أي ميزة لمضادات الذهان من الجيل الثاني على الجيل الاول .6

ربما يملك الجيل الثاني كتصنيف لمضادات الذهان أقل احتمالية لحدوث أعراض خارج هرمية والحركات العصبية الزائدة المتأخرة (TD), 7ولكن هذا يعوض إلى حد ما بزيادة احتمالية حدوث آثار جانبية متعلقة بالإستقلاب.

أظهرت تحليلات شاملة لمضادات الذهان الأولية8 أن هناك عدد قليل من الفروق بين مضادات الذهان من الجيل الأول و مضاد الذهان من الجيل الثاني كفئتين من الأدوية ولكن بعض المزايا الطفيفة لأولانزابين وأميسولبرايد على حدة.

وأظهر تحليل بعدي شبكي آخر للدراسات المتعلقة بمضادات الذهان الأولية تفوقًا طفيفًا لأولانزابين وأميسولبرايد وأداءً عامًا سيئًا للهالوبريدول.9

عند مقارنة SGAs الفردية غير الكلوزابينية، أشارت بيانات الملخص الأولي إلى أن أولانزابين أكثر فعالية قليلاً من أريبيبرازول وريسبيريدون وكويتيابين وزيبراسيدون، وأن ريسبيريدون يتمتع بميزة طفيفة على كويتيابين وزيبراسيدون.10

كما تشير التجارب التي تمت تحت السيطرة بـ FGAs إلى وجود ميزة لأولانزابين وريسبيريدون وأميسولبرايد على الأدوية القديمة. 11,12

أكد تحليل بعدي شبكي 13 آخر هذه النتائج بشكل عام، حيث رتب أميسولبرايد الثاني خلف الكلوزابين وأولانزابين الثالث.

كانت هذه الأدوية الثلاثة هي الوحيدة التي أظهرت ميزات فعالية واضحة على الهالوبريدول.

كانت درجة الفروق مرة أخرى صغيرة (لكنها قد تكون كافية بشكل كبير لتكون هامة سريريًا) 13ويجب موازنتها مع قوائم الآثار الجانبية المختلفة للمضادات الذهان الفردية.

أظهر تحليل بعدي شبكي لعام 2019 لـ 32 مضادًا للذهان 14 أن أميسولبرايد هو الدواء الأكثر فعالية للأعراض الإيجابية وأن الكلوزابين هو الأفضل لكل من الأعراض السلبية وتحسين الأعراض العامة.

وكانت أولانزابين وريسبيريدون أيضًا مصنفة بشكل عالي لاستجابة الأعراض الإيجابية.

كانت أعظم (الفوائد) الملاحظة على الأعراض الاكتئابية مع سلبيريد، والكلوزابين، وأميسولبرايد، وأولانزابين، والمحفزات الجزئية للدوبامين، ربما بالتناسب مع الغياب النسبي للاكتئاب الذي يسببه النيورولبتيك المعروف لمعظم FAGs .15

كان هناك اتجاه لدى الأدوية المقدمة حديثًا لأن تكون لها فعالية مقدرة أقل – وهي ظاهرة تعود إلى الزيادة الكبيرة في استجابة الدواء المزيف منذ عام 1970.16

يعد الكلوزابين بوضوح الدواء المفضل في الفصام صعب المعالجة17، على الرغم من أن هذه ليست نتيجة عالمية18، ربما بسبب طبيعة وجودة العديد من التجارب التي تستخدم مقارنات فعالة19,20.

لكلل من FGAs وSGAs العديد من الآثار الجانبية. التي تتضمن زيادة الوزن، اضطرابات الدهون في الدم، زيادة في غلوكوز البلازما/مرض السكري، 21,22ارتفاع هرمون البرولاكتين، كسر الورك، 23خلل في الوظيفة الجنسية، اعراض خارج هرمية التي تتضمن المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان ,24الأثار الجانبية الناتجة عن مضادات الكولين، تخثر الدم الوريدي (VTE)، 25التخدير وانخفاض ضغط الدم الوضعي.

يختلف الملف الدقيق باختلاف الدواء (انظر الأقسام الفردية حول الآثار الجانبية المحددة).

ALGRAWANY

على الرغم من أن البيانات المقارنة ليست قوية بما فيه الكفاية 26(يرجى الرجوع إلى التحاليل الكبيرة المتنوعة13,27 لبعض مخاطر الآثار الجانبية).

الآثار الجانبية هي سبب شائع لوقف العلاج، 28خاصة عندما تكون الفعالية ضعيفة.13

لكن المرضى لا يبلغون دائمًا بشكل تلقائي عن الآثار الجانبية،29 وآراء الأطباء النفسيين حول انتشار وأهمية الآثار الجانبية تختلف بشكل كبير عن تجارب المرضى. 30

الدراسات المنظمة، جنبًا إلى جنب مع الفحص الطبي والاختبارات الكيميائية المناسبة، هو الطريقة الوحيدة لتقييم وجودها وشدتها أو الشدة المحسوسة لها بدقة.

يمكن أن تكون القوائم التي يقوم بملئها المريض مثل مقياس غلاسكو للآثار الجانبية لمضادات الذهان 31(GASS) خطوة مفيدة في هذه العملية.

مقياس تقييم الآثار الجانبية غير العصبية لمضادات الذهان (ANNSERS) الذي يكتمل من قبل الطبيب يقدم تقييمًا أكثر تفصيلًا وشمولًا. 32

عدم الالتزام بالعلاج بمضادات الذهان شائع، وهنا يكون توصيل الدواء المضمون المرتبط بالأدوية المضادة للذهان طويلة المفعول القابلة للحقن مفيدًا بشكل مؤكد.

بالمقارنة مع مضادات الذهان الفموية، هناك أدلة قوية على أن الحقن المضمونة مرتبطة بخطر أقل من حدوث انتكاس وإعادة الإدخال إلى المستشفى33–35.

قد غيرت إدخال الحقن الطويلة المدى من نوع SGA إلى حد ما صورة المستشفى،التي كانت في بعض الأحيان تُنظر إليها على أنها عقوبات للمرضى المخالفين.

ربما يرتبط ميزة تحملها جزئيًا بتحديد أفضل نطاق للجرعة العلاجية، مما يعني أن الجرعة المثلى أكثر احتمالًا أن توصف بشكل أكبر (قارن بين الأريبيبرازول، الذي يتم ترخيص جرعته بمقدار 300 ملغ أو 400 ملغ في الشهر، مع الفلوبنتيكسول، الذي يتم ترخيص جرعته في المملكة المتحدة بمقدار 50 ملغ كل أربعة أسابيع إلى 400 ملغ في الأسبوع).

الجرعة المثلى للفلوبنتيكسول حوالي 40 ملغ كل أسبوعين:27 فقط 5% من الحد الأقصى المسموح به.

كما ذُكر بالفعل، بالنسبة للمرضى الذين لم تستجب أعراضهم بشكل كافٍ للتجارب المتتابعة الكافية لاثنين أو أكثر من الأدوية المضادة للذهان، الكلوزابين هو العلاج الأكثر فعالية، 36–38ويوصى باستخدامه في هذه الظروف من قبل NICE. 3

الأساس البيولوجي للفعالية القصوى للكلوزابين غير مؤكد39.

ربما يجب أن تكون الأولانزابين احد الدوائين المستخدمين قبل الكلوزابين.10,40 قد يمكن أيضًا أن يكون هناك حالة تستحق التجربة مع الأميسولبريد: فهو يحتل تصنيفًا مرتفعًا بشكل موحد في الدراسات التحليلية, ووجدت دراسة واحدة أن استمرار استخدام الأميسولبريد كان فعالًا مثل التبديل إلى الأولانزابين41.

هذه الدراسة أيضًا أشارت إلى أن الكلوزابين قد يكون من الأفضل استخدامه كالدواء الثاني، بمراعاة أن التبديل لم يقدم أي فائدة عن الاستمرار في استخدام الدواء الأول الموصوف.

يغطي هذا الفصل علاج اضطراب الفصام بأدوية مضادة للذهان وملف شامل للآثار الجانبية لهذه الأدوية وكيفية إدارة الآثار الجانبية.

References

.1Zohar J, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature . Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25:2318–2325 .

.2National Institute for Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical Guidance [CG76]. 2009 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/Guidance/CG76 .

.3National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guidance [CG178]. 2014 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg178 .

.4Lieberman JA, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353:1209–1223 .

.5Jones PB, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079–1087 .

.6Tandon R, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the

treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2008; 100:20–38 .
.7Tarsy D, et al. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. Handb Clin Neurol 2011 ;
.616.8–100:601Zhang JP, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic
review and meta-analysis. Int J Neuro Psychopharmacol 2013; 16:1205–1218 .
.9Zhu Y, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. Lancet Psychiatry 2017; 4:694–705 .
.10Leucht S, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009; 166:152–163 .
.11Davis JM, et al. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:553–564 .
.12Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373:31–41 .
.13Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet
.962–382:951 ;2013
.14Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizo-phrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 394:939–951 .
.15Voruganti L, et al. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. Psychopharmacology 2004; 171:121–132 .
.16Leucht S, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis , and meta-regression of efficacy predictors. Am J Psychiatry 2017; 174:927–942 .
.17Siskind D, et al. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2016; 209:385–392 .
.18Samara MT, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis . JAMA Psychiatry 2016; 73:199–210 .
.19Taylor DM. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: still the gold standard? CNS Drugs 2017; 31:177–180 .
.20Kane JM, et al. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. JAMA Psychiatry 2016; 73:187–188 .
.21Manu P, et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2012; 73:460–466 .
.22Rummel-Kluge C, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2010; 123:225–233.
.23Sorensen HJ, et al. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis. Eur Neuro Psychopharmacol 2013 ;
.878–23:872
.24Trollor JN, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. Br J Psychiatry
.56–201:52 ;2012
.25Masopust J, et al. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. Psychiatry Clin Neurosci 2012 ;
.552–66:541
.26Pope A, et al. Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic medication: survey of methods used. Br J Psychiatry 2010 ;
.72–197:67
.27Bailey L, et al. Estimating the optimal dose of flupentixol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia-a systematic review of the
literature. Psychopharmacology 2019; 236:3081–3092 .
.28Falkai P. Limitations of current therapies: why do patients switch therapies? Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18 Suppl 3:S135–S139 .
.29Yusufi B, et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22:238–243 .
.30Day JC, et al. A comparison of patients' and prescribers' beliefs about neuroleptic side-effects: prevalence, distress and causation. Acta Psychiatr Scand 1998; 97:93–97 .
.31Waddell L, et al. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. J Psychopharmacology 2008 ;
.243–22:238
.32Ohlsen RI, et al. Interrater reliability of the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale measured in patients treated with clozapine. J Psychopharmacol 2008; 22:323–329 .
.33Tiihonen J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due
to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. BMJ 2006; 333:224 .
.34Leucht C, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia–a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res 2011; 127:83–92 .
.35Leucht S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet
.2071–379:2063 ;2012
.36Kane J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry
.796–45:789 ;1988
.37McEvoy JP, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not
respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163:600–610 .
.38Lewis SW, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull 2006; 32:715–723 .
.39Stone JM, et al. Review: the biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. J Psychopharmacology 2010; 24:953–964 .
.40Agid O, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a ret-rospective data analysis. J Clin Psychiatry 2011; 72:1439–1444 .
.41Kahn RS, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreni-
form disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. Lancet Psychiatry 2018; 5:797–807.

ALGRAWANY

المبادئ العامة لوصف الدواء

- ينبغي استخدام أقل جرعة ممكنة. بالنسبة لكل مريض، يجب معايرة الجرعة إلى أقل حد معروف بأنه فعال (انظر القسم الخاص بالحد الأدنى من الجرعات الفعالة)؛ يجب أن تتم زيادة الجرعة فقط بعد أسبوع أو أسبوعين من التقييم الذي يظهر خلاله المريض استجابة ضعيفة أو معدومة.

(توجد أدلة متراكمة على أن عدم الاستجابة بعد أسبوعين يعد مؤشرًا قويًا على نتائج سيئة لاحقًا، ما لم يتم تغيير الجرعة أو الدواء).

- مع الجرعات المنتظمة من الحقن طويلة المفعول، ترتفع مستويات البلازما لمدة 6–12 أسبوعًا على الأقل بعد البدء، حتى بدون تغيير في الجرعة (انظر القسم الخاص بالحركية الدوائية للأدوية في هذا الفصل).

ولذلك يصعب تقييم زيادة الجرعة خلال هذا الوقت.

الطريقة المفضلة هي إثبات فعالية وتحمل الدواء عن طريق الفم بجرعة معينة ومن ثم إعطاء الجرعة المكافئة من ذلك الدواء في شكل حقن طويلة المفعول.

عندما لا يكون ذلك ممكنًا، يجب أن تكون الجرعة المستهدفة من الحقن طويلة المفعول للفرد هي تلك التي تم تحديدها لتكون الأمثل في التجارب السريرية (على الرغم من أن هذه البيانات ليست متاحة دائمًا للحقن طويلة المفعول الأقدم).

- بالنسبة للغالبية العظمى من المرضى، يوصى باستخدام مضاد ذهان واحد (مع أو بدون مثبتات مزاجية أو مهدئات إضافية).

بصرف النظر عن الظروف الاستثنائية (مثل زيادة كلوزابين)، ينبغي عمومًا تجنب الإفراط في استخدام الأدوية المضادة للذهان بسبب زيادة عبء التأثير الضار والمخاطر المرتبطة بإطالة فترة QT والموت القلبي المفاجئ (انظر القسم الخاص بمضادات الذهان المركبة في هذا الفصل).

- ينبغي استخدام مجموعات من مضادات الذهان فقط عندما تكون الاستجابة لمضاد ذهان واحد (بما في ذلك كلوزابين) غير كافية.

في مثل هذه الحالات، يجب تقييم وتوثيق تأثير التآذر ضد الأعراض المستهدفة والآثار الضارة بعناية. عندما لا تكون هناك فائدة واضحة، يجب أن يعود العلاج إلى علاج مضاد للذهان منفرد.

- بشكل عام، لا ينبغي استخدام مضادات الذهان "عند الضرورة" كمهدئات . الوصفات الطبية المحددة زمنياً للبنزوديازيبينات أو المهدئات العامة (مثل البروميثازين) هي موصى بها (انظر القسم الخاص بالتهدئة السريعة في هذا الفصل).
- ينبغي تقييم الاستجابات للعلاج بالأدوية المضادة للذهان باستخدام مقاييس التصنيف المعترف بها والنتائج الموثقة في سجلات المرضى.
- يجب أن يخضع أولئك الذين يتلقون مضادات الذهان لمراقبة دقيقة لصحتهم البدنية (بما في ذلك ضغط الدم والنبض وتخطيط القلب وغلوكوز البلازما والدهون في البلازما) (انظر الأقسام المناسبة في هذا الفصل).
- عند سحب مضادات الذهان، قم بتقليل الجرعة ببطء في نظام متزايد مما يقلل من مخاطر أعراض الانسحاب والذهان الارتدادي.

[ملاحظة: لم تتم الإشارة إلى هذا القسم. يرجى الاطلاع على الأقسام الفردية ذات الصلة في هذا الفصل للحصول على إرشادات مفصلة ومرجعية.]

الحد الأدنى من الجرعات الفعالة

يشير الجدول 1.1 إلى الحد الأدنى من جرعة مضادات الذهان التي من المحتمل أن تكون فعالة في الفصام الأول أو المتعدد النوبات.

سوف يستجيب معظم المرضى للجرعة المقترحة، على الرغم من أن آخرين قد يحتاجون إلى جرعات أعلى.

ونظرا للاختلاف في الاستجابة الفردية، ينبغي اعتبار جميع الجرعات تقريبية.

يتم توفير المراجع الأولية حيثما كان ذلك متاحا، ولكن تم استخدام الرأي المتفق عليه أيضا.

يتم تغطية العلاج عن طريق الفم فقط بالأدوية شائعة الاستخدام.

الجدول 1.1 الحد الأدنى للجرعة الفعالة/اليوم – مضادات الذهان

الدواء	النوبة الأولى	نوبات متعددة
FGAs		
Chlorpromazine	200mg*	300mg
Haloperidol2–7	2mg	4mg
Sulpiride8	400mg*	800mg
Trifluoperazine9,10	10mg*	15mg
SGAs		
Amisulpride11–16	300mg*	400mg*
Aripiprazole7,17–22	10mg	10mg
Asenapine7,22,23	10mg*	10mg
Blonanserin24	Not known	8mg
Brexpiprazole25–27	2mg*	4mg
Cariprazine28,29	1.5mg*	1.5mg
Iloperidone7,21,22,30	4mg*	8mg
Lumateperone31	Not known	42mg*
Lurasidone7,32	40mg HCl/37mg base*	40mg HCl/37mg base
Olanzapine4,7,33–35	5mg	7.5mg
Paliperidone22	3mg*	3mg
Pimavanserin36–38	Not known	34mg**
Quetiapine39–44	150mg* (but higher doses often used45)	300mg
Risperidone3,7,46–49	2mg	4mg
Ziprasidone7,21,50–52	40mg*	80mg

*التقدير – عدد قليل جدًا من البيانات المتاحة

**معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الذهان الناتج عن مرض باركنسون؛ الجرعة في مرض انفصام الشخصية غير معروفة

ALGRAWANY

References

.1Dudley K, et al. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4:Cd007778 .
.2McGorry PD. Recommended haloperidol and risperidone doses in first-episode psychosis. J Clin Psychiatry 1999; 60:794–795 .
.3Schooler N, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. Am J Psychiatry 2005 ;
.953–162:947
.4Keefe RS, et al. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. Biol Psychiatry 2006 ;
.105–59:97
.5Donnelly L, et al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2013; Cd001951 .
.6Oosthuizen P, et al. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment
of first-episode psychosis. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7:125–131 .
.7Leucht S, et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. SchizophrBull 2014 ;
.326–40:314
.8Soares BG, et al. Sulpiride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001162 .
.9Armenteros JL, et al. Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006 ;
.148–15:141
.10Koch K, et al. Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2014; Cd010226 .
.11Mota NE, et al. Amisulpride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD001357 .
.12Puech A, et al. Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperi -
dol. The Amisulpride Study Group. Acta Psychiatr Scand 1998; 98:65–72 .
.13Moller HJ, et al. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study
Group. Psychopharmacology 1997; 132:396–401 .
.14Sparshatt A, et al. Amisulpride – dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. Acta
Psychiatr Scand 2009; 120:416–428 .
.15Buchanan RW, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements .
SchizophrBull 2010; 36:71–93 .
.16Galletly C, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia
and related disorders. Aust N Z J Psychiatry 2016; 50:410–472 .
.17Taylor D. Aripiprazole: a review of its pharmacology and clinical utility. Int J Clin Pract 2003; 57:49–54 .
.18Cutler AJ, et al. The efficacy and safety of lower doses of aripiprazole for the treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia .
CNS Spectr 2006; 11:691–702 .
.19Mace S, et al. Aripiprazole: dose-response relationship in schizophrenia and schizoaffective disorder. CNS Drugs 2008; 23:773–780 .
.20Sparshatt A, et al. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy and response: implications for thera -
peutic drug monitoring. J Clin Psychiatry 2010; 71:1447–1456 .
.21Liu CC, et al. Aripiprazole for drug-naive or antipsychotic-short-exposure subjects with ultra-high risk state and first-episode psychosis: an
open-label study. J Clin Psychopharmacol 2013; 33:18–23 .
.22Leucht S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. Am J Psychiatry 2020; 177:342–353 .
.23Citrome L. Role of sublingual asenapine in treatment of schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7:325–339 .
.24Tenjin T, et al. Profile of blonanserin for the treatment of schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9:587–594 .
.25Correll CU, et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: review of three randomized, double-blind, placebo-con-
trolled studies. Schizophr Res 2016; 174:82–92.
26. Malla A, et al. The effect of brexpiprazole in adult outpatients with early-episode schizophrenia: an exploratory study. Int Clin
Psychopharmacol 2016; 31:307–314.
27. Kane JM, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with
acute schizophrenia. Schizophr Res 2015; 164:127–135.
28. Garnock-Jones KP. Cariprazine: a review in schizophrenia. CNS Drugs 2017; 31:513–525.
29. Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy.
Neuropsychiatr Dis Treat 2018; 14:2563–2577.

30. Crabtree BL, et al. Iloperidone for the management of adults with schizophrenia. Clin Ther 2011; 33:330–345.
31. Correll CU, et al. Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2020;
77:349–358.
32. Meltzer HY, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. Am
J Psychiatry 2011; 168:957–967.
33. Sanger TM, et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. Am J Psychiatry 1999; 156:79–87.
34. Kasper S. Risperidone and olanzapine: optimal dosing for efficacy and tolerability in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol
1998; 13:253–262.
35. Bishara D, et al. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor
occupancy, and response. JClinPsychopharmacol 2013; 33:329–335.
36. Mathis MV, et al. The US Food and Drug Administration's Perspective on the New Antipsychotic Pimavanserin. J Clin Psychiatry 2017;
78:e668–e673.
37. Ballard C, et al. Pimavanserin in Alzheimer's Disease Psychosis: efficacy in patients with more pronounced psychotic symptoms. J Prev
Alzheimers Dis 2019; 6:27–33.
38. Nasrallah HA, et al. Successful treatment of clozapine-nonresponsive refractory hallucinations and delusions with pimavanserin, a serotonin
5HT-2A receptor inverse agonist. Schizophr Res 2019; 208:217–220.
39. Small S, et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group.
Arch Gen Psychiatry 1997; 54:549–557.
40. Peuskens J, et al. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1997;
96:265–273.
41. Arvanitis LA, et al. Multiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with
haloperidol and placebo. Biol Psychiatry 1997; 42:233–246.
42. Kopala LC, et al. Treatment of a first episode of psychotic illness with quetiapine: an analysis of 2 year outcomes. Schizophr Res 2006;
81:29–39.
43. Sparshatt A, et al. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. CNS Drugs 2008; 22:49–68.
44. Sparshatt A, et al. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine:
a review. J Clin Psychiatry 2011; 72:1108–1123.
45. Pagsberg AK, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre,
double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. Lancet Psychiatry 2017; 4:605–618.
46. Lane HY, et al. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. J Clin Psychiatry 2000; 61:209–214.
47. Williams R. Optimal dosing with risperidone: updated recommendations. J Clin Psychiatry 2001; 62:282–289.
48. Ezewuzie N, et al. Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. J Psychopharm 2006; 20:86–90.
49. Li C, et al. Risperidone dose for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2009; Cd007474.
50. Bagnall A, et al. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001945.
51. Taylor D. Ziprasidone – an atypical antipsychotic. Pharm J 2001; 266:396–401.
52. Joyce AT, et al. Effect of initial ziprasidone dose on length of therapy in schizophrenia. Schizophr Res 2006; 83:285–292.

ALGRAWANY

الجرعات القصوى المرخصة

يبين الجدول التالي الجرعات القصوى المرخصة من مضادات الذهان وفقًا لتصنيف وكالة الأدوية الأوروبية اعتبارًا من فبراير 2021.

الدواء	الجرعة القصوى
FGAs – oral	
Chlorpromazine	1000mg/day
Flupentixol	18mg/day
Haloperidol	20mg/day
Levomepromazine	1200mg/day
Pericyazine	300mg/day
Perphenazine	24mg/day (64mg/day hospitalised patients)
Pimozide	20mg/day
Sulpiride	2400mg/day
Trifluoperazine	20mg/day
Zuclopenthixol	150mg/day
SGAs – oral	
Amisulpride	1200mg/day
Aripiprazole	30mg/day
Asenapine	20mg/day (sublingual)
Cariprazine	6mg/day
Clozapine	900mg/day
Lurasidone	160mg (HCl)/148mg (base)/day
Olanzapine	20mg/day
Paliperidone	12mg/day
Quetiapine	750mg/day schizophrenia (800mg/day for MR preparation) 800mg/day bipolar disorder
Risperidone	16mg/day
Sertindole	24mg/day
Long-acting injections	
Aripiprazole depot	400mg/month
Flupentixol depot	400mg/week
Fluphenazine depot	100mg every 14–35 days
Haloperidol depot	300mg every 4 weeks
Paliperidone depot 1-monthly	150mg/month

الدواء	الجرعة القصوى
Paliperidone depot 3-monthly	525mg every 3 months
Pipotiazine depot	200mg every 4 weeks
Risperidone (Janssen)	50mg every 2 weeks
Zuclopenthixol depot	600mg/week

يبين الجدول التالي الجرعات القصوى المرخصة من مضادات الذهان المتوفرة خارج الاتحاد الأوروبي، وفقًا لتصنيف إدارة الغذاء والدواء (اعتبارًا من فبراير 2021)

الدواء	الجرعة القصوى
SGAs – oral	
Blonanserin*	24mg/day oral1 (80mg/day patch2)
Brexpiprazole	4mg/day
Iloperidone	24mg/day
Lumateperone	42mg/day
Molindone	225mg/day
Pimavanserin	34mg/day
RBP-7000 (risperidone 1-monthly)	120mg/month
Ziprasidone	160mg/day

*متاح فقط في الصين واليابان وكوريا الجنوبية في وقت كتابة هذا التقرير.

References

.1Inoue Y, et al. Safety and effectiveness of oral blonanserin for schizophrenia: a review of Japanese post-marketing surveillances. J Pharmacol Sci 2021; 145:42–51 .

.2Nishibe H, et al. Striatal dopamine D2 receptor occupancy induced by daily application of blonanserin transdermal patches: phase 2 study in Japanese patients with schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2020; 24:108–117.

ALGRAWANY

الجرعات المكافئة

تعتبر معرفة الجرعات المكافئة مفيدة عند التبديل بين مضادات الذهان من الجيل الأول.

تعتمد تقديرات تكافؤ "مضادات الذهان" أو "الكلوربرومازين" بالملليجرام يوميًا بين هذه الأدوية على الخبرة السريرية وآراء لجنة الخبراء (باستخدام طرق مختلفة) وأي دراسات متاحة عن ارتباط الدوبامين.

يقدم الجدول 1.2 جرعات مكافئة تقريبية لـ مضادات الذهان من الجيل الأول.1-4

يجب أن يُنظر إلى القيم المقدمة كدليل تقريبي عند التبديل من مضاد ذهان من الجيل الأول إلى آخر وليست بديلاً عن المعايرة السريرية لجرعة الدواء الجديدة ضد التأثيرات الجانبية والاستجابة.

قد تكون الجرعات المكافئة من SGAs أقل أهمية من الناحية السريرية، بسبب تحديد وترخيص مجالات مسندة بالدليل من الجرعات بشكل أفضل لهذه الأدوية.

هناك عدة طرق مختلفة لحساب الجرعات المكافئة بناءً على، على سبيل المثال، الجرعة اليومية المحددة،5الجرعة الفعالة الدنيا6،7 ومتوسط الجرعة.8

تعطي هذه الطرق تقديرات مختلفة للجرعات المكافئة.

يوجد دليل تقريبي للغاية للجرعات اليومية المكافئة من مضادات الذهان من الجيل الثاني في الجدول 9-1.3.3،4،7

هناك خلاف كبير حول المعادلات الدقيقة، حتى بين المراجع المذكورة هنا.

لم يتم تضمين كلوزابين لأنه يحتوي على جدول معايرة أولي مميز وتغير كبير في مستوى جرعة البلازما ولأنه من المحتمل أن يكون له آلية عمل مختلفة.

إن مقارنة قدرات مضادات الذهان من الجيل الأول مع مضادات الذهان من الجيل الثاني تقدم المزيد من الشك فيما يتعلق بتكافؤ الجرعة.

تقريبًا بشكل كبير، 100 ملغ من الكلوربرومازين يعادل 1.5 ملغ من الريسبيريدون.3

الجدول 1.2 الجرعات المكافئة لمضادات الذهان من الجيل الأول

الدواء	الجرعة المكافئة	مجال القيم في الأدب الطبي
Chlorpromazine	100mg/day	Reference
Flupentixol	3mg/day	2–3mg/day
Flupentixol depot	10mg/week	10–20mg/week
Fluphenazine	2mg/day	1–5mg/day
Fluphenazine depot	5mg/week	1–12.5mg/week
Haloperidol	2mg/day	1.5–5mg/day
Haloperidol depot	15mg/week	5–25mg/week
Pericyazine	10mg/day	10mg/day
Perphenazine	10mg/day	5–10mg/day
Pimozide	2mg/day	1.33–2mg/day
Pipotiazine depot	10mg/week	10–12.5mg/week
Sulpiride	200mg/day	133–300mg/day
Trifluoperazine5mg/day	5mg/day	2.5–5mg/day
Zuclopenthixol	25mg/day	25–60mg/day
Zuclopenthixol depot	100mg/week	40–100mg/week

الجدول 1.3 مضادات الذهان من الجيل الثاني – الجرعات المكافئة التقريبية3–10

الدواء	الجرعة المكافئة التقريبية
Amisulpride	400mg
Aripiprazole	15mg
Asenapine	10mg
Blonanserin	-
Cariprazine	1.5mg
Clotiapine	100mg
Iloperidone	12mg
Lumateperone	-
Lurasidone	80mg (74mg base)
Melperone	300mg
Molindone	50mg
Olanzapine	10mg
Paliperidone LAI	100mg/month
Pimavanserin	-
Quetiapine	400mg
Risperidone oral	4mg
Risperidone LAI	50mg/2 weeks
Risperidone RBP-7000	120mg/month
Ziprasidone	80mg

– معادلة غير معروفة في وقت كتابة هذا التقرير.

References

.1Foster P. Neuroleptic equivalence. Pharm J 1989; 243:431–432 .

.2Atkins M, et al. Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research implications. Psychiatric Bull 1997 ;
.226–21:224

.3Patel MX, et al. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. Schizophr Res 2013; 149:141–148 .

.4Gardner DM, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry 2010; 167:686–693 .

.5Leucht S, et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the ddd method. Schizophr Bull 2016; 42 Suppl 1:S90–S94 .

.6Rothe PH, et al. Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: the minimum effective dose method. Schizophr
Res 2018; 193:23–28 .

.7Leucht S, et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. Schizophr Bull 2014 ;
.326–40:314

.8Leucht S, et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. Schizophr Bull 2015 ;
.1402–41:1397

.9Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2003; 64:663–667 .

.10Leucht S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. Am J Psychiatry 2020; 177:342–353.

ALGRAWANY

مضادات الذهان بجرعات عالية: الوصف والمراقبة

يمكن أن تنتج الأدوية المضادة للذهان "الجرعة العالية" من وصف دواء واحد مضاد للذهان بجرعة أعلى من الحد الأقصى الموصى به أو اثنين أو أكثر من الأدوية المضادة للذهان في نفس الوقت، والتي عند التعبير عنها كنسبة مئوية من الجرعات القصوى الموصى بها وإضافتها معًا، تؤدي إلى: جرعة تراكمية تزيد عن 100%.1

في الممارسة السريرية، ترتبط الأدوية المضادة للذهان والأدوية المضادة للذهان PRN بقوة بوصف جرعات عالية.2،3

الفعالية

لا يوجد دليل قاطع على أن الجرعات العالية من الأدوية المضادة للذهان أكثر فعالية من الجرعات القياسية لمرض الذهان.

وهذا ينطبق على استخدام الأدوية المضادة للذهان للتهدئة السريعة، ومنع الانتكاس، وعند العدائية المستمرة ولتدبير نوبات الذهان الحادة.

على الرغم من ذلك، لوحظ في المملكة المتحدة، أن ما يقرب من ربع إلى ثلث المرضى في المستشفيات الذين يتناولون الأدوية المضادة للذهان يتناولون جرعات عالية، في حين أن الحسابات الوطنية لمرض انفصام الشخصية في عام 2013، أبلغت عن وصف الأدوية لأكثر من 5000 حالة في المجتمع بالمقام الأول.

ووجد الباحثون، وصف جرعات عالية من الأدوية المضادة للذهان لـ 10% منهم.

لم يجد فحص تأثيرات الاستجابة للجرعة لمجموعة متنوعة من الأدوية المضادة للذهان أي دليل على فعالية أكبر للجرعات التي تتجاوز النطاقات المرخصة المقبولة.5،6

يبدو أن الفعالية مثالية عند تناول جرعات منخفضة نسبيًا: 4 ملجم / يوم ريسبيريدون؛ 7 300 ملجم / يوم كيوتيابين، 8 أولانزابين 10 ملجم، 9، 10 إلخ. وبالمثل، فإن العلاج بـ LAI ريسبيريدون بجرعة 100 ملجم مرتين أسبوعيًا لا يقدم أي فوائد تزيد عن 50 ملجم 2 – أسبوعيًا، 11 و320 ملجم/يوم من زيبراسيدون 12 ليس أفضل من 160 ملجم/يوم.

جميع الادوية المضادة للذهان المتوفرة حاليًا (مع استثناء محتمل للكلوزابين) تمارس تأثيرها المضاد للذهان في المقام الأول من خلال التضاد (أو الناهض الجزئي) في مستقبلات الدوبامين بعد التشابك العصبي.

هناك أدلة متزايدة على أنه في بعض المرضى المصابين بالذهان، لا يبدو أن الأعراض المقاومة ناجمة عن خلل في مسارات الدوبامين، 13–16، وبالتالي فإن زيادة حصار الدوبامين لدى هؤلاء المرضى له قيمة غير مؤكدة.

وبنفس القدر من الأهمية، فإن قانون العمل الجماعي يفرض أن زيادة الجرعة تؤدي إلى زيادات أصغر على التوالي في إشغال الدوبامين بمجرد الوصول إلى عتبة الفعالية.Dold et al. 1817

أجرى تحليلاً بعدياً للتجارب الموجهة المعشاة التي قارنت استمرار تناول الأدوية المضادة للذهان بجرعة قياسية مقابل تصاعد الجرعة لدى المرضى الذين ثبت أن الفصام لديهم لا يستجيب للعلاج الدوائي بالجرعة القياسية في تجربة استباقية نفس الدواء المضاد للذهان.

وفي هذا السياق، لم يكن هناك أي دليل على أي فائدة مرتبطة بزيادة الجرعة.

هناك عدد قليل من التجارب الموجهة المعشاة التي فحصت فعالية الجرعة العالية مقابل الجرعة القياسية في المرضى الذين تم تشخيصهم بالذهان المقاوم للعلاج 1.(TRS)

أثبتت بعضها فائدة،19 لكن غالبية هذه الدراسات قديمة، وعدد المرضى العشوائيين صغير وتصميم الدراسة ضعيف بالمعايير الحالية. استخدمت بعض الدراسات جرعات يومية تعادل أكثر من 10 جرام الكلوربرومازين.

في دراسة للمرضى الذين يعانون من الذهان في النوبة الأولى، أدت زيادة جرعة الأولانزابين حتى 30 ملغ / يوم وجرعة الريسبيريدون حتى 10 ملغ / يوم لدى غير المستجيبين للجرعات القياسية إلى زيادة مطلقة بنسبة 4٪ فقط في معدل الاستجابة الإجمالي؛ التبديل إلى مضادات الذهان البديلة، بما في ذلك كلوزابين، كان أكثر نجاحًا إلى حد كبير وجدت دراسة مفتوحة صغيرة (عدد = 12) لجرعة عالية من الكيوتيابين (تصل إلى 1400 ملغ / يوم) فوائد متواضعة في ثلث الأشخاص،21 لكن دراسات أخرى أكبر من الكيوتيابين لم تظهر أي فائدة للجرعات الأعلى.22،8، 23.

وجدت دراسة موجهة معشاة اخرى لجرعة عالية من أولانزابين (تصل إلى 45 ملغ/يوم) مقابل كلوزابين لعلاج الذهان المقاوم للعلاج فعالية مماثلة للعلاجين، لكنها خلصت إلى أنه، نظرًا لصغر حجم العينة، سيكون من السابق لأوانه استنتاج أنهما كانا متساويان.24

خلصت مراجعة منهجية للدراسات ذات الصلة التي تقارن الأولانزابين بجرعة قياسية أعلى مع كلوزابين للذهان المقاوم على العلاج (TRS) إلى أنه في حين أن الأولانزابين، خاصة في الجرعات الأعلى، يمكن اعتباره بديلاً للكلوزابين في TRS، إلا أن كلوزابين لا يزال لديه أقوى دليل على الفعالية.

أكد التحليل المنهجي الأخير في دراسة استجابة الجرعة (وبشكل كبير) ملاحظة منحنى الاستجابة للجرعة المسطح أو الأفقي فوق جرعة معينة لجميع مضادات الذهان، مع الاستثناءات المحتملة للأولانزابين واللوراسيدون (مع هذين العقارين، هناك أدلة على أن الجرعات عند الطرف العلوي من النطاق المرخص تكون أكثر فعالية إلى حد ما من الجرعات المنخفضة 27،10).

أشارت هذه المراجعة المنهجية أيضًا إلى أن الجرعات الأعلى التي لا يحتمل أن يكون هناك فائدة إضافية كانت أعلى إلى حد ما من تلك المذكورة أعلاه، على سبيل المثال. ريسبيريدون 6.3 ملغ / يوم؛ كيتيابين 482 ملغ/يوم

أشارت هذه المراجعة المنهجية أيضًا إلى أن الجرعات الأعلى التي لا يحتمل أن يكون هناك فائدة إضافية منها كانت أعلى إلى حد ما من تلك المذكورة أعلاه، على سبيل المثال. ريسبيريدون 6.3 ملغ / يوم؛ كيتيابين 482 ملغ/يوم.

ولكن الأهم من ذلك، أنه لا يوجد أي دليل يدعم استخدام جرعات من أي دواء أعلى من النطاق المرخص له.

التأثيرات الجانبية

ترتبط غالبية الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج المضاد للذهان بالجرعة.

والتي تشمل أعراض خارج هرمية،والتخدير، وانخفاض ضغط الدم الوضعي، وتأثيرات مضادات الكولين، وإطالة فترة QTc والوفيات الناجمة عن أمراض القلب التاجية.28–31

من الواضح أن العلاج بمضادات الذهان بجرعة عالية يرتبط بعبء أكبر من الآثار الجانبية.33،32،28،23،12

هناك بعض الأدلة على أن تخفيض جرعة مضادات الذهان من جرعة عالية جدًا (متوسط 2253 ملغ من مكافئات الكلوربرومازين يوميًا) إلى جرعة عالية (متوسط 1315 ملغ من مكافئات الكلوربرومازين يوميًا) يؤدي إلى تحسينات في الإدراك والأعراض السلبية.34

التوصيات

- ينبغي أن يكون استخدام الأدوية المضادة للذهان بجرعات عالية ممارسة سريرية استثنائية، ولا يُستخدم إلا عندما تفشل التجارب الكافية للعلاجات القياسية، بما في ذلك كلوزابين.
- إذا تم وصف جرعة عالية من الأدوية المضادة للذهان، فيجب أن تكون مراجعة وتوثيق الأعراض المستهدفة والاستجابة العلاجية والآثار الجانبية ممارسة قياسية، ومن الأفضل استخدام مقاييس التصنيف المعتمدة، بحيث يكون هناك اعتبار مستمر لنسبة المخاطر إلى الفوائد للمريض.

ALGRAWANY

وصف الأدوية المضادة للذهان بجرعات عالية

قبل استخدام الجرعات العالية، تأكد من:

- تم إتاحة الوقت الكافي للاستجابة (راجع القسم الخاص بوقت الاستجابة).
- تمت تجربة دواءين مختلفين على الأقل من مضادات الذهان بالتتابع (بما في ذلك، إن أمكن، أولانزابين).
- فشل علاج كلوزابين أو لم يتم تحمله بسبب ندرة المحببات أو غيرها من الآثار الجانبية الخطيرة.
  يمكن إدارة معظم الآثار الجانبية الأخرى.
  قد ترفض نسبة صغيرة من المرضى أيضًا تناول نظام كلوزابين.
- لا يوجد شك في الالتزام بتناول الأدوية (استخدام اختبارات الدم، والسوائل/الأقراص القابلة للتشتت، والمستحضرات المضادة للذهان في المستودعات/LAI، وما إلى ذلك).
- لا يتم وصف الأدوية المساعدة مثل مضادات الاكتئاب أو مثبتات المزاج.
- لقد فشلت الأساليب النفسية أو أنها غير مناسبة.

يجب أن يكون قرار استخدام الجرعات العالية:

- أن يتم من قبل طبيب نفسي ذو خبرة
- إشراك الفريق متعدد التخصصات
- يتم ذلك، إن أمكن، بموافقة المريض المستنيرة

عملية

- استبعاد موانع الاستعمال (شذوذات تخطيط القلب، اختلال كبدي)
- ضع في اعتبارك تقليل أي مخاطر تشكلها الأدوية المصاحبة) على سبيل المثال احتمال التسبب في إطالة فترة QTc، أو اضطراب الإلكتروليت أو التفاعلات الحركية الدوائية عن طريق تثبيط سايتوكروم ب(CYP
- قم بتوثيق قرار وصف الجرعات العالية في الملاحظات السريرية مع وصف الأعراض المستهدفة.

وينصح باستخدام مقياس التقييم المناسب

- ينبغي إتاحة الوقت الكافي للاستجابة بعد كل زيادة في الجرعة قبل إجراء أي زيادة أخرى

المراقبة

- ينبغي إجراء المراقبة الجسدية على النحو المبين في القسم الخاص بالمراقبة
- يجب أن يكون لدى جميع المرضى الذين يتناولون جرعات عالية تخطيط كهربية القلب بشكل منتظم (خط الأساس، عندما يتم الوصول إلى مستويات المصل الثابتة بعد كل زيادة في الجرعة، ثم كل 6 إلى 12 شهرًا). وينصح بمراقبة الكيمياء الحيوية/تخطيط القلب الإضافي إذا كانت الأدوية المعروفة بتأثيرها تسبب اضطرابات الكهارل أو إطالة QTc يتم وصفها لاحقًا بشكل مشترك
- ينبغي تقييم الأعراض المستهدفة بعد 6 أسابيع و3 أشهر. إذا حدث تحسن غير كاف في هذه الأعراض، فيجب تقليل الجرعة إلى المعدل الطبيعي

References

.1Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. College Report CR190 2014 .
.2Paton C, et al. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescrib - ing. Br J Psychiatry 2008; 192:435–439 .
.3Roh D, et al. Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a 5-year comparison. Aust N Z J Psychiatry 2014 ; .60–48:52
.4Patel MX, et al. Quality of prescribing for schizophrenia: evidence from a national audit in England and Wales. Eur Neuropsychopharmacol .509–24:499 ;2014
.5Davis JM, et al. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:192–208 .
.6Gardner DM, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry 2010; 167:686–693 .
.7Ezewuzie N, et al. Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. J Psychopharm 2006; 20:86–90 .
.8Sparshatt A, et al. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. CNS Drugs 2008; 22:49–68 .
.9Kinon BJ, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double - blind, fixed-dose study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:392–400 .
.10Bishara D, et al. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. J Clin Psychopharmacol 2013; 33:329–335 .
.11Meltzer HY, et al. A six month randomized controlled trial of long acting injectable risperidone 50 and 100 mg in treatment resistant schizo - phrenia. Schizophr Res 2014; 154:14–22 .
.12Goff DC, et al. High-dose oral ziprasidone versus conventional dosing in schizophrenia patients with residual symptoms: the ZEBRAS study . J Clin Psychopharmacol 2013; 33:485–490 .
.13Egerton A, et al. Dopamine and glutamate in antipsychotic-responsive compared with antipsychotic-nonresponsive psychosis: a multicenter
positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy study (STRATA). Schizophr Bull 2020; 47:505–516 .
.14Kapur S, et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157:514–520 .
.15Demjaha A, et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 2012; 169:1203–1210 .
.16Gillespie AL, et al. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review .
BMC Psychiatry 2017; 17:12 .
.17Horowitz MA, et al. Tapering Antipsychotic Treatment. JAMA Psychiatry 2020; 78:125–126 .
.18Dold M, et al. Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Res 2015 ; .193–166:187
.19Aubree JC, et al. High and very high dosage antipsychotics: a critical review. J Clin Psychiatry 1980; 41:341–350 .
.20Agid O, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a ret - rospective data analysis. J Clin Psychiatry 2011; 72:1439–1444 .
.21Boggs DL, et al. Quetiapine at high doses for the treatment of refractory schizophrenia. Schizophr Res 2008; 101:347–348 .
.22Lindenmayer JP, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, fixed-dose, clinical trial of quetiapine at 600 versus 1200 mg/d for patients
with treatment-resistant schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol 2011; 31:160–168 .
.23Honer WG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and tolerability of high-dose quetiapine in patients with
persistent symptoms of schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2012; 73:13–20.
.24Meltzer HY, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizo -
phrenia. J Clin Psychiatry 2008; 69:274–285 .
.25Souza JS, et al. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review
and meta-analyses. CNS Spectr 2013; 18:82–89 .
.26Leucht S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. Am J Psychiatry 2020; 177:342–353 .
.27Loebel A, et al. Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2016; 77:1672–1680 .
.28Osborn DP, et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General
Practice Rsearch Database. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:242–249 .
.29Ray WA, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009; 360:225–235 .
.30Barbui C, et al. Antipsychotic dose mediates the association between polypharmacy and corrected QT interval. PLoS One 2016; 11:e0148212 .
.31Weinmann S, et al. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. Schizophr Res 2009; 113:1–11 .
.32Bollini P, et al. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. Psychol Med 1994 ; .316–24:307
.33Baldessarini RJ, et al. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. Arch Gen Psychiatry .90–45:79 ;1988
.34Kawai N, et al. High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: the effect of dose-reduction. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30:1009–1014.

ALGRAWANY

مضادات الذهان المركبة (الأدوية المتعددة المضادة للذهان

في ممارسة الطب النفسي، تعد الوصفات الطبية للأدوية المضادة للذهان شائعة1-3 وغالبًا ما تكون طويلة الأمد.4 من المحتمل أن تشتمل الأدوية المركبة على مستحضرات LAI المضادة للذهان، 5،6 الكيوتيابين 7 وFGAs، 8 وربما يعكس آخرها الاستخدام المتكرر للهالوبيريدول والكلوربرومازين كأدوية متطلبة.

استجابة ضعيفة للعلاج الأحادي المضاد للذهان

وجدت عمليات التدقيق السريرية الوطنية التي أجريت في المملكة المتحدة كجزء من برنامج تحسين الجودة التابع لمرصد وصف الأدوية للصحة العقلية (POMH-UK) أن الأسباب الأكثر شيوعًا المسجلة لوصف الأدوية المضادة للذهان المنتظمة والمدمجة كانت الاستجابة الضعيفة للعلاج الأحادي المضاد للذهان وفترة التقاطع. أثناء التحول من مضاد للذهان إلى آخر.

وجد أن استخدام الأدوية المضادة للذهان يرتبط بعمر المريض الأصغر سنًا، وجنس الذكور، وزيادة شدة المرض وتعقيده وإزمانه، بالإضافة إلى ضعف الأداء، وحالة المرضى الداخليين وتشخيص الذهان .12-2،7،10

تعزز هذه الارتباطات إلى حد كبير فكرة استخدام الأدوية المتعددة المضادة للذهان حيث ثبت أن الذهان مقاوم لتجارب العلاج الأحادي المضاد للذهان.15-10،13

ومع ذلك، هناك نقص في الأدلة القوية على أن فعالية الأدوية المضادة للذهان مجتمعة تتفوق على العلاج بمضاد ذهان واحد.

وجد التحليل البعدي لـ 16 تجربة موجهة معشاة في الفصام، في مقارنة التعزيز بمضاد ذهان ثانٍ بالمقارنة مع استمرار العلاج الأحادي المضاد للذهان، أن الجمع بين الأدوية المضادة للذهان يفتقر إلى أدلة ثنائية التعمية/عالية الجودة لتحديد الفعالية الشاملة.

علاوة على ذلك، في المرضى الذين يعانون من الذهان، فإن آثار التغيير مرة أخرى من الأدوية المتعددة المضادة للذهان إلى العلاج الأحادي، حتى عند إجرائها بعناية، غير مؤكدة.

في حين أشارت نتائج دراستين عشوائيتين إلى أن غالبية المرضى قد يتحولون بنجاح من الأدوية المتعددة المضادة للذهان إلى العلاج الأحادي دون فقدان السيطرة على الأعراض،18،19 أبلغت دراسة أخرى عن زيادات أكبر في الأعراض بعد ستة أشهر لدى المشاركين الذين تحولوا إلى العلاج الأحادي المضاد للذهان. 20 على الرغم من أن التوقع هو أنه يمكن إدارة مثل هذا التفاقم بنجاح

العلاج المضاد للذهان على المدى الطويل

سعت دراسة سكانية غير تدخلية في هنغاريا، إلى مقارنة فعالية العلاج الأحادي المضاد للذهان مع استخدام الأدوية المضادة للذهان مجتمعة خلال فترة مراقبة مدتها عام واحد.

وخلص الباحثون إلى أنه في حين أن النتائج قدمت دليلا على تفوق العلاج الأحادي على الإفراط الدوائي لـ SGAs من حيث وقف العلاج لجميع الأسباب في الذهان، فقد ارتبط الإفراط الدوائي بانخفاض احتمال الوفيات والاستشفاء النفسي.21

وعلى نحو مماثل، أفادت دراسة رصدية استمرت عشرين عاما في فنلندا عن خطر إعادة الدخول إلى المستشفى في مجموعة مكونة من 62250 مريضا يعالجون في المستشفى مصابين بالذهان.

لتقليل تحيز الاختيار، استخدم الباحثون التحليلات الفردية، مع استخدام كل مريض تحت سيطرتهم.
وكانت النتيجة الرئيسية هي أن مجموعات مضادات الذهان، وخاصة تلك التي تشمل كلوزابين وأدوية مضادات الذهان LAI، كانت مرتبطة مع خطر أقل قليلاً لإعادة العلاج النفسي مقارنة بالعلاج الأحادي.22
على الرغم من إعاقة تفسير مثل هذه النتائج الواقعية بسبب الارباك في دواعي الاستخدام، فربما يكون هناك عدة تفسيرات معقولة.
قد يكون الجمع بين الأدوية المضادة للذهان ومستقبلات مختلفة أكثر فعالية يؤدي إلى فعالية علاجية أفضل و/أو تقليل عبء الآثار الجانبية وبالتالي نتائج أفضل.
قد يكون من الممكن أيضًا أن يؤدي الاشتراك في وصف دواءين مضادين للذهان إلى تحسين الالتزام بتناول الدواء حيث يزيد من احتمالية استخدام المريض لواحد منهما على الأقل.22
هناك تفسير أكثر تعقيدًا وتأمليًا يتعلق بالنتيجة التي تشير إلى أنه في الممارسة السريرية، يبدو أن مستحضرات كلوزابين و LAI المضادة للذهان هي العلاجات الأحادية الأكثر فعالية للوقاية من الانتكاس في مرض الذهان .24
وبالتالي، فإن إضافة دواء مضاد للذهان ثانٍ إلى كلوزابين أو دواء مضاد للذهان LAI في محاولة للتخفيف من الآثار الجانبية الإستقلابية (على سبيل المثال عن طريق إضافة أريبيبرازول) أو إدارة أعراض الإثارة أو القلق أو اضطراب النوم (على سبيل المثال عن طريق إضافة أولانزابين أو كيتيابين) قد يعزز من قدرة المريض على التحمل. المشاركة في علاجهم وتحسين الالتزام بالعلاج الفعال المضاد للذهان الذي تم تعزيزه.

الآثار الجانبية

ربما تكون الأدلة على الضرر المحتمل مع الأدوية المضادة للذهان أكثر إقناعًا.
ارتبطت الآثار الجانبية المهمة سريريًا بالأدوية المضادة للذهان، مما قد يعكس جزئيًا أن مثل هذا التدبير عادة ما يكون وصفة طبية بجرعة عالية
هناك تقارير عن زيادة انتشار وشدة الأعراض خارج الهرمية، 26،27 زيادة الآثار الجانبية الإستقلابية والسكري، 20،28،29 العجز الجنسي، 30 زيادة خطر كسر الورك، 31 العلوص الشللي، 32 نوبات الصرع الكبير، 33 تطاول الفترات من QTc34 وعدم انتظام ضربات القلب.13
التحول من الأدوية المتعددة المضادة للذهان إلى العلاج الأحادي قد ثبت أنه يؤدي إلى تحسينات جديرة بالاهتمام في الأداء المعرفي.19
الأدلة المتعلقة بزيادة معدل الوفيات مع استمرار نظام الأدوية المتعددة المضادة للذهان غير متناسقة.
لم تجد دراستان كبيرتان للحالات والشواهد ودراسة قاعدة البيانات 35–37 أي زيادة في الوفيات لدى مرضى الفصام الذين يتلقون الأدوية المتعددة المضادة للذهان، مقارنة بالعلاج الأحادي المضاد للذهان.
على أية حال، دراسة حشدية cohortاستباقية ل10 سنوات حول 88 مريضاً للفصام أشارت أن تلقي أكثر من دواء مضاد للذهان في وقت واحد كان مرتبطًا بزيادة كبيرة في معدل الوفيات.17،38
استكشف هؤلاء الباحثون إمكانية أن يكون استخدام الأدوية المضادة للذهان مجتمعة بمثابة وكيل لزيادة شدة المرض النفسي/زيادة مقاومة المرض النفسي، لكنهم لم يجدوا أي ارتباط بين الوفيات وأي مؤشر مُقاس لشدة المرض، على الرغم من أن هذه التدابير ركزت على الأعراض السلبية والعجز المعرفي.
39علاوة على ذلك، كشف تحليل البيانات من قاعدة بيانات كبيرة مجهولة المصدر للرعاية الصحية العقلية (2007–2014) لـ 10945 مريضًا بالغًا مصابًا بمرض عقلي خطير والذين وُصف لهم مضادات للذهان أحادية أو متعددة لمدة ستة أشهر أو أكثر، عن وجود ارتباط ضعيف بين العلاج المنتظم وطويل الأمد بالأدوية المضادة للذهان والوفيات الناجمة عن جميع الأسباب والأسباب

ALGRAWANY

الطبيعية للوفاة.39

ومع ذلك، خلص الباحثون إلى أن الأدلة على الارتباط كانت محدودة، حتى بعد التحكم في تأثير الجرعة. وجدت دراسة أخرى، شملت متابعة 99 مريضًا مصابًا بالذهان على مدى 25 عامًا، أن أولئك الذين وُصف لهم ثلاثة مضادات للذهان في وقت واحد كانوا أكثر عرضة للوفاة بمقدار الضعف مقارنة بأولئك الذين وصف لهم دواء واحد فقط.40

نظر هؤلاء المؤلفون أيضًا في إمكانية تأثير تحيز الإشارة على النتائج، وتوقعوا بأن الأدوية المضادة للذهان مجتمعة قد تكون أكثر احتمالية لوصفها لعلاج حالات الذهان الأكثر شدة.

نظرًا للارتباط بين الأدوية المضادة للذهان المركبة وعبء الآثار الجانبية الأكبر، 15، 41 فإنه يجب أن يكون من الممارسات المعيارية أن يتم توثيق الأساس المنطقي لوصف مضادات الذهان المركبة في الحالات الفردية في السجلات السريرية، إلى جانب وصف واضح للفوائد. والآثار الجانبية للتجربة الفردية للاستراتيجية.

من الناحية الطبية والقانونية، قد يبدو هذا أمرًا حكيمًا على الرغم من أنه كذلك من الناحية العملية نادرا ما يتم ذلك.42

استخدام الأدوية المضادة للذهان المركبة في الممارسة السريرية

هناك عدد لا يحصى من مجموعات الأدوية المضادة للذهان، لكن البيانات محدودة للغاية حول مخاطرها وفوائدها النسبية فيما يتعلق بالاستجابة العلاجية الشاملة أو مجموعات الأعراض المستهدفة.

تشمل العيوب السريرية للتعدد الدوائي المضاد للذهان

زيادة عبء الآثار الجانبية، وارتفاع الجرعة الإجمالية، وزيادة خطر التفاعلات الدوائية، وضعف الالتزام بالأدوية المرتبطة بتعقيد العلاج، وصعوبات في إسناد أي استجابة لواحد أو أكثر من الأدوية المضادة للذهان الموصوفة، مما يؤدي إلى إلى صعوبة تحديد الآثار المترتبة على النظام الأمثل على المدى الطويل.6

على الرغم من محدودية قاعدة الأدلة الداعمة، فإن استخدام الأدوية المتعددة المضادة للذهان هو عرف وممارسة راسخة في العديد من البلدان.43–45

علاوة على ذلك، فإن الإجماع العام عبر إرشادات العلاج على أن استخدام الأدوية المضادة للذهان لعلاج الأمراض الذهانية المقاومة لا ينبغي النظر فيه إلا بعد استنفاد العلاجات الدوائية الأخرى القائمة على الأدلة مثل كلوزابين، ولا يتم اتباعه باستمرار في الممارسة السريرية. 46،13،12،6–48

ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن تجربة زيادة كلوزابين باستخدام دواء مضاد للذهان ثانٍ لتعزيز الفعالية هي ممارسة محتملة الدعم49–53 (انظر القسم الخاص بزيادة كلوزابين في هذا الفصل).

الاستراتيجيات الدوائية المتعددة المضادة للذهان ذات المبررات الصحيحة المحتملة هي إضافة أريبيبرازول لتقليل وزن الجسم لدى المرضى الذين يتلقون كلوزابين 54، 55 ولتطبيع مستويات البرولاكتين لدى أولئك الذين يتناولون هالوبيريدول 56 وريسبيريدون LAI57 (على الرغم من أنه ليس أميسولبرايد 58).

إن الإفراط الدوائي باستخدام أريبيبرازول في مثل هذه الظروف قد يمثل ممارسة جديرة بالاهتمام وقائمة على الأدلة.وإن كان ذلك في غياب التجارب التنظيمية التي تثبت السلامة.

ومع ذلك، في كثير من الحالات، قد يكون استخدام أريبيبرازول وحده خيارًا أكثر منطقية.

خاتمة

يمكن اعتبار بعض النتائج المذكورة أعلاه بمثابة تحدي للإجماع السائد على أن وصف أكثر من دواء مضاد للذهان من غير المرجح أن يحسن الفعالية وقد يزيد من معدلات الإصابة بالإمراضية الطبية.

ومع ذلك، بناءً على الأدلة المتاحة حاليًا فيما يتعلق بالفعالية واحتمال حدوث آثار ضارة خطيرة، قد يكون من الأفضل تجنب الاستخدام الروتيني للأدوية المضادة للذهان المركبة غير كلوزابين.

ملخص

- هناك نقص في الأدلة القوية التي تدعم فعالية الأدوية المضادة للذهان المركبة غير كلوزابين
- هناك أدلة قوية تدعم احتمال حدوث ضرر، ولذلك ينبغي عمومًا تجنب استخدام الأدوية المضادة للذهان المركبة، والتي عادة ما تكون وصفة طبية بجرعات عالية.
- يتم وصف الأدوية المركبة المضادة للذهان بشكل شائع، ويبدو أن هذه الممارسة مقاومة نسبيًا للتغيير
- كحد أدنى من المتطلبات، ينبغي مراقبة جميع المرضى الذين توصف لهم أدوية مضادة للذهان متعددة بشكل منهجي بحثًا عن الآثار الجانبية (بما في ذلك تخطيط كهربية القلب) وتوثيق أي تأثير مفيد على أعراض المرض الذهاني بعناية.
- تظهر بعض إستراتيجيات الأدوية المتعددة المضادة للذهان (مثل التوليفات مع الأريبيبرازول) فوائد من حيث التحمل ولكن ليس الفعالية.

References

1. Harrington M, et al. The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. Psychiatric Bull 2002; 26:414–418.
2. Gallego JA, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. Schizophr Res 2012; 138:18–28.
3. Sneider B, et al. Frequency and correlates of antipsychotic polypharmacy among patients with schizophrenia in Denmark: a nation-wide pharmacoepidemiological study. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25:1669–1676.
4. Procyshyn RM, et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. J Clin Psychiatry 2010; 71:566–573.
5. Aggarwal NK, et al. Prevalence of concomitant oral antipsychotic drug use among patients treated with long-acting, intramuscular, antipsychotic medications. J Clin Psychopharmacol 2012; 32:323–328.
6. Barnes T, et al. Antipsychotic long acting injections: prescribing practice in the UK. Br J Psychiatry Suppl 2009; 52:S37–S42.
7. Novick D, et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the treatment of outpatients with schizophrenia in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study. J Nerv Ment Dis 2012; 200:637–643.
8. Paton C, et al. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing. Br J Psychiatry 2008; 192:435–439.
9. Prescribing Observatory for Mental Health. Topic 1g & 3d. Prescribing high dose and combined antipsychotics on adult psychiatric wards. 2017; Prescribing Observatory for Mental Health CCQI1272.
10. Correll CU, et al. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. Psychiatr Clin North Am 2012; 35:661–681.
11. Baandrup L, et al. Association of antipsychotic polypharmacy with health service cost: a register-based cost analysis. Eur J Health Econ 2012; 13:355–363.
12. Kadra G, et al. Predictors of long-term (≥6 months) antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental healthcare. Schizophr Res 2016; 174:106–112.
13. Grech P, et al. Long-term antipsychotic polypharmacy: how does it start, why does it continue? Ther Adv Psychopharmacol 2012; 2:5–11.
14. Malandain L, et al. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: results from a nationwide cohort study.
Schizophr Res 2018; 192:213–218.
15. Fleischhacker WW, et al. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17:1083–1093.
16. Ortiz-Orendain J, et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia. Schizophr Bull 2018; 44:15–17.
17. Galling B, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry 2017; 16:77–89.
18. Essock SM, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. Am J Psychiatry 2011; 168:702–708.
19. Hori H, et al. Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. J Psychiatr Res 2013; 47:1843–1848.
20. Constantine RJ, et al. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. Schizophr Res 2015; 166:194–200.
21. Katona L, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. Schizophr Res 2014; 152:246–254.
22. Tiihonen J, et al. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2019; 76:499–507.
23. Goff DC. Can adjunctive pharmacotherapy reduce hospitalization in schizophrenia?: insights from administrative databases. JAMA Psychiatry 2019; 76:468–470.

.24Tiihonen J, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017; 74:686–693.
.25López de Torre A, et al. Antipsychotic polypharmacy: a needle in a haystack? Gen Hosp Psychiatry 2012; 34:423–432.
.26Carnahan RM, et al. Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy. Acta Psychiatr
Scand 2006; 113:135–141.
.27Gomberg RF. Interaction between olanzapine and haloperidol. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:272–273.
.28Suzuki T, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine
plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. Human Psychopharmacology 2008; 23:455–463.
.29Gallego JA, et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. Exp Opin Drug Saf 2012; 11:527–542.
.30Hashimoto Y, et al. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. Psychiatry Clin Neurosci 2012; 66:405–410.
.31Sorensen HJ, et al. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis. Eur Neuro Psychopharmacol 2013; .878–23:872
.32Dome P, et al. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; .560–31:557
.33Hedges DW, et al. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. Ann Pharmacother 2002; 36:437–439.
.34Beelen AP, et al. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. Hum Exp Toxicol 2001; 20:215–219.
.35Baandrup L, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. J Clin Psychiatry 2010; 71:103–108.
.36Chen Y, et al. Antipsychotics and risk of natural death in patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2019; 15:1863–1871.
.37Tiihonen J, et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. ArchGenPsychiatry .483–69:476 ;2012
.38Waddington JL, et al. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psychiatry 1998; 173:325–329.
.39Kadra G, et al. Long-term antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental health care and the risk of mortality. Acta Psychiatr Scand 2018; 138:123–132.
.40Joukamaa M, et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry 2006; 188:122–127.
.41Centorrino F, et al. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits.
Am J Psychiatry 2004; 161:700–706.
.42Taylor D, et al. Co-prescribing of atypical and typical antipsychotics – prescribing sequence and documented outcome. Psychiatric Bull 2002; .172–26:170
.43Kreyenbuhl J, et al. Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia. Psychiatr Serv 2007; .990–58:983
.44Nielsen J, et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. J Psychopharmacology 2010; 24:965–971.
.45Ascher-Svanum H, et al. Comparison of patients undergoing switching versus augmentation of antipsychotic medications during treatment for schizophrenia. Neuro Psychiatr Dis Treat 2012; 8:113–118.
.46Goren JL, et al. Antipsychotic prescribing pathways, polypharmacy, and clozapine use in treatment of schizophrenia. Psychiatr Serv 2013; .533–64:527
.47Howes OD, et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. Br J Psychiatry 2012; 201:481–485.
.48Thompson JV, et al. Antipsychotic polypharmacy and augmentation strategies prior to clozapine initiation: a historical cohort study of 310 adults with treatment-resistant schizophrenic disorders. J Psychopharmacology 2016; 30:436–443.
.49Shiloh R, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 1997; 171:569–573.
.50Josiassen RC, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2005; 162:130–136.
.51Paton C, et al. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:198–204.
.52Barbui C, et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? Schizophr Bull 2009; 35:458–468.
.53Taylor DM, et al. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. Acta Psychiatr Scand 2009; 119:419–425.
.54Fleischhacker WW, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13:1115–1125.
.55Cooper SJ, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis
and antipsychotic drug treatment. J Psychopharmacology 2016; 30:717–748.
.56Shim JC, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebocontrolled
trial. Am J Psychiatry 2007; 164:1404–1410.
.57Trives MZ, et al. Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection. J Clin Psychopharmacol 2013; 33:538–541.
.58Chen CK, et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide
antipsychotics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010; 34:1495–1499.
.59Lin SK. Antipsychotic polypharmacy: a dirty little secret or a fashion? Int J Neuropsychopharmacol 2020; 23:125–131.
.60Guinart D, et al. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not? J Clin Psychiatry 2020; 81:19ac13118.

الوقاية من الذهان

المرحلة الأولى من الذهان

توفر مضادات الذهان حماية فعالة ضد الانتكاس، على الأقل على المدى القصير إلى المتوسط، ويبدو أن إدخال مضادات الذهان في الخمسينيات قد أدى إلى تحسين النتائج بشكل عام. وجد التحليل التلوي للتجارب ذات شواهد المقارنة مع الدواء الغفل أن 26% من مرضى المرحلة الأولى الذين تم اختيارهم عشوائيا لتلقي مضادات الذهان انتكسوا بعد 6-12 شهرا مقارنة بـ 61% من الذين تم اختيارهم عشوائيا لتلقي العلاج الغفل. على الرغم من أن الإجماع الحالي هو أن مضادات الذهان يجب وصفها لمدة سنة أو سنتين بعد النوبة الأولى من مرض انفصام الشخصية، وجدت إحدى الدراسات أن سحب العلاج المضاد للذهان بما يتماشى مع هذا الإجماع أدى إلى معدل انتكاس يبلغ حوالي 80٪ بعد عام واحد بدون دواء و98٪ بعد عامين. كشفت دراسة سكانية سويدية أجريت عام 2019 أنه كلما طال العلاج بمضادات الذهان، انخفض خطر دخول المستشفى (على سبيل المثال، أولئك الذين تلقوا علاجا لمدة 5 سنوات كان لديهم نصف معدل دخول المستشفى لأولئك الذين عولجوا لمدة أقل من 6 أشهر).

أكدت دراسات أخرى في الفصام في المرحلة الأولى أن أقلية صغيرة فقط من المرضى الذين توقفوا عن العلاج ظلوا بصحة جيدة بعد 1-2 سنة (على سبيل المثال وجدت دراسة صغيرة أن 94٪ من مرضى المرحلة الأولى انتكسوا خلال عامين من إيقاف حقن الريسبيريدون طويل المفعول ، 97% في ثلاث سنوات). كان التحليل التلوي لعام 2018 لثمانية تجارب معشاة ذات شواهد أكثر تفاؤلا إلى حد ما، ووجد أن معدلات الانتكاس بلغت في المتوسط 35% (تم علاجها) و61% (توقفت) عند 18-24 شهرا.

متابعة لمدة 5 سنوات لتجربة معشاة ذات شواهد لمدة عامين تم خلالها تلقى المرضى إما علاجا مضادا للذهان أو تم تخفيض جرعاتهم المضادة للذهان أو إيقافها وجدت تماما أنه في حين أن هناك ميزة واضحة للعلاج بمضادات الذهان وفيما يتعلق بالحد من الانتكاسات قصيرة المدى، فقد فقدت هذه الميزة في المدى المتوسط. وعلاوة على ذلك، كانت مجموعة خفض الجرعة/ التوقف تتلقى أقل جرعات من الأدوية المضادة للذهان في المتابعة وكان لها نتائج وظيفية أفضل. هناك تفسيرات عديدة لهذه النتائج، ولكن أقصى ما يمكن استنتاجه هو أن تخفيض الجرعة هو خيار محتمل في الذهان في المرحلة الأولى. هذه الدراسة انتقدت بشدة وهنا بالتأكيد دراسات أخرى تظهر نتائج كارثية للتوقف عن تناول مضادات الذهان، وإن كان ذلك على مدى فترات أقصر مع عدد أقل من المواضيع. ومع ذلك، فإن بعض المرضى الذين يعانون من الذهان في المرحلة الأولى لن يحتاجوا إلى مضادات طويلة الأمد ليبقوا بصحة جيدة - تم طرح أرقام تصل إلى 18-30٪.

لا توجد عوامل متعلقة مريض موثوقة مرتبطة بالنتيجة بعد التوقف عن مضادات الذهان لدى مرضى المرحلة الأولى (بخلاف استخدام القنب)، ولا يزال هناك المزيد من الأدلة لصالح الاستمرار في تناول مضادات الذهان أكثر من إيقافها. هناك دلائل تشير إلى أن أنظمة التوقف لفترات طويلة جدا باستخدام التناقص المتزايد (انظر قسم إيقاف مضادات الذهان) قد يوفر أفضل فرصة للانسحاب بنجاح من العلاج المضاد للذهان.
تجدر الإشارة إلى أن تعريفات الانتكاس تركز عادة على شدة الأعراض الإيجابية، وتتجاهل إلى حد كبير الأعراض المعرفية والسلبية: فالأعراض الإيجابية من المرجح أن تؤدي إلى دخول المستشفى بينما الأعراض المعرفية والسلبية (التي تستجيب بشكل أقل، وفي بعض الظروف قد تتفاقم بسبب العلاج المضاد للذهان) يكون لها تأثير إجمالي أكبر على نوعية الحياة.

فيما يتعلق باختيار مضادات الذهان، في سياق تجربة معشاة ذات شواهد، لم يقدم كلوزابين أي ميزة على الكلوربرومازين على المدى المتوسط في مرضى المرحلة الأولى الذين يعانون من مرض غير قابل للعلاج. ولكن في دراسة طبيعية كبيرة للمرضى الذين تم قبولهم للمرة الأولى لعلاج الذهان كان أداء مرضى الفصام والكلوزابين والأولانزابين أفضل فيما يتعلق بمنع إعادة القبول مقارنة بمضادات الذهان الفموية الأخرى. في هذه الدراسة نفسها، يبدو أن استخدام الحقن المضاد للذهان طويل المفعول يقدم مزايا مقارنة بمضادات الذهان الفموية على الرغم من الخلط من حيث الاستطباب (سوف يتم وصف الحقن لأولئك الذين يعتبرون من غير ملتزمين بالدواء، وعن طريق الفم إلى أولئك الذين يُنظر إليهم على أنهم يتمتعون بحسن الالتزام). أظهرت الدراسات اللاحقة ميزة كبيرة للريسبيريدون طويل المفعول على الريسبيريدون عن طريق الفم في مرضى المرحلة الأولى وفائدة أصغر ولكن جوهرية للبالبيريدون LAI على مضادات الذهان الفموية في "الفصام الذي تم تشخيصه مؤخرا".

في أحدث دراسة، كان الأميسولبرايد أظهر أنه يعطي نتائج جيدة، وكان البقاء على الأميسولبرايد بعد عدم نجاح الوصول إلى مرحلة الهدوء في البداية كما يحدث بإعطاء الأولانزابين.
من الناحية العملية، نادرا ما يتم إجراء تشخيص مؤكد لمرض انفصام الشخصية بعد النوبة الأولى، وسيكون غالبية واصفي الدواء و/ أو المرضى قد حاولوا على الأقل إيقاف العلاج المضاد للذهان خلال عام واحد. من الناحية المثالية، يجب أن يتم تخفيض جرعات المرضى بشكل تدريجي للغاية، ويجب أن يكون جميع أفراد الأسرة المعنيين وموظفي الرعاية الصحية على دراية بإيقاف العلاج (مثل هذا الوضع من المرجح أن يتحقق باستخدام حقن طويل المفعول). من الضروري أن يكون المرضى ومقدمو الرعاية والعاملون الرئيسيون على دراية بالعلامات المبكرة للانتكاس وكيفية الحصول على المساعدة. لا ينبغي اعتبار مضادات الذهان هي التدخل الوحيد. ومن الواضح أن التدخلات النفسية الاجتماعية والنفسية القائمة على الأدلة مهمة أيضا.

الفصام متعدد المراحل

غالبية أولئك الذين يصابون بنوبة واحدة من الفصام سوف يعانون من نوبات أخرى. المرضى الذين يعانون من أعراض متبقية، وعبء أكبر من الآثار الجانبية، وموقف أقل إيجابية تجاه العلاج يكونون أكثر عرضة لخطر الانتكاس. مع كل نوبة لاحقة، يتدهور المستوى الأساسي للأداء، ويلاحظ غالبية هذا الانخفاض في العقد الأول من المرض. كما يتركز خطر الانتحار (10%) في العقد الأول من المرض. الأدوية المضادة للذهان، عند تناولها بانتظام، تحمي من الانتكاس على المدى القصير والمتوسط و(الأقل يقينا) الطويل. يبدو أن أولئك الذين يتلقون مضادات الذهان المستهدفة (أي فقط عند ظهور الأعراض مرة أخرى) لديهم نتائج أسوأ من أولئك الذين يتلقون مضادات الذهان الوقائية، وقد يكون خطر الإصابة بمرض TD أيضا مرتفعا.
وبالمثل، فإن مضادات الذهان ذات الجرعات المنخفضة أقل فعالية من الجرعات القياسية. يلخص الجدول التالي الفوائد والأضرار المعروفة المرتبطة بالعلاج المضاد للذهان كما ورد في التحليل التلوي الذي أجراه Leucht et al. (2012).

الفوائد				الأذيات			
النتائج	مضادات الذهان	الدواء الغفل	NNT	الأحداث الجانبية	مضادات الذهان	الدواء الغفل	NNH
النكس خلال 7-12 شهر	27%	64%	3	اضطرابات حركية	16%	9%	17
القبول مرة أخرى	10%	26%	3	تأثيرات مضادة كولرنجية	24%	16%	11
تحسن الحالة العقلية	30%	12%	4	السكون	13%	9%	20
سلوك عدائي / عنيف	2%	12%	11	كسب وزن	10%	6%	20

NNT = العدد المطلوب للعلاج ليستفيد منه مريض واحد؛ NNH = عدد المعالجين لمريض واحد متضرر. *من المحتمل أن يكون هذا تقديرا أقل من الواقع نظرا لأن التأثيرات الضارة نادرا ما يتم تقييمها بشكل منهجي في التجارب السريرية.

قد تكون للمستحضرات الحقنية ميزة على العلاج الفموي في العلاج المحافظ، على الأرجح بسبب ضمان توصيل الدواء (أو على الأقل الوعي المضمون بتوصيل الدواء). وقد أظهرت التحليلات التلوية للتجارب السريرية أن المخاطر النسبية والمطلقة للانتكاس مع العلاج بالحقن كانت أقل بنسبة 30٪ و10٪، على التوالي، من العلاج عن طريق الفم. وبالتالي فإن المستحضرات طويلة المفعول لمضادات الذهان قد تكون مفضلة من قبل كل من مقدمي الوصفات الطبية والمرضى.

ملخص

- معدلات الانتكاس لدى المرضى الذين يتوقفون عن تناول مضادات الذهان مرتفعة للغاية.
- مضادات الذهان تقلل بشكل كبير من الانتكاس وإعادة القبول والعنف/ العدوان.
- توفر المركبات الحقنية طويلة المفعول أفضل حماية ضد الانتكاس.

خلص تحليل تلوي كبير إلى أن خطر الانتكاس مع مضادات الذهان الأحدث يشبه ذلك المرتبط بالأدوية القديمة. (لاحظ أن عدم الانتكاس ليس هو نفسه الأداء الجيد). نسبة المرضى الذين يعانون من عدة نوبات والذين يحققون الشفاء صغيرة وقد تختلف بين الأدوية المضادة للذهان. أفادت دراسة CATIE أن 12% فقط من المرضى الذين عولجوا بالأولانزابين حصلوا على شفاء لمدة 6 أشهر على الأقل، مقارنة بـ 8% عولجوا بالكيتيابين و6% بالريسبيريدون. إن الميزة التي نراها هنا بالنسبة للأولانزابين تتوافق مع تلك التي تظهر في التحليل التلوي لشبكة الفعالية الحادة.

الالتزام بالعلاج المضاد للذهان

بين الأشخاص المصابين بالفصام، يكون عدم الالتزام بالعلاج المضاد للذهان مرتفعا. وبعد 10 أيام فقط من الخروج من المستشفى، يكون ما يصل إلى 25% من المرضى ملتزمين جزئيا أو غير ملتزمين، وترتفع إلى 50% بعد عام واحد و75% بعد عامين. لا يؤدي عدم الالتزام إلى زيادة خطر الانتكاس فحسب، بل قد يزيد أيضا من شدة الانتكاس ومدة العلاج في المستشفى. ويزداد خطر محاولات الانتحار أيضا بمقدار أربعة أضعاف.

جرعة الوقاية

ربما يتلقى العديد من المرضى جرعات أعلى من اللازم (خاصة الأدوية القديمة) عند الإصابة بالذهان الحاد. على المدى الطويل، يجب تحقيق التوازن بين الفعالية والآثار الضارة. الجرعات المنخفضة من الأدوية القديمة (8 ملغ هالوبيريدول / يوم أو ما يعادلها) ترتبط، عند مقارنتها بالجرعات الأعلى، بآثار جانبية أقل شدة، حالة ذاتية أفضل وتكيف مجتمعي أفضل. الجرعات المنخفضة جدا تزيد من خطر الانتكاس الذهاني. لا توجد بيانات تدعم استخدام جرعات أقل من القياسية للأدوية الأحدث كعلاج وقائي. يجب عموما أن تستمر الجرعات شديدة الفعالية كعلاج وقائي، على الرغم من أن الاستثناء لذلك هو العلاج الوقائي بعد النوبة الأولى حيث من المحتمل أن يكون تخفيض الجرعة بعناية شديدة أمرا ممكنا. هناك بعض الدعم الحديث لتقليل الجرعة في حالات الفصام متعدد المراحل، وهناك عدد من التجارب الجارية في وقت كتابة هذا التقرير.

كيف ومتى نتوقف

يتطلب قرار إيقاف الأدوية المضادة للذهان إجراء تحليل شامل للمخاطر والفوائد لكل مريض. يجب أن يكون سحب الأدوية المضادة للذهان بعد العلاج طويل الأمد تدريجيا ويتم مراقبته عن كثب. معدل الانتكاس في الأشهر الستة الأولى بعد الانسحاب المفاجئ هو ضعف ما يحدث بعد الانسحاب التدريجي (يُعرف بأنه التراجع البطيء على مدى 3 أسابيع على الأقل بالنسبة لمضادات الذهان عن طريق الفم أو الانسحاب المفاجئ لمستحضرات الحقن). تحليل واحد لحدوث الانتكاس بعد التحول إلى الدواء الوهمي وجد أن الوقت المقطوع لحدوث النكس يكون أطول بكثير بالنسبة للبالبيريدون لمدة 3 أشهر مقارنة بالباليريدون لمدة شهر واحد أو عن طريق الفم. كما تم أيضا تقليل النسبة المئوية للانتكاس بشكل عام. الانسحاب المفاجئ للعلاج عن طريق الفم قد يؤدي أيضا إلى أعراض التوقف (مثل الصداع والغثيان والأرق) لدى بعض المرضى.

وينبغي النظر في العوامل التالية:

- هل يخلو المريض من الأعراض، وإذا كان الأمر كذلك، فإلى متى؟ قد يتم استبعاد الأعراض الطويلة الأمد وغير المؤلمة التي لم تكن تستجيب للأدوية من قبل.
- ما هي شدة الآثار الضارة (التأثيرات الضارة خارج الهرمية، اضطرابات الحركة المتأخرة، التخدير، السمنة، وما إلى ذلك)؟
- ما هو النمط السابق للمرض؟ ضع في اعتبارك سرعة ظهور النوبات ومدتها وشدتها وأي خطر يتعرض له الشخص والآخرون.
- هل تمت محاولة تخفيض الجرعة من قبل، وإذا كان الأمر كذلك، ما هي النتيجة؟
- ما هي الظروف الاجتماعية الحالية للمريض؟ هل هي فترة استقرار نسبي أم أن هناك أحداث حياتية مرهقة متوقعة؟
- ما هي التكلفة الاجتماعية للانتكاسة (على سبيل المثال، هل المريض هو المعيل الوحيد للأسرة)؟
- هل المريض/ مقدم الرعاية قادر على مراقبة الأعراض، وإذا كان الأمر كذلك، فهل سيطلب المساعدة؟

كما هو الحال مع مرضى المرحلة الأولى، يجب أن يكون المرضى ومقدمو الرعاية والعاملون الرئيسيون على دراية بالعلامات المبكرة للانتكاس وكيفية الحصول على المساعدة. انتبه إلى أن علاج الانتكاس المستهدف أقل فعالية بكثير من العلاج الوقائي المستمر. أولئك الذين لديهم تاريخ من السلوك العدواني أو محاولات الانتحار الخطيرة وأولئك الذين يعانون من أعراض ذهانية متبقية يجب أن يؤخذوا في الاعتبار العلاج مدى الحياة.

وجهات النظر البديلة

في حين أنه من الواضح أن مضادات الذهان تقلل بشكل فعال من شدة الأعراض ومعدلات الانتكاس، إلا أن هناك أقلية ترى أن مضادات الذهان قد تعمل أيضا على توعية المرضى بالذهان. الفرضية هي أن الانتكاس عند الانسحاب يمكن اعتباره نوعا من رد فعل التوقف الناتج عن الحساسية المفرطة لمستقبلات الدوبامين، على الرغم من أن الأدلة على ذلك لا تزال غير مؤكدة. قد تفسر هذه الظاهرة النتائج الأفضل التي لوحظت في مرضى المرحلة الأولى الذين يتلقون جرعات أقل من مضادات الذهان، ولكنها تشير أيضا إلى احتمال أن استخدام مضادات الذهان قد يؤدي في النهاية إلى تفاقم النتائج. قد يفسر أيضا النتائج السيئة التي لوحظت مع التوقف المفاجئ لمضادات الذهان. هذه الملاحظة بدورها تقود البعض إلى التشكيك في صحة الدراسات طويلة المدى التي يتم فيها إيقاف العلاج النشط والناجح فجأة نظرا لأن ظواهر الارتداد وتفاعلات الانسحاب قد تكون مسؤولة على الأقل عن بعض من ارتفاع معدلات الانتكاس الملحوظ. لقد تمت مناقشة مفهوم "الذهان عالي الحساسية" كثيرا منذ عقود مضت وقد شهد مؤخرا ظهورا جديدا. ومن اللافت للنظر أيضا أن مضادات الدوبامين المستخدمة في الحالات غير النفسية يمكن أن تحفز الذهان الانسحابي. في حين أن هذه النظريات و الملاحظات لا تغير التوصيات الواردة في هذا القسم، ولكنها تؤكد على الحاجة إلى استخدام أقل جرعة ممكنة من مضادات الذهان في جميع المرضى وموازنة الفوائد الملحوظة مع النتائج السلبية بما في ذلك تلك التي قد تكون أقل وضوحا سريريا (على سبيل المثال إمكانيةحدوث تغيرات هيكلية في الدماغ). يجب أن يظل الأطباء منفتحين بشأن احتمال أن تؤدي مضادات الذهان طويلة المدى إلى تفاقم النتائج لدى بعض الأشخاص المصابين بالفصام، أو على الأقل عدم تحسينها.

المراجع

1. Karson C, et al. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review.
Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12:57–67.
2. Taylor M, et al. Are we getting any better at staying better? The long view on relapse and recovery in first episode nonaffective psychosis and
schizophrenia. Ther Adv Psychopharmacol 2019; 9:2045125319870033.
3. Leucht S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet
2012; 379:2063–2071.
4. American Psychiatric Association. Clinical practice guidelines: treatment of patients with schizophrenia. 2019; https://www.psychiatry.org/
psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines.
5. Sheitman BB, et al. The evaluation and treatment of first-episode psychosis. Schizophr Bull 1997; 23:653–661.
6. Gitlin M, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry
2001; 158:1835–1842.
7. Hayes JF, et al. Psychiatric hospitalization following antipsychotic medication cessation in first episode psychosis. J Psychopharmacology
2019; 33:532–534.
8. Wunderink L, et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional
outcome. J Clin Psychiatry 2007; 68:654–661.
9. Chen EY, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first
episode psychosis: randomised controlled trial. BMJ 2010; 341:c4024.
10. Gaebel W, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia–maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early
intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. J Clin Psychiatry 2011;
72:205–218.
11. Caseiro O, et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. J Psychiatr Res 2012;
46:1099–1105.
12. Emsley R, et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year
open-label clinical study. J Clin Psychiatry 2012; 73:e541–e547.
13. Kishi T, et al. Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode
psychosis: a meta-analysis. Psychol Med 2019; 49:772–779.
14. Wunderink L, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance
treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2013; 70:913–920.
15. Correll CU, et al. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018;
17:149–160.
16. Boonstra G, et al. Antipsychotic prophylaxis is needed after remission from a first psychotic episode in schizophrenia patients: results from
an aborted randomised trial. Int J Psychiatry Clin Pract 2011; 15:128–134.
17. Murray RM, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? Br J Psychiatry 2016;
209:361–365.
18. Bowtell M, et al. Rates and predictors of relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis.
Schizophr Res 2018; 195:231–236.
19. Emsley R, et al. How long should antipsychotic treatment be continued after a single episode of schizophrenia? Curr Opin Psychiatry 2016;
29:224–229.
20. Horowitz MA, et al. Tapering antipsychotic treatment. JAMA Psychiatry 2020; 78:125–126.
21. Liu CC, et al. Achieving the lowest effective antipsychotic dose for patients with remitted psychosis: a proposed guided dose-reduction algorithm.
CNS Drugs 2020; 34:117–126.
22. Girgis RR, et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. Br J Psychiatry 2011; 199:281–288.
23. Tiihonen J, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry
2011; 168:603–609.

24. Subotnik KL, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode
of schizophrenia. A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2015; 72:822–829.
25. Schreiner A, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. Schizophr Res 2015;
169:393–399.
26. Kahn RS, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform
disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. Lancet Psychiatry 2018; 5:797–807.
27. Johnson DAW, et al. Professional attitudes in the UK towards neuroleptic maintenance therapy in schizophrenia. Psychiatric Bull 1997;
21:394–397.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guidance
[CG178]. 2014 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.
29. Schennach R, et al. Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 2012;
63:87–90.
30. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophr Bull 1991; 17:325–351.
31. Almerie MQ, et al. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. Schizophr Bull 2008;
34:13–14.
32. Jolley AG, et al. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical and social outcome at two
years. Br Med J 1990; 301:837–842.
33. Herz MI, et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. Two-year results. Arch Gen Psychiatry 1991;
48:333–339.
34. Schooler NR, et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family
treatment. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:453–463.
35. Pope A, et al. Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic medication: survey of methods used. Br J Psychiatry 2010;
197:67–72.
36. Leucht C, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia–a critical systematic review and meta-analysis of randomised longterm
trials. Schizophr Res 2011; 127:83–92.
37. Schooler NR. Relapse prevention and recovery in the treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry 2006; 67 Suppl 5:19–
23.
38. Levine SZ, et al. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia:
evidence from the CATIE study. Schizophr Res 2011; 133:42–46.
39. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet
2013; 382:951–962.
40. Leucht S, et al. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2006;
67 Suppl 5:3–8.
41. Baldessarini RJ, et al. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. Arch Gen Psychiatry
1988; 45:79–90.
42. Harrington M, et al. The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. Psychiatric Bull
2002; 26:414–418.
43. Geddes J, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. Br Med J 2000;
321:1371–1376.
44. Hogarty GE, et al. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study.
Arch Gen Psychiatry 1988; 45:797–805.
45. Marder SR, et al. Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. Arch Gen Psychiatry
1987; 44:518–521.
46. Uchida H, et al. Low Dose vs Standard Dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. Schizophr Bull 2011;
37:788–799.
47. Rouillon F, et al. Strategies of treatment with olanzapine in schizophrenic patients during stable phase: results of a pilot study. Eur
Neuropsychopharmacol 2008; 18:646–652.

48. Wang CY, et al. Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: a randomized, controlled trial. Am J Psychiatry 2010; 167:676–685.
49. Huhn M, et al. Reducing antipsychotic drugs in stable patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled
pilot trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2021; 271:293–302.
50. Stürup AE, et al. TAILOR – tapered discontinuation versus maintenance therapy of antipsychotic medication in patients with newly diagnosed
schizophrenia or persistent delusional disorder in remission of psychotic symptoms: study protocol for a randomized clinical trial.
Trials 2017; 18:445.
51. Begemann MJH, et al. To continue or not to continue? Antipsychotic medication maintenance versus dose-reduction/discontinuation in first
episode psychosis: HAMLETT, a pragmatic multicenter single-blind randomized controlled trial. Trials 2020; 21:147.
52. Moncrieff J, et al. Randomised controlled trial of gradual antipsychotic reduction and discontinuation in people with schizophrenia and
related disorders: the RADAR trial (Research into Antipsychotic Discontinuation and Reduction). BMJ Open 2019; 9:e030912.
53. Wyatt RJ. Risks of withdrawing antipsychotic medications. Arch Gen Psychiatry 1995; 52:205–208.
54. Viguera AC, et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 1997;
54:49–55.
55. Weiden PJ, et al. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations
of paliperidone. J Clin Psychiatry 2017; 78:e813–e820.
56. Chouinard G, et al. Withdrawal symptoms after long-term treatment with low-potency neuroleptics. J Clin Psychiatry 1984; 45:500–502.
57. Yin J, et al. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. Curr Neuropharmacol 2017; 15:174–183.
58. Cohen D, et al. Discontinuing psychotropic drugs from participants in randomized controlled trials: a systematic review. Psychother
Psychosom 2019; 88:96–104.
59. Chouinard G, et al. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. Am J Psychiatry 1980;
137:16–21.
60. Kirkpatrick B, et al. The concept of supersensitivity psychosis. J Nerv Ment Dis 1992; 180:265–270.
61. Chaffin DS. Phenothiazine-induced acute psychotic reaction: the 'psychotoxicity' of a drug. Am J Psychiatry 1964; 121:26–32.
62. Lu ML, et al. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. Ann Pharmacother 2002; 36:1387–1390.
63. Roy-Desruisseaux J, et al. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. Ann
Pharmacother 2011; 45:e51.
64. Huhtaniska S, et al. Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis. Human
Psychopharmacology 2017; 32:e2574.

الأعراض السلبية

تمثل الأعراض السلبية في أعراض الفصام غياب أو تناقص السلوكيات والوظائف الطبيعية وتشكل بعدا مهما في علم الأمراض النفسية. يظهر مجال فرعي من "العجز التعبيري" على شكل انخفاض في الإنتاج اللفظي أو التعبير اللفظي وتأثير مسطح أو حاد، ويتم تقييمه من خلال انخفاض التعبير العاطفي للوجه، وضعف الاتصال بالعين، وانخفاض الحركة التلقائية ونقص العفوية. أما المجال الفرعي الثاني "التجنب/ التحفيز" فيتسم بانخفاض ذاتي في الاهتمامات والرغبات والأهداف، وانخفاض سلوكي في الأفعال الهادفة، بما في ذلك الافتقار إلى التفاعلات الاجتماعية الذاتية .

تعتبر الأعراض السلبية المستمرة مسؤولة عن الكثير من المراضة والنتائج الوظيفية السيئة للمرضى المصابين بالفصام على المدى الطويل. لكن مسببات الأعراض السلبية معقدة، ومن المهم تحديد السبب الأكثر احتمالا في أي حالة فردية قبل الشروع في نظام العلاج. هناك تمييز سريري مهم بين الأعراض السلبية الأولية، التي تشمل حالة العجز الدائم، والتي تتنبأ بسوء التشخيص وتكون مستقرة بمرور الوقت، والأعراض السلبية الثانوية، والتي تنتج عن أعراض ذهانية إيجابية، أو اكتئاب أو إحباط، أو تناول الدواء. الآثار الجانبية، مثل بطء الحركة كجزء من مرض باركنسون الناجم عن المخدرات. قد تشمل المصادر الأخرى للأعراض السلبية الثانوية تعاطي المواد المزمنة / الكحول، وجرعات عالية من الأدوية المضادة للذهان، والحرمان الاجتماعي، ونقص التحفيز والاستشفاء.
يمكن معالجة الأعراض السلبية الثانوية بشكل أفضل من خلال علاج السبب الأساسي ذي الصلة. في الأشخاص المصابين بالفصام، تظهر الأعراض السلبية بدرجات متفاوتة فيما يصل إلى ثلاثة أرباع، مع ما يصل إلى 20٪ لديهم أعراض سلبية أولية مستمرة.

تتكون الأدبيات المتعلقة بالعلاج الدوائي للأعراض السلبية إلى حد كبير من تحليلات فرعية لدراسات الفعالية الحادة، والتحليل الارتباطي وتحليلات المسار.
غالبا ليس هناك تمييز يعتمد عليه بين الأعراض السلبية الأولية والثانوية أو المجالين الفرعيين للعيوب وأعراض التجنب/التحفيز، وعدد قليل من الدراسات تجند على وجه التحديد المرضى الذين يعانون من أعراض سلبية مستمرة.
في حين تشير الأدلة إلى فعالية قصيرة المدى لبعض التداخلات، لا يوجد دليل قوي على علاج فعال للأعراض السلبية الأولية المستمرة.

على العموم:

- في النوبة الأولى من الذهان، كان وجود الأعراض السلبية مرتبطا بالنتائج الضعيفة من حيث التعافي ومستوى الأداء الاجتماعي. هناك أدلة تشير إلى أنه كلما تم علاج المرض الذهاني بشكل فعال في وقت مبكر، قل احتمال تطور الأعراض السلبية مع مرور الوقت. ومع ذلك، عند تفسير مثل هذه البيانات، يجب أن يؤخذ في الاعتبار أن الصورة السريرية المبكرة التي تتميز بأعراض سلبية، وتكون أقل اضطرابا اجتماعيا وأكثر دقة كعلامات لمرض ذهاني من الأعراض الإيجابية، قد تساهم في تأخير تقديم الخدمات السريرة للمرضى، وبالتالي ترتبط بمدة أطول من الذهان غير المعالج. وبعبارة أخرى، فإن المرضى الذين لديهم تشخيص سيئ بطبيعتهم من حيث الأعراض السلبية المستمرة يمكن تشخيصهم وعلاجهم في وقت لاحق.

- في حين ثبت أن الأدوية المضادة للذهان تعمل على تحسين الأعراض السلبية، يبدو أن هذه الفائدة تقتصر على الأعراض السلبية الثانوية في نوبات الذهان الحادة. لا يوجد دليل ثابت على تفوق SGAs على FGAs في علاج الأعراض السلبية. وبالمثل، لم تجد التحليلات المبكرة أي دليل ثابت على تفوق أي SGA فردي. في حين وجد التحليل التلوي لـ 38 تجربة معشاة ذات شواهد انخفاضا ملحوظا إحصائيا في الأعراض السلبية معSGAs ، فإن حجم التأثير لم يصل إلى عتبة "الحد الأدنى" من التحسن سريري الذي يمكن اكتشافه مع مرور الوقت.

- ومع ذلك، يشير التحليل التلوي إلى أن هناك بيانات قوية تشير إلى فعالية متفوقة ضد الأعراض السلبية مع بعض استراتيجيات العلاج المضادة للذهان، مثل الأميسولبرايد والكاريبرازين، وأن الأولانزابين والكوتيابين قد يكونان أكثر فعالية من الريسبيريدون. قد يكون التعزيز باستخدام أريبيبرازول فعالا أيضا.

- في حين يظل كلوزابين هو الدواء الوحيد الذي يتمتع بتفوق مقنع علىTRS ، فإن ما إذا كان له فعالية متفوقة في علاج الأعراض السلبية، على الأقل على المدى القصير، في مثل هذه الحالات يظل غير مؤكد. أحد الإرباكات المحتملة في

دراسات كلوزابين للأعراض السلبية هو أن الدواء لديه مسؤولية منخفضة للآثار الجانبية الباركنسونية، بما في ذلك بطء الحركة، والتي لها تداخل ظاهري مع الأعراض السلبية، وخاصة المجال الفرعي للعجز التعبيري.

- فيما يتعلق بالتدخلات الدوائية غير المضادة للذهان، فقد تم اختبار العديد من الأدوية التي تعدل مسارات الغلوتامات بشكل مباشر كعوامل مساعدة، ولكن هذا النهج أثبت أنه مخيب للآمال. لم يتم العثور على منبهات مستقبلات الغلوتامات الاستقلابية 3/2 (mGlu2/3) لها أي تأثير واضح على الأعراض السلبية مقارنة بالعلاج الوهمي. تم اختبار الأدوية التي تعدل مستقبلات NMDA بطرق أخرى: على سبيل المثال، هناك تجارب سلبية معشاة ذات شواهد للجليسين، d-سيرين، مودافينيل، أرمودافينيل، وبيتوبرتين ومجموعة من الأدوية المضادة للذهان. توجد تجربة معشاة ذات شواهد إيجابية أولية صغيرة للبريغنينولون.

- فيما يتعلق بانخفاض انتقال الغلوتامات، هناك نتائج غير متناسقة في نتائج التحليلات التلوية لدراسات لجمع اللاموتريجين مع كلوزابين وواحدة إيجابية وأخرى سلبية من الميمانتين (الدراسة السلبية أكبر بكثير). هناك بعض الاقتراحات من التحليلات التلوية للدراسات ذات الصلة بأن إضافة المينوسكلين، وهو مضاد حيوي وعقار التهابي، قد يحسن الأعراض السلبية، ولكن إجمالي حجم العينة يظل صغيرا. تم تصميم دراسة BeneMin لتحديد ما إذا كان المينوسكلين المساعد، الذي تم تناوله في وقت مبكر من حدوث الفصام، يحمي المرض ضد تطور الأعراض السلبية على مدار عام أم لا، لكن النتائج لم تقدم أي دليل على فائدة سريرية مع مثل هذه الإستراتيجية.

- فيما يتعلق بجمع مضادات الاكتئاب مع مضادات الذهان للأعراض السلبية، خلصت مراجعة كوكرين إلى أن هذا قد يكون استراتيجية فعالة للحد من التسطيح المؤثر، وعسر الحركة، وفقدان الشهية، على الرغم من أن نتائج التجارب المعشاة ذات الشواهد لجمع مضادات الاكتئاب مع الأدوية المضادة للذهان لم تجد سوى أدلة غير متناسقة على فعالية متواضعة. وجد أحد التحليلات التلوية للدراسات المضبوطة بالعلاج الوهمي في الأشخاص المصابين بالفصام أن العلاج المساعد المضاد للاكتئاب كان مرتبطا بانخفاض محدود في الأعراض السلبية، ولكن فقط مع زيادة FGAs. مراجعة أخرى للتحليلات التلوية ذات الصلة خلصت إلى أن الأدلة تشير إلى وجود تأثير مفيد لبعض مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية، مثل فلوفوكسامين، وسيتالوبرام، ومضادات مستقبلات A2 ميرتازابين وميانسيرين. قد يكون للريبوكسيتين نشاط مفيد أيضا.

- باعتبار مضادات الغلوتامات كعلاج مساعد لتحسين الأعراض السلبية، هناك بعض الأدلة المحدودة على أن التوبيرامات (مثبط عود امتصاص النورأدرينالين) قد يكون له بعض الفعالية لتقليل الأعراض في طيف الاضطرابات الناتج عن الفصام، بما في ذلك الأعراض السلبية.

- تدعم التحليلات التلوية فعالية جمع مضادات الذهان بـ ginkgo biloba ومثبط COX-2 (وإن كان ذو تأثير صغير)، في حين أظهرت التجارب المعشاة ذات الشواهد الصغيرة بعض الفوائد للسيليجيلين، براميبكسول، هرمون التستوستيرون الموضعي، الأوندانسترون والغرانيسترون. إن نتائج دراسات التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر الجمجمة (rTMS) مختلطة ولكنها واعدة. الأدلة على التحفيز بالتيار المباشر عبر الجمجمة (tDCS) كعلاج للأعراض السلبية محدودة و غير حاسمة. لم تجد كل من التجارب المعشاة ذات الشواهد الكبيرة (عدد المشاركين=250) في البالغين والتجارب المعشاة ذات الشواهد الأصغر في المرضى المسنين أي فائدة للدونيبيزيل وهناك تجارب عشوائية ذات شواهد ذات نتائج سلبية أخرى للجالانتامين.

يعاني المرضى الذين يسيئون استخدام المواد ذات التأثير النفساني من أعراض سلبية أقل من المرضى الذين لا يستخدمونها. ولكن بدلا من أي تأثير دوائي، قد يعكس هذا الارتباط جزئيا على الأقل أن هؤلاء الأشخاص الذين يصابون بالذهان في سياق تعاطي المخدرات، وتحديدا الحشيش، لديهم أعراض سلبية أقل. عوامل خطر النمو العصبي أقل وبالتالي وظيفة معرفية واجتماعية أفضل.

ملخص وتوصيات

(مشتق من إرشادات الفصام BAP 2020، Veerman et al. 2017 78، Aleman et al. 201715 and Remington et al. 201679)

- لا توجد تجارب كبيرة متكررة بشكل جيد، أو تحليلات تلوية للتجارب، مع وجود أعراض سلبية كمقياس للنتائج الأولية التي أسفرت عن أدلة مقنعة لفائدة دائمة وهامة سريريا.
- عندما يتم إثبات بعض التحسن في التجارب السريرية، فقد يقتصر ذلك على الأعراض السلبية الثانوية.
- يجب تحديد المرض الذهاني وعلاجه في أقرب وقت ممكن لأن ذلك قد يوفر بعض الحماية ضد تطور الأعراض السلبية.
- بالنسبة لأي مريض، فإن الدواء المضاد للذهان يوفر أفضل توازن بين الفعالية الشاملة الواجب استخدامها والآثار الضارة بأقل جرعة تحافظ على السيطرة على الأعراض إيجابية.
- عندما تستمر الأعراض السلبية إلى ما بعد نوبة الذهان الحادة:
  - التأكد من اكتشاف EPS (وخاصة بطء الحركة) والاكتئاب وعلاجهما في حالة وجودهما، والنظر في مساهمة البيئة في ظهور الأعراض السلبية (مثل إضفاء الطابع المؤسسي، ونقص التحفيز)
  - لا توجد أدلة كافية في الوقت الحاضر لدعم التوصية بأي علاج دوائي محدد للأعراض السلبية. ومع ذلك، فإن تجربة الأدوية الإضافية التي يوجد لها بعض الأدلة المعشاة ذات الشواهد لفعاليتها، مثل مضادات الاكتئاب، قد يكون من المفيد النظر فيها في بعض الحالات، مع التأكد من أن اختيار العامل المعزز يعتمد على تقليل احتمالية تفاقم الآثار الجانبية. من خلال التفاعلات الدوائية أو التفاعلات الدوائية.

المراجع

1. .1Messinger JW, et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia
2. research. Clin Psychol Rev 2011; 31:161–168.
3. .2Foussias G, et al. Dissecting negative symptoms in schizophrenia: opportunities for translation into new treatments. J Psychopharmacology
4. .126–29:116 ;2015
5. .3Carpenter WT. The treatment of negative symptoms: pharmacological and methodological issues. Br J Psychiatry 1996; 168:17–22.
6. .4Galderisi S, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode
7. Schizophrenia Trial. Eur Neuro PsychoPharmacol 2013; 23:196–204.
8. .5Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. Schizophr Bull 2007; 33:1013–1022.
9. .6Rabinowitz J, et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data.
10. Schizophr Res 2012; 137:147–150.
11. .7Barnes TRE, et al. How to distinguish between the neuroleptic-induced deficit syndrome, depression and disease-related negative symptoms
12. in schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10 Suppl 3:115–121.
13. .8Veerman SRT, et al. Treatment for negative symptoms in schizophrenia: a comprehensive review. Drugs 2017; 77:1423–1459.
14. .9Rammou A, et al. Negative symptoms in first-episode psychosis: clinical correlates and 1-year follow-up outcomes in London Early
15. Intervention Services. Early Interv Psychiatry 2019; 13:443–452.
16. .10Bobes J, et al. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine
17. clinical practice: findings from the CLAMORS study. J Clin Psychiatry 2010; 71:280–286.
18. .11Buckley PF, et al. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? Acta Psychiatr
19. Scand 2007; 115:93–100.
20. .12Waddington JL, et al. Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially
21. untreated psychosis in chronic schizophrenia. Psychol Med 1995; 25:849–857.
22. .13Melle I, et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of
23. untreated psychosis. Arch Gen Psychiatry 2008; 65:634–640.
24. .14Perkins DO, et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and
25. meta-analysis. Am J Psychiatry 2005; 162:1785–1804.
26. .15Aleman A, et al. Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go? Schizophr Res 2017; 186:55–62.
27. .16Darba J, et al. Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized
28. clinical trials. Rev Psiquiatr Salud Ment 2011; 4:126–143.
29. .17Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373:31–41.
30. .18Erhart SM, et al. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. Schizophr Bull 2006; 32:234–237.
31. .19Harvey RC, et al. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive
32. and negative symptoms in early-onset schizophrenia. CNS Drugs 2016; 30:27–39.
33. .20Zhang JP, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic
34. review and meta-analysis. Int J Neuro Psychopharmacol 2013; 16:1205–1218.
35. .21Leucht S, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J
36. Psychiatry 2009; 166:152–163.
37. .22Fusar-Poli P, et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. Schizophr
38. Bull 2015; 41:892–899.
39. .23Krause M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review
40. and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2018; 268:625–639.
41. .24Danion JM, et al. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study
42. Group. Am J Psychiatry 1999; 156:610–616.
43. .25Speller JC, et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms.
44. Amisulpride v. haloperidol. Br J Psychiatry 1997; 171:564–568.
45. .26Leucht S, et al. Amisulpride, an unusual 'atypical' antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2002;
46. .190–159:180
47. .27Liang Y, et al. Effectiveness of amisulpride in Chinese patients with predominantly negative symptoms of schizophrenia: a subanalysis of the
48. ESCAPE study. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13:1703–1712.
49. .28Németh B, et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine
50. and risperidone. J Comp Effect Res 2017; 6:639–648.
51. .29Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia:
52. a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2017; 389:1103–1113.
53. .30Zheng W, et al. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin
54. Psychopharmacol 2016; 36:628–636.
55. .31Galling B, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis.
56. World Psychiatry 2017; 16:77–89.

57. .32Siskind D, et al. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and metaanalysis.
58. Br J Psychiatry 2016; 209:385–392.
59. .33Souza JS, et al. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review
60. and meta-analyses. CNS Spectr 2013; 18:82–89.
61. .34Asenjo Lobos C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2010; Cd006633.
62. .35Adams DH, et al. Pomaglumetad methionil (LY2140023 Monohydrate) and aripiprazole in patients with schizophrenia: a phase 3, multicenter,
63. double-blind comparison. Schizophr Res Treat 2014; 2014:758212.
64. .36Stauffer VL, et al. Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms
65. of schizophrenia compared to placebo. Schizophr Res 2013; 150:434–441.
66. .37Buchanan RW, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative
67. symptoms and cognitive impairments. Am J Psychiatry 2007; 164:1593–1602.
68. .38Weiser M, et al. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia.
69. J Clin Psychiatry 2012; 73:e728–e734.
70. .39Pierre JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. J Clin Psychiatry
71. .710–68:705 ;2007
72. .40Sabe M, et al. Prodopaminergic drugs for treating the negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized
73. controlled trials. J Clin Psychopharmacol 2019; 39:658–664.
74. .41Kane JM, et al. Adjunctive armodafinil for negative symptoms in adults with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study.
75. Schizophr Res 2012; 135:116–122.
76. .42Bugarski-Kirola D, et al. A phase II/III trial of bitopertin monotherapy compared with placebo in patients with an acute exacerbation of
77. schizophrenia – results from the CandleLyte study. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24:1024–1036.
78. .43Goff DC. Bitopertin: the good news and bad news. JAMA Psychiatry 2014; 71:621–622.
79. .44Marx CE, et al. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia.
80. Neuro Psycho Pharmacology 2009; 34:1885–1903.
81. .45Tiihonen J, et al. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2009;
82. .14–109:10
83. .46Veerman SR, et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis.
84. Pharmacopsychiatry 2014; 47:185–194.
85. .47Rezaei F, et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized,
86. double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psycho Pharmacol 2013; 33:336–342.
87. .48Lieberman JA, et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. Neuro
88. Psycho Pharmacology 2009; 34:1322–1329.
89. .49Oya K, et al. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized
90. controlled trials. Human Psycho Pharmacology 2014; 29:483–491.
91. .50Xiang YQ, et al. Adjunctive minocycline for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol
92. .18–27:8 ;2017
93. .51Deakin B, et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a
94. randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Psychiatry 2018; 5:885–894.
95. .52Rummel C, et al. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD005581.
96. .53Kishi T, et al. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol
97. .354–17:343 ;2014
98. .54Sepehry AA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis.
99. J Clin Psychiatry 2007; 68:604–610.
100. .55Singh SP, et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry 2010;
101. .179–197:174
102. .56Barnes TRE, et al. Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled,
103. randomised clinical trial. Health Technol Assess 2016; 20:1–46.
104. .57Galling B, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. Acta
105. Psychiatr Scand 2018; 137:187–205.
106. .58Zheng W, et al. Adjunctive reboxetine for schizophrenia: meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled trials.
107. Pharmacopsychiatry 2020; 53:5–13.
108. .59Afshar H, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J
109. Psychopharmacology 2009; 23:157–162.
110. .60Singh V, et al. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol
111. .271–13:257 ;2010
112. .61Sommer IE, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. J Clin
113. Psychiatry 2012; 73:414–419.
114. .62Amiri A, et al. Efficacy of selegiline add on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind
115. randomized placebo-controlled study. Human Psychopharmacology 2008; 23:79–86.
116. .63Bodkin JA, et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative
117. symptoms in outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2005; 162:388–390.
118. .64Kelleher JP, et al. Pilot randomized, controlled trial of pramipexole to augment antipsychotic treatment. Eur Neuro Psychopharmacol

2012;
119. .418–22:415
120. .65Ko YH, et al. Short-term testosterone augmentation in male schizophrenics: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin
121. Psychopharmacol 2008; 28:375–383.
122. .66Zhang ZJ, et al. Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind,
123. randomized, placebo-controlled study. Schizophr Res 2006; 88:102–110.
124. .67Khodaie-Ardakani MR, et al. Granisetron as an add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia:
125. randomized double-blind placebo-controlled study. J Psychiatr Res 2013; 47:472–478.
126. .68Shi C, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res 2014;
127. .513–215:505
128. .69Wobrock T, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant
129. negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. Biol Psychiatry 2015; 77:979–988.
130. .70Wang J, et al. Efficacy towards negative symptoms and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for patients with
131. schizophrenia: a systematic review. Shanghai Arch Psychiatry 2017; 29:61–76.
132. .71Mondino M, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory symptoms of schizophrenia. Current evidence and
133. future directions. Curr Pharm Des 2015; 21:3373–3383.
134. .72Keefe RSE, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects
135. in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuro Psycho Pharmacology 2007; 33:1217–1228.
136. .73Mazeh D, et al. Donepezil for negative signs in elderly patients with schizophrenia: an add-on, double-blind, crossover, placebo-controlled
137. study. Int Psychogeriatr 2006; 18:429–436.
138. .74Conley RR, et al. The effects of galantamine on psychopathology in chronic stable schizophrenia. Clin Neuropharmacol 2009; 32:69–74.
139. .75Potvin S, et al. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. Psychol Med 2006; 36:431–440.
140. .76Arndt S, et al. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. Psychol Med 1992; 22:379–388.
141. .77Leeson VC, et al. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia.
142. Schizophr Bull 2012; 38:873–880.
143. .78Barnes TRE, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British
144. Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacology 2020; 34:3–78.
145. .79Remington G, et al. Treating negative symptoms in schizophrenia: an update. Curr Treat Options Psychiatry 2016; 3:133–150.

المراقبة

يلخص الجدول التالي المراقبة المقترحة لأولئك الذين يتلقون الأدوية المضادة للذهان. تعتبر مراقبة الأشخاص الذين يتناولون مضادات الذهان سيئة للغاية في معظم البلدان. يوصى بشدة بالإرشادات الواردة هنا لضمان الاستخدام الآمن لهذه الأدوية. يتم توفير المزيد من التفاصيل والمراجع والخلفية في أقسام محددة في هذا الفصل.

المقياس/الاختبار	التكرار المقترح	الفعل الواجب القيام به في حال كانت النتائج خارج القيم المرجعية	الأدوية الواجب أخذ الحيطة في حال إعطاءها	الأدوية التي لا تحتاج مراقبة
البول والشوارد) بما في ذلك الكرياتينين أو معدل الرشح الكبي GFRالمقدر(	في البداية وسنويا كجزء من فحص بدني روتيني	التحري عن جميع الشذوذات المكتشفة	أميسولوبريد وسولبريد المطروحين عن طريق الكلية – خذ بالاعتبار خفض الجرعة في حال انخفاض معدل الرشح الكبي	لا يوجد
تعداد الدم الكاملFBC	في البداية وسنويا كجزء من فحص بدني روتيني ولكشف التثبيط المزمن لنقي العظم (احتمال خطر صغير مرافق لبعض الأدوية المضادة للذهان)	إيقاف الدواء المشكوك به في حال انخفاض العدلات دون 1.5*10^9 /L الإحالة لأخصائي رعاية صحية اذا انخفضت العدلات دون 0.5*10^9/L مع ملاحظة التكرارية العالية لنقص العدلات العرقي السليم في بعض المجموعات العرقية	كلوزابين -مراقبة FBC بشكل أسبوعي إلى 18 أسبوع، مرتان بالأسبوع لمدة سنة، بشكل شهري (المواعيد تختلف من بلد لبلد)	لا يوجد
شحوم الدم (الكولسترول ;الشحوم الثلاثية) عينة صيامية، اذا أمكن	في البداية، بعد ثلاث أشهر وبعدها بشكل سنوي لكشف التغيرات المحفزة بمضادات الذهان، وبشكل عامة مراقبة الصحة البدنية	قدم نصيحة بشأن نمط الحياة قرر تغيير الدواء المضاد للذهان و/أو البدء بالعلاج بالستاتينات	كلوزابين، ألونزابين 3 مرات شهريا أول سنة، بعدها بشكل سنوي	بعض الأدوية المضادة للذهان (مثل أريبيرازول، لوراسيدون) غير الواضح ترافقها باضطراب شحوم الدم، لكن الشيوع مرتفع في هذه المجموعة من المرضى، لهذا يجب مراقبة جميع المرضى
الوزن (متضمنا محيط الخصر والBMI، اذا أمكن)	في البداية، بشكل متكرر خلال ثلاث أشهر بعدها بشكل سنوي لكشف التغيرات المحفزة بمضادات الذهان، وبشكل عامة مراقبة الصحة البدنية	قدم نصيحة بشأن نمط الحياة قرر تغيير الدواء المضاد للذهان و/أو تداخل بحمية/دوائي	كلوزابين، ألوزابين بشكل متكرر لمدة ثلاث أشهر ثم ثلاث مرات بالشهر خلال أول سنة، بعدها بشكل سنوي	أريبيرازول زابراسيدون، بريكسيسيرازول، كاريبرازين واللوراسيدون ليس من الواضح ترافقها بكسب الوزن لكن المراقبة أمر موصى به بكافة الأحوال البدانة شائعة لدى هؤلاء المرضى
غلوكوز البلازما (عينة صيامية، اذا أمكن)	في البداية، في فترة 4-6 أشهر، بعدها بشكل سنوي لكشف التغيرات المحفزة بمضادات الذهان، وبشكل عامة مراقبة الصحة البدنية	قدم نصيحة بشأن نمط الحياة الحصول على عينة صيامية أو غير صيامية و HbA الإحالة لطبيب عام أو أخصائي	كلوزابين، ألانزابين، كلوروبرومازين إجراء فحص في البداية، وبعد شهر، وبعد 4-6 أشهر	بعض الأدوية المضادة للذهان غير الواضح ترافقها مع IGF، لكن الشيوع كبير في مجموعة المرضى هذه، لهذا يجب مراقبة جميع المرضى

المقياس/الاختبار	التكرار المقترح	الفعل الواجب القيام به في حال كانت النتائج خارج القيم المرجعية	الأدوية الواجب أخذ الحيطة في حال إعطاءها	الأدوية التي لا تحتاج مراقبة
تخطيط القلب الكهربائي ECG	في البداية وعند الوصول للجرعة الهدف (التغيرات التخطيطية نادرة في الممارسة) عند القبول في المشفى وقبل التخريج إذا تغير التدبير الدوائي	ناقش مع/أحيل إلى أخصائي قلبية إذا اكتشفت أي شذوذ	هالوبيريدول، بيموزيد، سيرتيندول -يلزم إجراء تخطيط قلب كهربائي زابيراسيدون – يلزم إجراء تخطيط قلب في بعض الأحيان	يزداد خطر حدوث موت قلبي مفاجئ مع غالبية الأدوية المضادة للذهان ولهذا يجب إجراء تخطيط قلب لجميع المرضى مرة واحدة في السنة على الأقل
ضغط الدم	في البداية، وبشكل متكرر أثناء معايرة الجرعة وتغييرها لكشف التغيرات المحرضة بمضادات الذهان، والمراقبة البدنية العامة	إذا حدث هبوط أو ارتفاع ضغط شديد (كلوزابين)، أبطئ معدل المعايرة قرر التبديل لدواء مضاد للذهان آخر في الحال حدوث هبوط ضغط انتصابي عرضي، معالجة ارتفاع الضغط باتباع إرشادات NICE	كلوزابين، كلوربرومازين وكويتابين أكثر الأدوية المحتمل ترافقها مع هبوط الضغط	أميسولوبريد، أريبيبرازول، بريكسبيبرازول، كاريبرازين، لوراسيدون، تريفلوبيرازين، سلوبيرد
البرولاكتين	في البداية، بعد 6 أشهر، بعدها بشكل سنوي لكشف التغيرات المحدثة بمضادات الذهان	تبديل الدواء في حال تأكيد حدوث فرط برولاكتين الدم أو كونه عرضي إجراء اختبار الكثافة المعدنية للعظام (مثل مسح DEXA) لأولئك الذين لديهم ارتفاع برولاكتين مزمن	أميسولوبريد، سولبريد وريسبيريدون بشكل خاص تترافق مع فرط برولاكتين الدم	أسينابين، أريبيبرازول، بريكسبيبرازول، كاريبرازين، كلوزابين، لوراسيدون، كواتيابين، أولانزابين (<20ملغ)، وزيبراسيدون عادة لا ترفع برولاكتين البلازما، لكن تستحق القياس في حال ظهوور الأعراض
اختبارات وظائف الكبد (LFTs)	في البداية، ثم بشكل سنوي كجزء من فحص بدني روتيني ولكشف التغيرات المزمنة المحدثة بمضادات الذهان (نادرة)	إيقاف الدواء المشكوك به إذا أشارت تحاليل وظائف الكبد لوجود التهاب فيه (ناقلات الأمين ثلاث أضعاف الطبيعي) أو ضرر وظيفي (تغيرات في الأبومين/زمن لبروثرومبين)	كلوزابين وكلوربرومازين يترافقان مع قصور كبدي	أميسولوبريد، سوليبريد
نازع فوسفات الكرياتينين	في البداية، ثم في حالة NMS انظر القسم في "الشك بالمتلازمة التنشؤية الخبيثة"		المتلازمة التنشؤية الخبيثة تكون أكثر احتمالا في حال استعمال مضادات الذهان عالية الفعالية من الجيل الأول	لا يوجد

اختبارات أخرى: قد يستفيد المرضى الذين يتناولون كلوزابين من مخطط كهربية الدماغ (EEG)، لأن هذا قد يساعد في تحديد الحاجة إلى علاج مضاد للاختلاج (على الرغم من أن التفسير معقد بشكل واضح). يجب على الأشخاص الذين يتناولون الكيوتيابين إجراء اختبارات وظائف الغدة الدرقية سنويًا، على الرغم من أن خطر حدوث خلل صغير جدًا.

المفتاح: DEXA، قياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي الطاقة؛ NMS، متلازمة الذهان الخبيثة. PT، زمن البروثرومبين. BMI - مؤشر كتلة الجسم. ECG - تخطيط كهربية القلب. EEG - مخطط كهربية الدماغ. GFR - معدل الترشيح الكبيبي. IFG - ضعف الجلوكوز أثناء الصيام.
ملحوظة: هذا الجدول عبارة عن ملخص - راجع الأقسام الفردية لمزيد من التفاصيل والمناقشة.

المراجع

1. .1National Institute for Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia: what monitoring is required? Clinical Knowledge Summaries. 2014
2. (last revised November 2020); https://cks.nice.org.uk/topics/psychosis-schizophrenia/prescribing-information/monitoring/#:~:text=References,-
3. What%20monitoring%20is%20required%3F,stabilized%20(whichever%20is%20longer).
4. .2Bulteau S, et al. Advocacy for better metabolic monitoring after antipsychotic initiation: based on data from a French health insurance database.
5. Exp Opin Drug Saf 2021; 20:225–233.
6. .3Lydon A, et al. Routine screening and rates of metabolic syndrome in patients treated with clozapine and long-acting injectable antipsychotic
7. medications: a cross-sectional study. Ir J Psychol Med 2021; 38:40–48.
8. .4Poojari PG, et al. Identification of risk factors and metabolic monitoring practices in patients on antipsychotic drugs in South India. Asian J
9. Psychiatr 2020; 53:102186.
10. .5Perry BI, et al. Prolactin monitoring in the acute psychiatry setting. Psychiatry Res 2016; 235:104–109.
11. .6Burckart GJ, et al. Neutropenia following acute chlorpromazine ingestion. Clin Toxicol 1981; 18:797–801.
12. .7Grohmann R, et al. Agranulocytosis and significant leucopenia with neuroleptic drugs: results from the AMUP program. Psychopharmacology
13. 99 ;1989Suppl:S109–S112.
14. .8Esposito D, et al. Risperidone-induced morning pseudoneutropenia. Am J Psychiatry 2005; 162:397.
15. .9Montgomery J. Ziprasidone-related agranulocytosis following olanzapine-induced neutropenia. Gen Hosp Psychiatry 2006; 28:83–85.
16. .10Cowan C, et al. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31:292–294.
17. .11Buchman N, et al. Olanzapine-induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16:55–57.
18. .12Marder SR, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161:1334–1349.
19. .13Fenton WS, et al. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2006; 163:1697–1704.
20. .14Weissman EM, et al. Lipid monitoring in patients with schizophrenia prescribed second-generation antipsychotics. J Clin Psychiatry 2006;
21. .1326–67:1323
22. .15Cohn TA, et al. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. Can J Psychiatry 2006; 51:492–501.
23. .16Paton C, et al. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. Acta Psychiatr Scand 2004;
24. .305–110:299
25. .17Taylor D, et al. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. J
26. Psychopharmacology 2005; 19:182–186.
27. .18Citrome L, et al. Incidence, prevalence, and surveillance for diabetes in New York State psychiatric hospitals, 1997–2004. Psychiatr Serv
28. .1139–57:1132 ;2006
29. .19Barnes T, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British
30. Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacology 2020; 34:3–78.
31. .20Shah AA, et al. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? J Psychiatr Pract 2014; 20:196–206.
32. .21Novotny T, et al. Monitoring of QT interval in patients treated with psychotropic drugs. Int J Cardiol 2007; 117:329–332.
33. .22Ray WA, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009; 360:225–235.
34. .23Hummer M, et al. Hepatotoxicity of clozapine. J Clin Psychopharmacol 1997; 17:314–317.
35. .24Erdogan A, et al. Management of marked liver enzyme increase during clozapine treatment: a case report and review of the literature. Int J
36. Psychiatry Med 2004; 34:83–89.
37. .25Regal RE, et al. Phenothiazine-induced cholestatic jaundice. Clin Pharm 1987; 6:787–794.
38. .26Centorrino F, et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2002; 159:109–115.
39. .27Gross A, et al. Clozapine-induced QEEG changes correlate with clinical response in schizophrenic patients: a prospective, longitudinal study.
40. Pharmacopsychiatry 2004; 37:119–122.
41. .28Twaites BR, et al. The safety of quetiapine: results of a post-marketing surveillance study on 1728 patients in England. J Psychopharmacology
42. .399–21:392 ;2007
43. .29Kelly DL, et al. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. J Clin
44. Psychiatry 2005; 66:80–84.

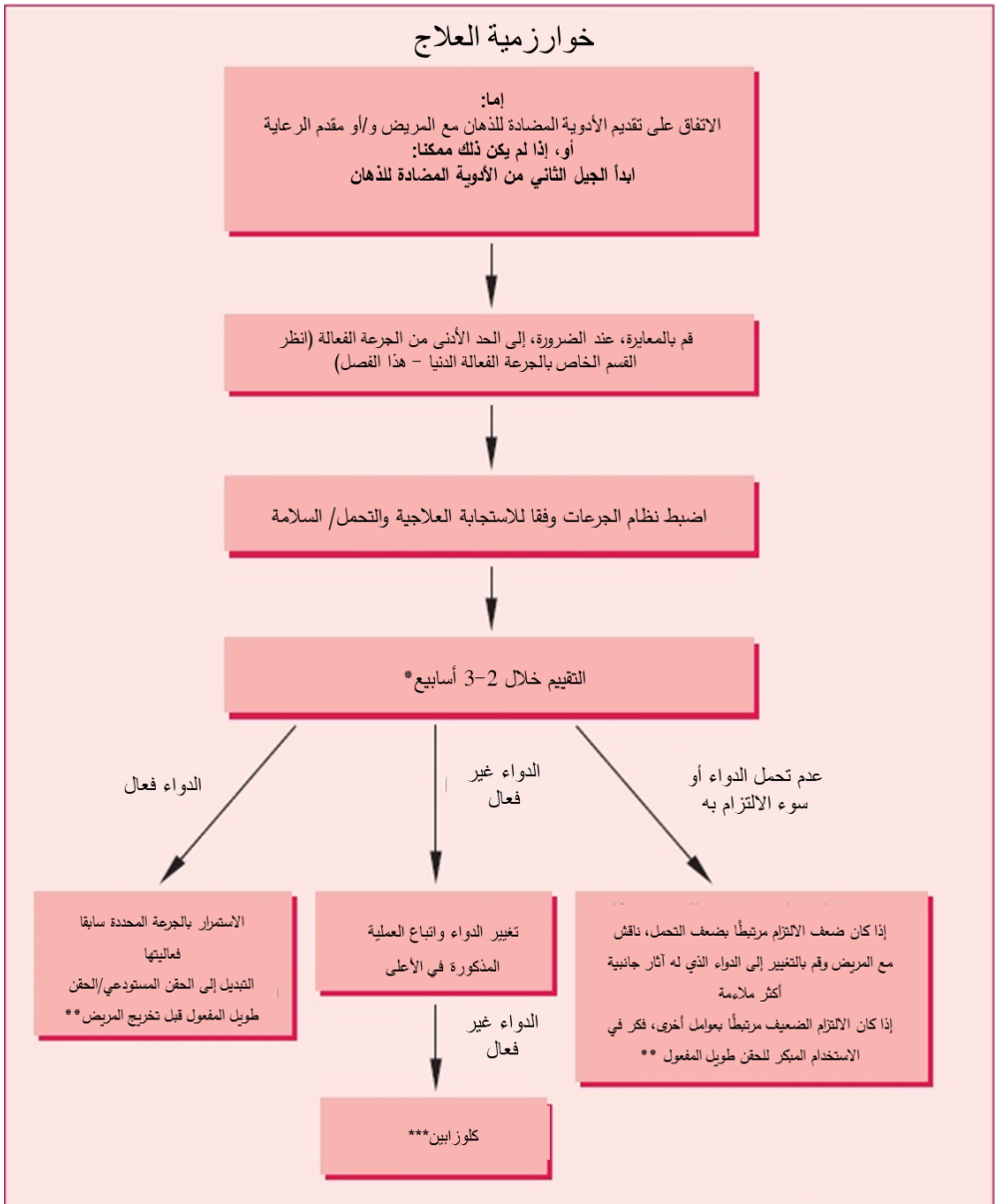
الآثار الضارة المتعلقة – دليل تقريبي

الدواء	التركين	كسب الوزن	التململ	الباركنسونية	التأثيرات المضادة الأدرينيرجية	هبوط الضغط	ارتفاع البرولاكتين
أمسيولبريد *	-	+	+	+	-	-	+++
أريبيبرازول	-	-	+	-	-	-	-
أسينابين *	+	+	+	-	-	-	+
بيبنبيريدول *	+	+	+	+++	+	+	+++
بريكسبيرازول *	-	-	-	-	-	-	-
كاريبرازين *	-	-	+	-	-	-	-
كلوربرومازين	+++	++	+	++	++	+++	+++
كلوزابين	+++	+++	-	-	+++	+++	-
فلوبينتيكسول *	+	++	++	++	++	+	+++
فلوفينازين *	+	+	++	+++	+	+	+++
هالوبيريدول	+	+	+++	+++	+	+	++
إلوبيريدون *	-	++	+	+	-	+	-
لوماتيبيرون *	++	-	-	-	-	-	-
لاكسوبين *	++	+	+	+++	+	++	+++
لوراسيدون	+	-	+	+	-	-	-
أولانزاين	++	+++	-	-	+	+	+
باليبيريدون	+	++	+	+	+	++	+++
بيرفينازين *	+	+	++	+++	+	+	+++
بيمافانسرين *	-	-	-	-	-	-	-
بيموزيد *	+	+	+	+	+	+	+++
بيبوثيازين *	++	+	+	+	+	++	+++
برومازين *	+++	++	+	+++	+	+	+++
كوتيابين	++	++	+	+	++	++	++
ريسبيريدون	+	++	+	+	+	++	+++
سيرتينيدول *	-	+	+	-	-	+++	-
سوليبريد *	-	+	+	+	-	-	+++
ترايفلوبيرازين	+	+	+	+++	+	+	+++
زيبراسينيدون *	+	-	+	-	-	+	+
زوكلوبينثوكسيل *	++	++	++	++	++	+	+++

المفتاح: * يختلف التوافر من بلد لبلد، +++ حدوث مرتفع / شديد، ++ متوسط، + خفيف، – خفيف جدا.
ملاحظة: يشير هذا الجدول إلى تقديرات تقريبية و/أو شدة الإصابة النسبية، بناءا على الخبرة السريرية وأدبيات الشركات المصنعة والأبحاث المنشورة، هذا دليل تقريبي للغاية – راجع الأقسام الفردية للحصول على معلومات أكثر دقة. وهناك تأثيرات ضارة أخرى غير مذكورة في هذا الجدول. يرجى الاطلاع على الأقسام المخصصة حول الآثار الضارة الأخرى المدرجة في في هذا الكتاب لمزيد من المعلومات.

خوارزمات علاج الفصام

الفصام – النوبة الأولى



* من المرجح أن يظهر أي تحسن خلال 2-3 أسابيع من تلقي الجرعة الفعالة. معظم التحسن يحدث خلال هذه الفترة. إذا لم يظهر أي تأثير خلال 2-3 أسابيع، قم بتغيير الجرعة أو الدواء. إذا تم اكتشاف بعض الاستجابة، استمر لمدة 10 أسابيع قبل التوقف عن العلاج

** يتم تقليل معدلات النكس وإعادة القبول بشكل كبير عن طريق الاستخدام المبكر للحقن طويلة المفعول في هذه المجموعة من المرضى. غالبا سيقبل مرضى النوبة الأولى الحقن طويلة المفعول.

*** الاستخدام المبكر للكلوزابين من المرجح أن يكون ناجحا أكثر من أي شيء آخر.
ويرتبط الامتناع عن استخدام كلوزابين بنتائج سيئة.

النكس أو التفاقم الحاد للفصام

(الالتزام بالدواء مؤكد)

خوارزمية العلاج

التحقيق في المسببات الاجتماعية أو النفسية
تقديم الدعم المناسب أو المعالجة
مواصلة العلاج بالأدوية المعتادة

↓ العلاج الدوائي الحاد مطلوب

إضافة مسكن قصير المفعول
أو
قم بالتبديل إلى دواء مضاد للذهان مختلف وأكثر قبولا
إذا كان ذلك مناسبا
ناقش احتيار الدواء مع المريض و/أو مقدم الرعاية
التقييم على مدى 6-8 أسابيع

↓ العلاج غير فعال

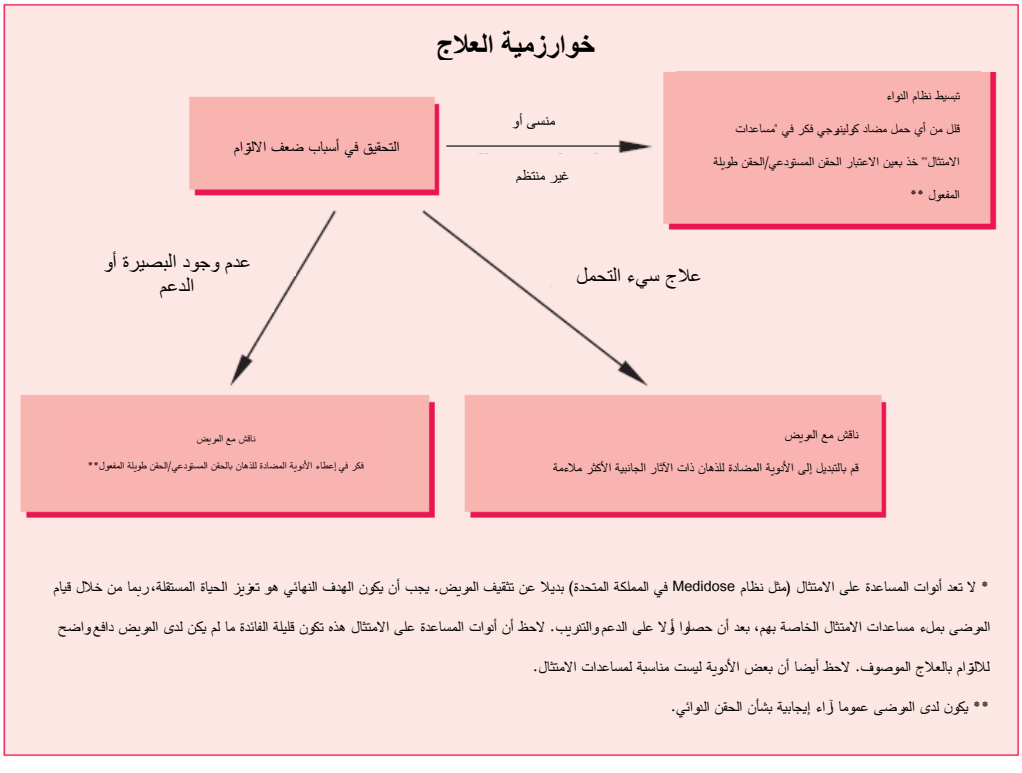
التبديل إلى الكلوزابين

ملاحظات:

- قد تكون أدوية الجيل الأول أقل فعالية قليلا من بعض أدوية SGAS. من المحتمل أن يتم حجز FGAs لاستخدام الخط الثاني (أو عدم استخدامها على الإطلاق) بسبب احتمالية الحصول على نتائج أسوأ مقارنة مع SGAS وارتفاع خطر اضطراب الحركة، وخاصة خلل الحركة المتأخر.
- ينبغي أن يعتمد الاختيار إلى حد كبير على ملف التأثيرات الضارة المقارن والسمية النسبية. يبدو أن المرضى قادرين على اتخاذ خيارات مستنيرة بناء على هذه العوامل، على الرغم من أنهم نادرا ما شاركوا في اختيار الدواء في الماضي. يبدو أن السماح للمرضى بالاختيار المستنير يؤدي إلى تحسين النتائج.
- في حالة فشل العلاج المسبق (ولكن لم يتم تأكيد مقاومة العلاج)، قد يكون أولانزابين أو ريسبيريدون خيارات أفضل من الكيوتيابين. ربما ينبغي تجربة أولانزابين، بسبب وفرة الأدلة التي تشير إلى تفوق طفيف على مضادات الذهان الأخرى، قبل تناول كلوزابين ما لم تتم الإشارة إليه بمضادات الذهان. لوحظ، مع ذلك، أن إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد وجدت أن الاستمرار في استخدام الأميسولبرايد كان بنفس فعالية التحويل إلى أولانزابين.
- قبل التفكير في تناول كلوزابين، تأكد من الالتزام بالعلاج المسبق باستخدام تركيبة الحقن/ LAI أو مراقبة مستوى الدواء في البلازما للعلاج عن طريق الفم. معظم حالات عدم الالتزام لا يتم اكتشافها في الممارسة العملية، والمقاومة الواضحة للعلاج قد تكون ببساطة نتيجة لعدم كفاية العلاج.
- يتم زيادة وقت الاستجابة، وانخفاض الاستجابة الإجمالية في تفاقم مرض انفصام الشخصية متعدد المراحل.
- عندما تكون هناك مقاومة مؤكدة للعلاج (الفشل في الاستجابة للتجارب الكافية لاثنين على الأقل من الأدوية المضادة للذهان)، والأدلة التي تدعم استخدام كلوزابين (والكلوزابين فقط) قوية.

النكس أو التفاقم الحاد لمرض انفصام الشخصية

(الالتزام مشكوك فيه أو معروف أنه سيء)



* لا تعد أدوات المساعدة على الامتثال (مثل نظام Medidose في المملكة المتحدة) بديلا عن تثقيف العويض. يجب أن يكون الهدف النهائي هو تعزيز الحياة المستقلة،ربما من خلال قيام العوضى بملء مساعدات الامتثال الخاصة بهم، بعد أن حصلوا أولا على الدعم والتدريب. لاحظ أن أدوات المساعدة على الامتثال هذه تكون قليلة الفائدة ما لم يكن لدى العويض دافع واضح للالتزام بالعلاج الموصوف. لاحظ أيضا أن بعض الأدوية ليست مناسبة لمساعدات الامتثال.

** يكون لدى العوضى عموما آراء إيجابية بشأن الحقن النوائي.

المراجع

45. 1. Robinson DG, et al. Psychopharmacological treatment in the RAISE-ETP study: outcomes of a manual and computer decision support system
46. based intervention. *Am J Psychiatry* 2018; **175**:169-179.
47. 2. Zhu Y, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise
48. and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry* 2017; **4**:694-705.
49. 3. Zhang JP, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic
50. review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; **16**:1205-1218.
51. 4. Leucht S, et al. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005;
52. **57**:1543-1549.
53. 5. Agid O, et al. The 'delayed onset' of antipsychotic action-an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006; **31**:93-100.
54. 6. Kahn RS, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform
55. disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *Lancet Psychiatry* 2018; **5**:797-807.
56. 7. Subotnik KL, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode
57. of schizophrenia. a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; **72**:822-829.
58. 8. Schreiner A, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;
59. **169**:393-399.
60. 9. Alphs L, et al. Treatment effect with paliperidone palmitate compared with oral antipsychotics in patients with recent-onset versus more
61. chronic schizophrenia and a history of criminal justice system involvement. *Early Intervention in Psychiatry* 2018; **12**:55-65.
62. 10. Kane JM, et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (Long-Acting Injectable
63. Antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. *J Clin Psychiatry* 2019; **80**:18m12546.

المراجع

11. Agid O, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with aNUMBER retrospective data analysis. J Clin Psychiatry 2011; 72:1439–1444.
12. Drosos P, et al. One-year outcome and adherence to pharmacological guidelines in first-episode schizophrenia: results from a consecutive cohort study. J Clin Psychopharmacol 2020; 40:534–540.
13. Davis JM, et al. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:553–564.
14. Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373:31–41.
15. Schooler N, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. Am J Psychiatry 2005; 162:947–953.
16. Oosthuizen PP, et al. Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. J Clin Psychiatry 2003; 64:1075–1080.
17. Whiskey E, et al. Evaluation of an antipsychotic information sheet for patients. Int J Psychiatry Clin Pract 2005; 9:264–270.
18. Stroup TS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. Schizophr Res 2009; 107:1–12.
19. Olofinjana B, et al. Antipsychotic drugs – information and choice: a patient survey. Psychiatric Bulletin 2005; 29:369–371.
20. Stroup TS, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006; 163:611–622.
21. Haro JM, et al. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:571–578.
22. Novick D, et al. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. Schizophr Res 2009; 108:223–230.
23. Tiihonen J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. BMJ 2006; 333:224.
24. Leucht S, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009; 166:152–163.
25. Remington G, et al. The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. Schizophr Res 2007; 90:229–237.
26. McCutcheon R, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2018; ١٣٧:٣٩–46.
27. Takeuchi H, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2019; 44:1036–1042.
28. McEvoy JP, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163:600–610.
29. Lewis SW, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull 2006; 32:715–723.
30. Mace S, et al. Positive views on antipsychotic long-acting injections: results of a survey of community patients prescribed antipsychotics. Ther Adv Psychopharmacol 2019; 9:2045125319860977

مضادات الذهان الجيل الأول -التطبيق العلاجي

التسميات

أدوية مضادات الذهان من الجيل الأول ('النمطية') والجيل الثاني ('غير النمطية') لا يتم التفريق بينهما بشكل قاطع، فالأدوية في كلتا المجموعتين غير متجانسة من حيث الملامح الدوائية والآثار الجانبية. طُرحت أدوية الجيل الأول قبل عام ١٩٩٠، وتميل إلى أن تكون مرتبطة بـEPS حاد،فرط prolactine الدم ، وعلى المدى الطويل، خلل الحركة المتأخر (TD). هناك توقعات أن هذه الآثار الضارة حدوثها أقل احتمالًا أو غائبة مع الجيل الثاني من مضادات الذهان(التي تم إدخالها بعد عام ١٩٩٠)، على الرغم من أن معظمها في الممارسة العملية تظهر
EPS المرتبط بالجرعة، وبعضها يؤدي إلى فرط prolactine الدم (غالبًا بدرجة أكبر من المحدث مع FGAs) وجميعها ستؤدي إلى حدوث TD، وإن كان ذلك بنسبة أقل من أدوية الجيل الأول FGAs. تميل أدوية الجيل الثاني إلى أن تكون مرتبطة بمضاعفات استقلابية وقلبية،[1-3] على الرغم من أن هذا *ليس صحيحاً* لجميع أدوية الجيل الثاني SGAs و يعتبر صحيحاً لبعض أدوية الجيل الأول من مضادات الذهان FGAs. ولتعقيد الأمور أكثر، فقد تم اقتراح أن التأثيرات العلاجية والضارة للFGAs يمكن فصلها عن طريق تحديد الجرعات بشكل دقيق [4]- بشكل أساسي بتحويلها من FGAs إلى SGAs إذا تم استخدامها بجرعات صغيرة بما كافية(على الرغم من وجود الكثير من الأدلة على عكس ذلك[5-7]).
وبالنظر إلى هذه الملاحظات، يبدو أنه ليس من الحكمة والفائدة اعتبار الأدوية المسماة ب FGAsو SGAs كمجموعتين مختلفتين من الأدوية. ربما يكون الفرق الأساسي بين المجموعتين هو حجم المؤشر العلاجي فيما يتعلق بـEPS الحاد. على سبيل المثال، haloperidol لديه نطاق ضيق جداً من الجرعات التي يكون فعالاً عندها بحيث بنفس الوقت لا تسبب آثاراً جانبية خارج هرمية (EPSE) (ربما من 4.0 إلى 4.5 ملغ/اليوم)، في حين أن olanzapine لديه نطاق واسع من الجرعات العلاجية (5-40 ملغ/اليوم) التي لا تسبب عندها عموماً آثاراً جانبية خارج هرمية (EPSE).
إن استخدام التسميات القائمة على علم الأعصاب (NbN)[1-2] (الذي يوجد له تطبيق مجاني
لأجهزة iPhone والأجهزة الأخرى) يغني عن الحاجة إلى التصنيف إلى FGA أو SGA و يصف كل دواء بمفرده حسب نشاطه الدوائي. إن استخدام NbN على نطاق أوسع سيؤدي بلا شك إلى تحسين فهم التأثيرات الدوائية الفردية وربما منع التصنيف الزائد عن الحاجة في المستقبل.

دور مضادات الذهان القديمة

لا تزال أدوية الجيل الأول من مضادات الذهان FGAs تلعب دوراً مهماً في مرض الفصام. على سبيل المثال، يعد Chlorpromazine و haloperidol خيارًا متكررًا لأدوية PRN ('عند الضرورة') وتوصف عادةً المستحضرات المستودعية من Haloperidol و zuclopenthixol و flupentixol. أدوية الجيل الأول من مضادات الذهان FGAs يمكن أن تقدم بديلاً صالحاً لأدوية SGAs في الحالات التي لا يمكن تحمل SGAs (عادةً بسبب التغيرات الاستقلابية) أو في الحالات التي يفضل فيها المرضى أنفسهم أدوية الجيل الأول FGAs. قد تكون بعض أدوية FGAs أقل فعالية من بعض أدوية ال SGAs غير ال-clozapine (amisulpride ،
olanzapine وrisperidone قد تكون أكثر فعالية بشكل ضئيل[3-4])، ولكن يبدو أن أي اختلافات في الفعالية العلاجية ستكون بسيطة. وجدت دراستان عمليتان كبيرتان، CATIE8 و CUtLASS،[5] بعض الاختلافات المهمة بين أدوية SGAs وFGAs (بشكل رئيسي perphenazine وsulpiride، على التوالي).
تتمثل العيوب الرئيسية لمركبات FGAs، بشكل حتمي، في EPS الحاد وفرط prolactine الدم وخلل الحركة المتأخر TD. ربما لا يمكن تجنب فرط prolactine الدم في الممارسة العملية (الجرعة التي تحقق الفعالية قريبة جداً من الجرعة التي تسبب فرط prolactine الدم)، وحتى عندما لا تكون عرضية prolactine الدم يمكن أن تؤثر بشكل كبير على وظيفة المهاد.[6] كما أنه يرتبط أيضاً بالخلل الوظيفي الجنسي،[7] ولكن يجب الانتباه إلى أن التأثيرات اللاإرادية لبعض

أدوية SGAs قد تسبب أيضاً خللا وظيفياً جنسيًا.[8] كما أن بعض أدوية SGAs (risperidone, paliperidone، amisulpride) تزيد الprolactine بدرجة أكبر من FGAs .[9]
جميع مركبات FGAs هي مضادات قوية للدوبامين، والتي هي عرضة للحث على خلل في النطق.[10]
ربما كنتيجة لذلك، قد تنتج بعض أدوية FGAs فوائد أقل في جودة الحياة من بعض أدوية SGAs .[11]
من المحتمل جدًا أن يحدث TD في كثير من الأحيان مع أدوية FGAs بالمقارنة مع SGAs [12-15] (مع الأخذ بعين الاعتبار الصعوبات في تحديد ما هو "غير نمطي")، على الرغم من أنه يوجد شكوك حول ذلك[15-17] كما أن جرعة FGA المستخدمة هي عامل حاسم. من بين أدوية SGAs، قد يكون للشادات الجزئية خطورة أقل للإصابة ب TD.[18] إن المراقبة الدقيقة للمرضى ووصف أقل جرعة فعالة ضرورية للمساعدة في الحد من خطر هذا الحدث الضار الخطير.[19-20] حتى مع هذه الاحتياطات، قد يكون خطر الإصابة ب TD مع بعض أدوية FGAs مرتفعًا بشكل غير مقبول.[21]
من الأمثلة الجيدة التي يمكن من خلالها استنتاج المزايا النسبية لأدوية SGAs والجرعات الدقيقة من FGA هي التجربة التي تقارن بين paliperidone palmitate والجرعة المنخفضة من haloperidol decanoate.[22]
أنتج Paliperidone زيادة في الوزن وتغيراً في مستويات الprolactine، لكن Haloperidol كان مرتبطاً بشكل ملحوظ مع تواتر أكبر في الإصابة بتعذر الجلوس والباركنسونية، ومن الناحية العددية، ارتفاع معدل حدوث TD. كانت الفعالية متطابقة.

المراجع

1. Blier P, et al. Progress on the neuroscience-based nomenclature (NbN) for psychotropic medications. Neuropsychopharmacology 2017; 42:1927–1928.
2. Caraci F, et al. A new nomenclature for classifying psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol 2017; 83:1614–1616.
3. Davis JM, et al. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:553–564.
4. Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373:31–41
5. Jones PB, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079–1087.
6. Smith S, et al. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. J Clin Psychopharmacol 2002; 22:109–114.
7. Smith SM, et al. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. Br J Psychiatry 2002; 181:49–55.
8. Aizenberg D, et al. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. J Clin Psychiatry 2001; 62:541–544.
9. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382:951–962.
10. King DJ, et al. Antipsychotic drug-induced dysphoria. Br J Psychiatry 1995; 167:480–482.
11. Grunder G, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. Lancet Psychiatry 2016; 3:717–729.
12. Tollefson GD, et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. Am J Psychiatry 1997; 154:1248–1254.
13. Beasley C, et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. Br J Psychiatry 1999; 174:23–30.
14. Correll CU, et al. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. Am J Psychiatry 2004; 161:414–425.
15. Novick D, et al. Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19:542–550.
16. Halliday J, et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 23: movement disorders. 20-year review. Br J Psychiatry 2002; 181:422–427.
17. Miller DD, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. Br J Psychiatry 2008; 193:279–288.
18. Carbon M, et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2017; 78:e264–e278.
19. Jeste DV, et al. Tardive dyskinesia. Schizophr Bull 1993; 19:303–315.
20. Cavallaro R, et al. Recognition, avoidance, and management of antipsychotic-induced tardive dyskinesia. CNS Drugs 1995; 4:278–293.
21. Oosthuizen P, et al. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7:125–131.
22. McEvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311:1978–1987.

المبادئ التوجيهية ل NICE لعلاج الفصام[1]

المبادئ التوجيهية لNICE لعام 2009 تختلف بشكل مهم عن المبادئ التوجيهية السابقة ، لم يعد من الضروري وصف دواء "غير نمطي" كعلاج خط أول، وكان يوصى فقط بتقديم clozapine (بدلاً من وصفه) بعد العلاج الفاشل السابق لاثنين من مضادات الذهان. أشارت هذه الاختلافات الدلالية على التوالي نحو خيبة الأمل تجاه SGAs والاعتراف بالتأخير في وصف clozapine في الممارسة العملية. تم التركيز بشكل كبير على إشراك المرضى و مقدمي الرعاية في اتخاذ القرارات الخاصة بوصف الأدوية. هناك بعض الأدلة على أن هذا نادراً ما يتم القيام به[2] ولكن يمكن القيام به[3].ظهرت المبادئ التوجيهية New NICE في شباط 2014وتمت مراجعتها مرة أخرى في آذار 2019.

المبادئ التوجيهية ل NICE _ ملخص

- بالنسبة للأشخاص الذين تم تشخيص إصابتهم حديثاً بالفصام، قدّم مضادات الذهان الفموية بالإضافة إلى التدخلات النفسية (العلاج المعرفي السلوكي المعرفي CBT أو التدخل الأسري). قدّم معلومات وناقش الفوائد والآثار الجانبية لكل دواء مع مستخدم الخدمة.

يجب أن يتم اختيار الدواء من قبل مستخدم الخدمة وأخصائي الرعاية الصحية معاً، مع الأخذ في الاعتبار:

- الإمكانات النسبية للأدوية المضادة للذهان الفردية للتسبب في آثار جانبية خارج هرمية الآثار الجانبية (بما في ذلك تعذر الجلوس)، والآثار الجانبية القلبية الوعائية، والآثار الجانبية الأيضية (بما في ذلك زيادة الوزن)، والآثار الجانبية الهرمونية (بما في ذلك ارتفاع مستويات Prolactine) والآثار الجانبية الأخرى (بما في ذلك التجارب الذاتية غير السارة)؛
- آراء مقدم الرعاية بموافقة مستخدم الخدمة.

- قبل البدء بمضادات الذهان ، قم بإجراء وتسجيل الفحوصات الأساسية التالية:
  - الوزن
  - محيط الخصر
  - معدل النبض وقياس ضغط الدم
  - قياس Glucose الدم الصيامي وHbA_{1c} ، مستوى الدهون في الدم، وProlactine.
  - تقييم اضطرابات الحركة
  - تقييم الحالة التغذوية والنظام الغذائي ومستوى النشاط البدني.
- قبل البدء في تناول الأدوية المضادة للذهان، اعرض على الشخص المصاب بالفصام إجراء تخطيط كهربائي للقلب (ECG) إذا:
  - محدد في ال SPC
  - إذا حدد الفحص البدني مخاطر معينة تتعلق بالقلب والأوعية الدموية (مثل تشخيص ارتفاع ضغط الدم)
  - وجود تاريخ شخصي للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، أو
  - تم إدخال مستخدم الخدمة كمريض داخلي
- ينبغي اعتبار العلاج بالأدوية المضادة للذهان تجربة علاجية فردية صريحة، وينبغي مراعاة ما يلي:
  - تسجيل المؤشرات،الفوائد و المخاطر المتوقعة للأدوية المضادة للذهان الفموية ،والوقت المتوقع لحدوث تغير في الأعراض و ظهور الآثار الجانبية .
  - في بداية العلاج، قم بإعطاء الجرعة الأدنى من النطاق المرخص به.وعاير مع زيادة الجرعة ببطء ضمن النطاق المعطاة في الصيغة الوطنية البريطانية (BNF) أو SPC.

- تبرير وتسجيل أسباب إعطاء الجرعات خارج النطاق المحدد للتصنيف في BNF أو SPC.
- تسجيل الأساس المنطقي للاستمرار في تناول الدواء أو تغييره أو إيقافه وآثار هذه التغييرات.
- إجراء اختبار للجرعة المثلى من الدواء لمدة 6-4 أسابيع (على الرغم من أن نصف هذه الفترة كافية على الأرجح إذا لم يظهر أي تأثير على الإطلاق.

- مراقبة وتسجيل ما يلي بشكل منتظم ومنهجي طوال فترة العلاج،ولكن بشكل خاص أثناء المعايرة :
  - الفعالية، بما في ذلك التغيرات في الأعراض والسلوك
  - الآثار الجانبية للعلاج،مع الأخذ بعين الاعتبار التداخل بين الآثار الجانبية والسمات السريرية لمرض الفصام، على سبيل المثال، التداخل بين اضطراب تعذر الجلوس والهياج أو القلق.
  - الالتزام
  - الوزن ، أسبوعياً لمدة ستة أسابيع، ثم بعد 12 أسبوعاً ، ثم بعد سنة واحدة ،ثم سنوياً
  - محيط الخصر سنوياً
  - معدل النبض ،وقياس ضغط الدم في الأسبوع 12 ،ثم بعد سنة ، ثم سنوياً
  - Glucose الدم الصيامي، HBA_{1C} ومستوى الدهون في الدم في الأسبوع 12 ،ثم بعد سنة واحدة ثم سنوياً
  - الحالة التغذوية والنظام الغذائي والنشاط البدني.
- تكون المراقبة البدنية مسؤولية فريق الرعاية الثانوية لفترة عام أو حتى تستقر حالة المريض.
- مناقشة تعاطي الكحول والتبغ والأدوية الموصوفة وغير الموصوفة وكذلك استخدام المخدرات غير المشروعة مع مستخدم الخدمة ومقدم الرعاية إذا كان ذلك مناسباً.مناقشة تفاعلاتها المحتملة مع العلاج الموصوف والعلاجات النفسية.
- لا تستخدم جرعة التحميل لمضادات الذهان (غالباً ما يشار إليها باسم "التثبيط العصبي السريع") (لاحظ أن هذا لا ينطبق على جرعات التحميل من الأشكال المستودعية من Olanzapine وال paliperidone)
- لا تبدأ بشكل روتيني في في وصف الأدوية المضادة للذهان المركبة المنتظمة، إلا لفترات قصيرة ، (على سبيل المثال ، عند تغيير الدواء).
- في حال وصف chlorpromazine، يجب التحذير من احتمالية تسببه في حساسية الجلد للضوء. ينصح باستخدام واقي الشمس إذا لزم الأمر.

النظر في تقديم دواء مضاد للذهان مستودع/مطول المفعول عن طريق الحقن للأشخاص المصابين بالفصام:

- الذين يفضلون مثل هذا العلاج بعد نوبة حادة.
- في المرضى المعروفين بعدم التزامهم بالعلاج الفموي و/أو أولئك الذين يفضلون طريقة الإعطاء هذه.
- قدّم عقار clozapine للأشخاص المصابين بالفصام الذين لم يستجب مرضهم بشكل كافٍ للعلاج على الرغم من الاستخدام المتتابع لجرعات كافية من اثنين على الأقل من مضادات الذهان المختلفة إلى جانب العلاجات النفسية.يجب استبعاد إساءة استخدام المواد غير المشروعة (بما في ذلك الكحول) والأدوية الموصوفة الأخرى وكذلك الأمراض الجسدية. . يجب أن يكون دواء واحد على الأقل من مضادات الذهان من الجيل الثاني غير الclozapine. (انظر لقسم خوارزميات علاج الفصام
- نوصي بأن يكون أحد الأدوية هو Olanzapine)
- يجب على أخصائيي الرعاية الصحية تحديد المطاوعة المسبقة مع العلاج الأمثل بمضادات الذهان (بما في ذلك قياس مستويات الدواء) والمشاركة في العلاج النفسي قبل إضافة مضادات الذهان الثانية لمؤازرة العلاج بال clozapine.

قد تحتاج التجربة الكافية لمثل هذه المؤازرة إلى أن تصل إلى 8-10 أسابيع (تشير بعض البيانات إلى أن6 أسابيع قد تكون كافية[4]). اختيار دواء لا يضاعف الآثار الجانبية الشائعة للClozapine.

المراجع

1. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guidance [CG178]. 2014 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.
2. Olofinjana B, et al. Antipsychotic drugs – information and choice: a patient survey. Psychiatric Bull 2005;29:369–371.
3. Whiskey E, et al. Evaluation of an antipsychotic information sheet for patients. Int J Psychiatry Clin Pract 2005;9:264–270.
4 .Taylor D, et al. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic. A meta analysis. Acta Psychiatr Scand 2012;125:15–24

مجرد الانتظار - ما هي الخطوة الصحيحة؟

بالنسبة لأي طبيب يشارك بنشاط في رعاية الأشخاص المصابين بالفصام، فإن المعضلة السريرية الوحيدة الأكثر شيوعاً هي ماذا علينا فعله عندما يبدو أن العلاج بمضادات الذهان الحالية دون المستوى الأمثل. قد يكون هذا لسببين رئيسيين: أولاً، في حين يتم السيطرة على الأعراض بشكل جيد، فإن الآثار الجانبية تكون إشكالية ، ثانياً ، هناك استجابة علاجية غير كافية. لحسن الحظ، فيما يتعلق بالسبب الأول، فإن تنوع مضادات الذهان المتاحة يعني أنه من الممكن عادةً العثور على دواء له تأثير جانبي أكثر ملاءمة وأكثر قابلية للتحمل. فيما يتعلق بالسبب الثاني - استجابة علاجية غير كافية - فإن السؤال الأكثر صعوبة هو ما الذي يجب القيام به بعد ذلك. السؤال. إذا لم يُظهر المرض تحسناً كافياً على الرغم من التجارب المتسلسلة والكافية، من حيث الجرعة والفترة الزمنية والمؤازرة بين دوائين من أدوية مضادات الذهان، عندئذ ينبغي النظر في تجربة Clozapine. ومع ذلك ، إذا كان الشخص مترددًا في تجربة Clozapine، فلدى الطبيب أربعة خيارات رئيسية: زيادة جرعة الدواء الحالي ؛ إعطاء دواء آخر مضاد للذهان؛ أو إضافة دواء مساعد، أو فقط مراقبة المرض على أمل أن يسمح تغير العوامل الخارجية بالشفاء.

متى يجب زيادة الجرعة؟

بينما كانت الجرعات المثلى لأدوية FGAs موضع نقاش، الجرعات الموصى بها لأدوية SGAs استندت بشكل عام على تجارب سريرية دقيقة ومكثفة. وعلى الرغم من ذلك، فإن الإجماع على الجرعات المثلى من أدوية SGA تغير مع مرور الوقت. على سبيل المثال، عندما تم إطلاق Risperidone لأول مرة، اقتُرح أن المعايرة المثلى كانت من 2 ملغ إلى 4 ملغ إلى 6 ملغ أو أكثرلجميع المرضى. ومع ذلك، تحولت الممارسة السريرية في وقت لاحق نحو استخدام جرعات أقل،[1]من ناحية أخرى، عندما تم تقديم Quetiapine، تم اعتبار 300 ملغ الجرعة المثلى.. يتجه الإجماع العام الآن نحو استخدام جرعات أعلى،[2] على الرغم من أن RCT وغيرها من الأدلة لا تدعم هذا التحول.[2،3] ومع ذلك، يشعر معظم الأطباء بالراحة في التنقل ضمن نطاقات الجرعة السريرية الموصى بها من SGA. السؤال الأكثر أهمية هو:ما الذي يجب القيام به إذا تم الوصول إلى الحد الأعلى لنطاق الجرعة، وفي حتى لو تحمل الفرد الدواء بشكل جيد، لا توجد سوى فائدة محدودة فقط.

ملاحظات الجرعة-الاستجابة

أجرى ديفيس وتشين[4] تحليلاً نقدياً منهجياً لبيانات الجرعة -الاستجابة ذات الصلة المتوفرة حتى عام 2004 وتوصلا إلى أن متوسط الجرعة التي تنتج أقصى فائدة كان 4 ملغ من Risperidone، و16 ملغ من Olanzapine، و120 ملغ من ziprasidone، و10-15 ملغ من aripiprazole (لم يتمكنوا من تحديد جرعة للquetiapine باستخدام هذه الطريقة).[4] حاولت تجارب أكثر حداثة مقارنة 'الجرعة العالية' بالجرعة القياسية. على سبيل المثال، قامت مجموعة معينة [5] بدراسة العلاقة بين الجرعة والاستجابة للجرعة القياسية و الجرعات الأعلى من Olanzapine في دراسة عشوائية ، blind study مزدوجة التعمية لمدة ٨ أسابيع بجرعة ثابتة تقارن بين olanzapine 10 ملغ و20 ملغ و40 ملغ. في حين لم يتم العثور على أي فائدة إضافية مع الجرعات الأعلى (أي أن 40 ملغ لم تكن أفضل من 10 ملغ)، كان هناك دليل واضح على زيادة عبء الآثار الجانبية (زيادة الوزن وارتفاع مستوى prolactine في البلازما). ووبالمثل، قارنت دراسات الترخيص الأولية للRisperidone بين الجرعات المعتادة من 4-2 ملغ مع جرعات أعلى من 16-8 ملغ/اليوم. لم يكن هناك فائدة إضافية مع الجرعات الأعلى ولكن فقط

إشارة واضحة لخطر أكبر من الآثار الجانبية (EPS وارتفاع الprolactine في البلازما). تتفق نتائج هذه الدراسات مع الدراسات الأقدم التي شملت جرعات ثابتة من haloperidol،[6] حيث من الواضح أن 8 ملغ/اليوم هي الجرعة التي لا تظهر فوقها أي فائدة إضافية.[7]

ومع ذلك، من المهم أن نضع في اعتبارنا أن هذه الجرعات مستخرجة من مجموعة أدلة حيث يتم تخصيص جرعات مختلفة للمرضى، وهي حالة مختلفة عن الحالة السريرية حيث يقرر الطبيب الواصف زيادة الجرعة فقط في المرضى الذين فشلت أمراضهم في الاستجابة لنظام الجرعة الأولية. فحص Kinon et al.[8] المرضى المفحوصين الذين فشلوا في الاستجابة للجرعة القياسية (آنذاك) من الflufhenazil (20 ملغ) واختبروا ثلاث استراتيجيات: زيادة الجرعة إلى 80 ملغ، أو التحول إلى haloperidol أو الانتظار اليقظ (على الجرعة الأصلية). أثبتت الاستراتيجيات الثلاث أنها متكافئة من حيث الفعالية. توفر هذه النتائج القليل من الأدلة الداعمة على مستوى المجموعة (دون المستوى الفردي) للعلاج خارج نطاق الجرعة الموصى بها. أدلة RCT متشعبة من معايير الممارسة السريرية - حيث قام هيرميس وزملاؤه بفحص بيانات CATIE لتحديد العوامل السريرية التي جعلت الواصف يأخذ قرار بزيادة الجرعة ووجدوا أن قرارات تغيير الجرعة (ضمن النطاقات العلاجية) كانت مرتبطة بشكل ضعيف فقط بالمقاييس السريرية.[9] وفي الآونة الأخيرة، أجريت تجربة على عقارlurasidone [10] على المرضى البالغين المصابين بالفصام أظهر أنه ملاحظة عدم الاستجابة بعد أسبوعين من تناول lurasidone 80 ملغ/يوم، ارتبطت زيادة الجرعة إلى 160ملغ/يوم مع تحسن كبير في الأعراض مقارنة بالاستمرار على lurasidone 80 ملغ/يوم.

ومع ذلك، قد لا يمكن تعميم هذه النتيجة على الأدوية الأخرى المضادة للذهان.

المراجعة المنهجية التي أجرتها Cochrane عام 2018 للدراسات ذات الصلة توصلت إلى عدم وجود دليل جيد الجودة على أنه بالنسبة للمرض الذي لا يستجيب للعلاج الأولي بمضادات الذهان، كان هناك أي فرق بين زيادة جرعة مضادات الذهان واستمرار العلاج بمضادات الذهان بنفس الجرعة.[11]

اختلافات في مستوى البلازما

لا يمكن للأدلة على مستوى المجموعة أن تحدد قرارات العلاج الفردية بشكل كامل.

هناك اختلافات كبيرة بين الأفراد في مستويات الدواء في البلازما لدى المرضى الذين عولجوا بالأدوية المضادة للذهان. يمكن لأحد في كثير من الأحيان، أن يصادف مريضاً عندما يتلقى الدواء في الحد الأعلى من نطاق الجرعة (على سبيل المثال 6 ملغ من Risperidone أو 20 ملغ من من Olanzapine)، تكون مستويات الدواء في البلازما لديه أقل بكثير من النطاق المتوقع ل 2ملغ من Risperidone أو 10ملغ من Olanzapine، وقد لا تصل هذه المستويات إلى عتبة الاستجابة. في مثل هؤلاء المرضى، يمكن تقديم حالة منطقية لزيادة الجرعة،شريطة أن يكون المريض على دراية بذلك، وأن تكون الآثار الجانبية مقبولة، للوصول بمستويات البلازما إلى النطاق الأمثل للدواء المعين. مزيد من التفاصيل حول مستويات البلازما و تفسيرها في الفصل11.

وعلى أية حال، ما هي الإمكانات العلاجية عند ملاحظة عدم الاستجابة للعلاج على الرغم من التزام المريض بنظامه الدوائي، و الجرعة الموصوفة هي الأعلى من النطاق الموصى به، وتقريبا ً مستويات البلازما كافية ؟

الخيارات العلاجية

هناك ثلاثة خيارات أساسية هنا، تجربة clozapine أو التحول إلى دواء آخر مضاد للذهان أو إضافة دواء آخر مضاد للذهان (غير clozapine). إذا كان المريض يستوفي معايير العلاج بclozapine، فهذا بلا شك هو الخيار المفضل. ومع ذلك، في تدقيق سريري للممارسة المجتمعية (وليس للمرضى الداخليين) في UK، والتي تغطي

حوالي 5000 مريض في 60 صندوقاً مختلفاً تابعاً لهيئة الخدمات الصحية الوطنية NHS، لقد وُجِد

أن 40% من المرضى الذين استوفت أمراضهم معايير مرض الفصام المقاوم للعلاج لم يتلقوا clozapine. بالنسبة للغالبية العظمى (85%) من أولئك الذين بدأوا بتناول clozapine، فقد تم تأخير ذلك بعد فشل تجربتين متسلسلتين من الأدوية المضادة للذهان لفترة أطول بكثير مما يُنصح به في معظم المبادئ التوجيهية.[12]

قد ينفر بعض المرضى من فحوصات الدم المنتظمة الإلزامية ، الآثار الجانبية والمواعيد المنتظمة المطلوبة كجزء من نظام Clozapine. في مثل هؤلاء المرضى،تكون الخيارات هي التحول إلى دواء آخر مضاد للذهان أو إضافة دواء آخر. بيانات التبديل قليلة. في حين أن كل التجارب السريرية تقريباً على المرضى المشخصون بالفصام استلزم تحويل المريض من دواء مضاد للذهان إلى دواء آخر.، لا توجد دراسات صارمة تتناول التبديل المفضل للأدوية (على سبيل المثال إذا فشل Risperidone - ما التالي؟ olanzapine أو quetiapine أو aripiprazole أو ziprasidone). إذا نظر المرء فقط إلى تجارب التبديل التي ترعاها شركات الأدوية - فإن ذلك يؤدي إلى صورة مربكة إلى حد ما، حيث ترتبط نتائج التجارب ارتباطاً وثيقاً للغاية بمصالح الرعاة' (انظر Heres S et al). لماذا يتفوق olanzapine على risperidone، risperidone يتفوق على quetiapine، وquetiapine يتفوق على olanzapine: تحليل استكشافي لدراسات المقارنة المباشرة بين مضادات الذهان من الجيل الثاني[13]).

قامت تجربة CATIE، وهي تجربة دراسة مقارنة رئيسية ممولة من القطاع العام في الولايات المتحدة، بفحص المرضى الذين فشلوا في تناول أول دواء من نوع SGA ثم تم لهم تخصيص دواء ثانٍ عشوائي مختلف [14] كان أداء المرضى الذين تم تحويلهم إلى olanzapine وrisperidone أفضل من أولئك الذين تم تحويلهم إلى quetiapine وziprasidone. هذه الفعالية الأكبر يدعمها تحليل تلوي الذي قارن بين عدد من أدوية SGAs مع FGAs ووصل إلى أنه بخلاف clozapine فقط amisulpride،risperidone وolanzapine كانت تتفوق على أدوية FGAs في الفعالية؛ [15] واقترح تحليل تلوي يقارن بين أدوية SGAs فيما بينها أن olanzapine وrisperidone (بهذا الترتيب) قد يكونان أكثر فعالية بشكل ضئيل من غيرهما.[16]

ومع ذلك ، إذا لم يجرب المريض بعد olanzapine أو risperidone ، فسيكون من المعقول التحول إلى هذين الدوائين التي أعطت توازن للآثار الجانبية بشكل ملائم. بمقارنة هذين الدوائين - البيانات محدودة إلى حد ما. على أية حال، عدد من الدراسات الخاضعة للرقابة و open label مفتوحة التسمية ،'تظهر وجود إيجابية متباينة (أي أن التحول إلى دواء olanzapine يكون أكثر فعالية من ال risperidone)- توفير بعض التوجيه، وإن كان غير مكتمل.[17،18]

أفضل نظام دوائي (بصرف النظر عن clozapine) يجب اختياره للمريض الذي يفشل على olanzapineوrisperidone لا يزال غير واضح. هل يجب التحول إلى، على سبيل المثال،aripiprazole أو ziprasidone أوحتى دواء FGA أقدم، أو يجب إضافة دواء آخر مضاد للذهان؟ ومن المثير للاهتمام، أن الدراسات التي حولت المرضى إلى aripiprazole لأسباب تتعلق بالتحمل الدوائي (زيادة الوزن، وما إلى ذلك) هناك احتمالان إما لم تجد أي فقدان للفعالية[19،20] أو وجدت تحسن في شدة الأعراض بعد التبديل.[21،22] إن طريقة التبديل مهمة للغاية، مع التبديل الإضافي (تحديد جرعة aripiprazole قبل سحب الدواء السابق) والتبديل التقاطعي يعطي نتائج أفضل بكثير من التوقف عن البدء.[21]

بعد 'التبديل'، ربما تكون إضافة مضادات الذهان الأخرى هي الاستراتيجية السريرية الأكثر شيوعاً حيث أن 39-43% من المرضى في الرعاية الروتينية يوصف لهم أكثر من دواء واحد من مضادات الذهان.[23] في كثير من الأحيان، يتم إضافة مضادات الذهان الثانية لخصائص إضافية (مثل quetiapine للتخدير أو aripiprazole لتقليل ال prolactine في البلازما - هذه الأمور نوقشت في مكان آخر). نحن معنيون هنا فقط باستخدام مضادات الذهان المركبة لزيادة الفعالية. نظرياً، لأن جميع الأدوية المضادة للذهان تحجب مستقبلات D2 (على عكس مضادات ارتفاع ضغط الدم التي تستخدم آليات مختلفة)، هناك أساس منطقي محدود للإضافة. في دراسات الإضافات add-ons غالبًا ما يتم اختيار المزيج المناسب أو استناداً إلى التقاليد السريرية، وربما تكون

غالباً ما يتم اختيار المزيج المناسب أو استناداً إلى التقاليد السريرية، وربما تكون

أكثر الأدلة المنهجية المتاحة هي إضافة مضاد هان ثاني إلى clozapine.[24،25]
- ربما مدعوماً بالأساس المنطقي القائل بأنه نظراً لأن clozapine لديه إشغال منخفض نسبياً
ل D_2، فإن زيادة إشغاله D_2 قد يؤدي إلى فوائد إضافية.[26] ومع ذلك، فإن
التحليل التلوي ل RCTs الذي يقارن المؤازرة مع مضاد ثانٍ للذهان مع استمرار العلاج الأحادي بمضادات الذهان
الأحادية المستمرة في الفصام[27] وجد نقصاً في الأدلة مزدوجة التعمية/ عالية الجودة على فعالية الجمع بين
العلاجين، من حيث الاستجابة للعلاج وتحسن الأعراض. علاوة على ذلك، مقارنة بالعلاج الأحادي لمضادات الذهان،
يبدو أن مضادات الذهان المركبة مرتبطة بزيادة عبء الآثار الجانبية و
وخطر أكبر لوصف جرعات عالية.[28،29]

في حين أن المؤازرة باستخدام دواء آخر مضاد للذهان كاستراتيجية علاجية يجب تجنبها على الأرجح، إلا أنه في بعض حالات التفاقم الحاد أو الهياج الحاد قد يرى الواصف أن هذا هو الحل الوحيد الممكن عملياً. أو في كثير من الأحيان قد يتولى الواصف رعاية مريض يتعاطى أدوية متعددة مضادة للذهان. تشير معظم أدلة RCTs
إلى أن مثل هذا النظام يمكن تحويله بأمان إلى العلاج الأحادي المضاد للذهان دون تفاقم الأعراض، على الأقل لدى غالبية المرضى،[30-32] على الرغم من أن هذه ليست نتيجة عالمية..[33] أجرى إيسوك وآخرون.[32] تجربة كبيرة نسبياً شملت 127 مريضاً مصاباً بالفصام كانوا مستقرين على مضادات الذهان المتعددة. على مدى 12 شهراً، كان التحول إلى العلاج الأحادي ناجحاً في حوالي ثلثي المرضى الذين تم اختباره عليهم. وفي تلك الحالات التي أدى فيها الانتقال إلى العلاج الأحادي أدى إلى عودة الأعراض، كان اللجوء الأكثر شيوعاً هو العودة إلى العلاج متعدد الأدوية ؛ وقد تحقق ذلك دون أي تفاقم كبير في هذه المجموعة.كانت المزايا بالنسبة لمجموعة العلاج الأحادي هي التعرض لأدوية أقل، والاعتدال
بشدة الأعراض وفقدان بعض الوزن.

إذن متى يجب على الواصف الاستمرار في النظام الحالي؟ تشير الأدلة التي تم استعراضها أعلاه إلى أنه لا توجد استراتيجية واحدة، مثل زيادة الجرعة، أو التحول إلى دواء آخر مضاد للذهان أو المؤازرة مع دواء اخر مضاد للذهان،هو الفائز الواضح في جميع الحالات. لكن نلجأ إلى زيادة الجرعة إذا كانت مستويات دواء البلازما منخفضة، أو التحول إلى olanzapine أو risperidone في حال لم يتم تجربة هذه الأدوية، أونلجأ للمؤازرة مع دواء مضاد للذهان آخر إذا لم تكن هناك استجابة كافية لclozapine،فسنلاحظ فائدة في بعض الحالات. ونظراً للفعالية المحدودة لهذه المناورات، ربما يكون القرار الذي لا يقل أهمية من قبل الطبيب المعالج هو متى يجب الاكتفاء بالعلاج الدوائي الحالي والتركيز على
على الوسائل غير الدوائية: الانخراط في إدارة الحالة، والعلاجات النفسية المستهدفة
وإعادة التأهيل المهني كوسيلة لتعزيز رفاهية المريض. بينما
قد يبدو خياراً سلبياً - البقاء على نفس الدواء أقل ضرراً في كثير من الأحيان من التبديل غير الهادف.

ملخص

في حال فشل العلاج
▪ إذا تم تحسين جرعة الدواء المضاد للذهان الحالي،خذ في نظرك المراقبة اليقظة. ▪ **النظر في زيادة جرعة مضادات الذهان وفقاً للقدرة على التحمل ومستويات البلازما (القليل من الأدلة الداعمة 34-35)** ▪ **إذا فشل ذلك، ففكّر في التحول إلى olanzapine أوrisperidone(إذا لم يكن مستخدمًا بالفعل).** ▪ **إذا فشل ذلك، استخدم clozapine (الأدلة الداعمة قوية جدًا).** ▪ **في حالة فشل clozapine، استخدم استراتيجيات التعزيز المحدودة زمنيًا (أدلة داعمة متغيرة).**

المراجع

1. Ezewuzie N, et al. Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. J Psychopharm 2006;20:86–90.
2. Sparshatt A, et al. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. CNS Drugs 2008;22:49–68.
3. Honer WG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and tolerability of high-dose quetiapine in patients with persistent symptoms of schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2012;73:13–20.
4. Davis JM, et al. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. J Clin Psychopharmacol 2004;24:192–208.
5. Kinon BJ, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, doubleblind, fixed-dose study. J Clin Psychopharmacol 2008;28:392–400.
6. Van Putten T, et al. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1990;47:754–758.
7. Zimbroff DL, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. Am J Psychiatry 1997;154:782–791.
8. Kinon BJ, et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. Psychopharmacol Bull 1993;29:309–314.
9. Hermes E, et al. Predictors of antipsychotic dose changes in the CATIE schizophrenia trial. Psychiatry Res 2012;199:1–7.
10. Loebel A, et al. Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2016;77:1672–1680.
11. Samara MT, et al. Increasing antipsychotic dose versus switching antipsychotic for non response in schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:Cd011884.
12. Patel MX, et al. Quality of prescribing for schizophrenia: evidence from a national audit in England and Wales. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24:499–509.
13. Heres S, et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry 2006;163:185–194.
14. Stroup TS, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006;163:611–622.
15. Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009;373:31–41.
16. Leucht S, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009;166:152–163.
17. Hong J, et al. Clinical consequences of switching from olanzapine to risperidone and vice versa in outpatients with schizophrenia: 36-month results from the Worldwide Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (W-SOHO) study. BMC Psychiatry 2012;12:218.
18. Agid O, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1017–1022.
19. Stroup TS, et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). Am J Psychiatry 2011;168:947–956.
20. Montastruc F, et al. Association of aripiprazole with the risk for psychiatric hospitalization, self-harm, or suicide. JAMA Psychiatry 2019;76:409–417.
21. Obayashi Y, et al. Switching strategies for antipsychotic monotherapy in schizophrenia: a multi-center cohort study of aripiprazole. Psychopharmacology 2020;237:167–175.
22. Pae CU, et al. Effectiveness and tolerability of switching to aripiprazole once monthly from antipsychotic polypharmacy and/or other long acting injectable antipsychotics for patients with schizophrenia in routine practice: a retrospective, observation study. Clin Psychopharmacol Neurosci 2020;18:153–158.
23. Paton C, et al. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing. Br J Psychiatry 2008;192:435–439.
24. Wagner E, et al. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia – recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. Schizophr Bull 2020; 46:1459–1470.
25. Taylor DM, et al. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. Acta Psychiatr Scand 2009;119:419–425.
26. Kapur S, et al. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. Am J Psychiatry 2001;158:311–314.
27. Galling B, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry 2017;16:77–89.
28. Gallego JA, et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. Expert Opinion on Drug Safety 2012;11:527–542.
29. Barnes TRE, et al. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. CNS Drugs 2011;25:383–399.
30. Borlido C, et al. Switching from 2 antipsychotics to 1 antipsychotic in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2016;77:e14–e20.
31. Hori H, et al. Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. J Psychiatr Res 2013;47:1843–1848.
32. Essock SM, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. Am J Psychiatry 2011;168:702–708.
33. Constantine RJ, et al. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. Schizophr Res 2015;166:194–200.
34. Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. College Report CR190 2014.
35. Barnes TRE, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacology 2020;34:3–78

يمكن أن يحدث الاضطراب السلوكي الحاد في سياق المرض النفسي، أو المرض الجسدي أو تعاطي المخدرات أو اضطراب الشخصية. الأعراض الذهانية شائعة و قد يكون المريض عدوانياً تجاه الآخرين بسبب أوهام الاضطهاد أو أو الهلوسة السمعية أو البصرية أو اللمسية. يتناول هذا القسم الاضطراب السلوكي في سياق المرض العقلي الحاد. الهذيان الاستفزازي/الانفعالي الناجم عن إساءة استخدام المواد غير المشروعة التي سيتم تناولها في الفصل[9].

يتم استخدام الممارسة السريرية للتخدير السريع (RT) عندما تفشل الأساليب النفسية والسلوكية المناسبة في تهدئة السلوك المضطرب بشكل حاد.وهو في الأساس علاج الخط الأخير. وغالباً ما يكون المرضى الذين يحتاجون إلى التخدير الموضعي مضطربين لدرجة أنهم لا يستطيعون إعطاء موافقة مستنيرة وبالتالي المشاركة في التجارب العشوائية المضبوطة RCTs ولكن مع استخدام عدد من المنهجيات المبتكرة، فإن قاعدة الأدلة تدعم فعالية الاستراتيجيات الدوائية وقابليتها للتحمل بشكل كبير في السنوات الأخيرة. تم نشر مبادئ توجيهية شاملة ومحدثة بتوافق الآراء [1]، ومؤخراً، تم نشر مراجعة منهجية وتحليل تلوي.[2]

العلاج الفموي/الاستنشاق

أُجريت العديد من الدراسات التي تدعم فعالية أدوية SGAs الفموية.[3-6] كان مستوى الاضطراب السلوكي التي أظهرها المرضى في هذه الدراسات معتدلًا في معظم الحالات.، وتظهر قابلية جميع المرضى العلاج عن الفموي (هذه الدرجة من المطاوعة ستكون غير معتادة في الممارسة السريرية). وقد تلقى المرضى الذين تم تجنيدهم في هذه الدراسات دواء SGA كعلاج أحادي مضاد للذهان. إن فعالية وسلامة إضافة مضاد ذهان ثانٍ كعلاج 'عند الضرورة' لم يتم اختباره بشكل صريح في التجارب العشوائية المضبوطة الرسمية RCTs.

أظهرت تجربة RCTs ذات جرعة واحدة أن asenapine تحت اللسان أكثر فعالية من العلاج الوهمي [7] فعالية loxapine المستنشق في الاضطرابات السلوكية التي تكون معتدلة الشدة مدعومة أيضاً من خلال تجارب RCTs [8-10] وسلاسل الحالات.[11-12] يتطلب استخدام هذا المستحضر تعاون المريض، ويعتبر التشنج القصبي من الآثار الجانبية الثابتةولكن نادرة بنفس الوقت.

العلاج بالحقن

تدعم تجارب RCTs الخاضعة للتحكم الوهمي فعالية مستحضرات الحقن العضلي IM لأدوية olanzapine ، وziprasidone وaripiprazole. عند النظر إلى هذه التجارب معاً، سنرى أن IM olanzapine أكثر فعالية من IM haloperidol الذي بدوره أكثر فعالية من IM aripiprazole الذي يعتبر بدوره أكثر فعالية منziprasidone. [2-13]

كان مستوى الاضطراب السلوكي في هذه الدراسات معتدلًا في معظم الحالات والاختلافات بين العلاجات صغيرة.

تدعم دراسة كبيرة قائمة على الملاحظة فعالية وتحمل olanzapine في في حالات الطوارئ السريرية (حيث كان الاضطراب شديدًا).[14] دراسة تقارن بين IM haloperidol مع مزيج من IM midazolam وIM haloperidol وجدت أن المزيج أكثر فعالية من haloperidol وحده للسيطرة على الهياج لدى مرضى الرعاية التلطيفية.[15]

بحثت عدة تجارب عشوائية مضبوطة RCTs ذات الصلة في فعالية الأدوية بالحقن في 'الحياة الواقعية' لدى المرضى المضطربين بشكل حاد. بشكل عام:

- بالمقارنة مع IV Midazolam بالحقن الوريدي لوحده، فإن الجمع بين IV olanzapine أو

IV droperidol مع IV midazolam كان أكثر فعالية بسرعة أكبر وأدى إلى تقليل الجرعات اللاحقة من الأدوية المطلوبة.[16]

- كان IM midazolam 7.5-10 ملغ أكثر سرعة في التهدئة من مزيج haloperidol 5-10ملغ Promethazine 50ملغ. (TREC 1)[17]
- كان Olanzapine 10ملغ فعالاً مثل مزيج من haloperidol 10ملغ و promethazine 25-50ملغ على المدى القصير، لكن التأثير لم يستمر طويلاً. (TREC 4)[18]
- كان مزيج من haloperidol 5-10ملغ و promethazine 50ملغ أكثر فعالية و أكثر تحملا" من Haloperidol 5-10ملغ لوحده (6%من المرضى رد فعل توتر حاد)(TREC 3)[19]
- كان مزيج من Haloperidol 10ملغ و promethazine 25-50ملغ أكثر فعالية من lorazepam 4 ملغ. (TREC 2)[20]
- كان مزيج من IM Chorpromazine 100ملغ و Haloperidol 5ملغ و promethazine 25ملغ لم يكن أفضل من IM haloperidol 5ملغ مع promethazine 25ملغ. (TREC LEBANON)[25]
- كان مزيد من IV midazolam و IV droperidol أكثر سرعة في التهدئة من IV olanzapine أو IV droperidolلوحده. احتاج عدد قليل من المرضى في مجموعة midazolam-droperidol إلى جرعات دوائية إضافية لتحقيق التهدئة.[22]
- كان IM olanzapine أكثر فعالية من ال IM aripiprazole في علاج الفصام على المدى القصير (ساعتين) ولكن لم يكن هناك فرق كبير بين العلاجات في 24 ساعة.[23]
- كان IM midazolam 5ملغ أسرع تأثيرًا وأكثر فعالية من olanzapine 10ملغ ، و ziprasidone 20ملغ وكل من ٥ و ١٠ ملغ haloperidol في دراسة كبيرة (n=737) دراسة غرفة الطوارئ .[24]
- في دراسة open-label مفتوحة التسمية ، وجد أن الجمع بين IM haloperidolوIM lorazepam وجد أنه مماثل في فعاليته للIM olanzapine.[25]
- كان كل من IM droperidol و IM haloperidol متساويين في الفعالية .[26]

توصلت كوكرين إلى أن haloperidol وحده فعال في علاج الاضطراب السلوكي الحاد ولكن لا يمكن تحمله بشكل جيد، وأن التناول المشترك ل promethazine (ولكن ليس lorazepam) يحسن من القدرة على التحمل.[27-28] ومع ذلك، ترى NICEأن الأدلة المتعلقة باستخدام Promethazine لهذا الغرض غير حاسمة.[29] عند تقييم haloperidol مع promethazine، توصلت Cochrane إلى أن هذا المزيج فعال للاستخدام في المرضى العدوانيين بسبب الذهان، ويستند استخدامه على أدلة جيدة. كان استئناف العدوانية والحاجة إلى المزيد من الحقن أكبرعلى الأرجح مع olanzapine من مزيج haloperidol-promethazine. كما ذكر المؤلفون أيضًا أن 'استخدام haloperidol بمفرده دون استخدام شيء يزيحه، في هذه الحالة يبدو أنه من الصعب تبرير آثاره الضارة المتكررة والخطيرة'.[30]وتوصلت Cochrane إلى أن البيانات المتاحة عن عن aripiprazole ضعيفة إلى حد ما. تشير هذه الأدلة إلى أن أن aripiprazole أكثر فعالية من العلاج الوهميplacebo وhaloperidol وحده، خلافا" ل olanzapine. ومع ذلك، يُنصح بتوخي الحذر عند تعميم هذه النتائج على الممارسة في العالم الحقيقي.[31]

وجدت مراجعة منهجية وتحليل تلوي لعقار IM olanzapine لعلاج الهياج أن IM olanzapineوIM haloperidol في متساويان في الفعالية. ولكن ارتبط IM olanzapine بنسبة وقوع EPSEs أدنى[32]. تقترح Cochrane أن Droperidol فعال ويمكن استخدامه للسيطرة على الأشخاص الذين يعانون من سلوكيات مضطربة وعدوانية للغاية الناجم عن الذهان.[33] يشهد droperidol عودة استخدامه في بعض البلدان التي أصبح متاحا" لديها

مرة أخرى (كان سحبه في البداية طوعيًا، لذا فإن إعادة تقديمه ليس محظوراً).

في التحليل التلوي الذي فحص مدى تحمل مضادات الذهان في الحقن العضلية عند استخدامها لعلاج الهياج،
تم الإبلاغ عن حدوث خلل التوتر العضلي الحاد مع haloperidol 5٪، مع أداء SGAs أفضل بكثير.[34] قد يؤثر EPS الحاد
سلبًا على المطاوعة على المدى الطويل.[35] بالإضافة إلى ذلك، فإن معلومات الوصفات الطبية الرسمية في معظم الدول تدعو
إلى إجراء تخطيط كهربية القلب قبل العلاج[36-37]وتوصي بعدم استخدام مضادات الذهان المصاحبة. يمكن أن يصل متوسط
الزيادة في QT_C بعد 10 ملغ من الحقن العضلي ل haloperidol يمكن أن يصل إلى 15ms ، ولكن على نطاق واسع.[38]
لاحظ أن promethazine قد يثبط استقلاب haloperidol؛[39] وهو تفاعل حركي دوائي
و من المحتمل أن يكون هذا التفاعل مهما" سريريا" نظرا" لقدرة haloperidol
لإطالة QTc . في حين أنه من غير المحتمل أن يكون هذا الأمر إشكاليا" إذا تم إعطاء جرعة واحدة
إلا أن تكرار الجرعات قد يؤدي إلى حدوث مخاطر.
يرتبط دواء droperidol أيضًا بتغيرات في فترة QT (سبب سحبه سابقاً).
في دراسة قائمة على الملاحظة أجريت في أقسام الطوارئ بالمستشفيات، من بين1009مرضى
الذين تم إعطاؤهم Droperidol بالحقن فقط 13 مريضًا (1.28%) كان لديهم تغير غير طبيعي في فترة QT
بعد إعطاء الجرعة. في 7 من هذه الحالات، تم تحديد عامل آخر مساهم في ذلك.
لم تكن هناك أي حالة من حالات (torsades de pointes).[26] في جميع دراسات RT للdroperidol بالحقن
العضلي،كان المعدل الإجمالي لفترات QT > 500 مللي ثانية أقل من 2%.[2]
نادرًا ما يُستخدم العلاج بالحقن الوريدي الآن في RTولكن عندما يُعتقد أن فوائده
يفوق مخاطره، يمكن اعتباره كحل أخير. وجدت دراسة صغيرة تقارن بين جرعة عالية من
IV haloperidol مع IV diazepam أن كلا الدوائين فعالان خلال 24 ساعة.[40]
وقد فحصت دراستان كبيرتان قائمتان على الملاحظة ،سلامة IV olanzapine عند استخدامه في
قسم الطوارئ. وتنوعت مؤشرات استخدامه: الهياج هو الأكثر شيوعًا.في إحدى الدراسات،[41] في المجموعة التي عولجت من
الهياج (n=265)، أكثر من ثلث المرضى احتاجوا إلى جرعة مهدئة إضافية بعد جرعة olanzapine الوريدية الأولية. تم
الإبلاغ عن نقص الأكسجين في 17.7% من الحالات واستخدم الأكسجين الإضافي في 20.4% من الحالات. ستة مرضى
مرضى احتاجوا إلى التنبيب (اثنان منهم بسبب العلاج بالolanzapine). في دراسة أخرى،[42] تمت مقارنة IM
olanzapine (n=295) مع IM olanzapine (n=489).
لم تكن هناك حاجة إلى جرعات إضافية ل 81٪ من المرضى في المجموعة الوريدية و 84٪ من
المرضى في مجموعة الحقن العضلي . لوحظ قصور الجهاز التنفسي بشكل أكثر شيوعًا في
المجموعة التي تتلقى IV olanzapine . خمسة مرضى في مجموعة الحقن العضلي واثنان في مجموعة الحقن الوريدي
احتاجوا إلى التنبيب.
في بيئة الأمراض النفسية الحاد، لم يكن التخدير بجرعات عالية (يُعرّف بأنه جرعة تزيد عن
10ملغ من haloperidol أو droperidol أو midazolam) أكثر فعالية من الجرعات الأقل
ولكنه كان مرتبطًا بتأثيرات ضارة أكثر (انخفاض ضغط الدم ونقص نسبة الإشباع بالأكسجين).[43]
واتساقًا مع هذا، تدعم تجربة RCTs صغيرة فعالية جرعة منخفضة من haloperidol، على الرغم من أن كل من الفعالية
والقدرة على التحمل كانت أفضل عندما تم وصف midazolam بشكل مشترك.[44] هذه البيانات تدعم بشكل عام استخدام
الجرعات القياسية على نطاق واسع في حالات الطوارئ السريرية، ولكن الحاجة إلى
مزيد من التقييد الجسدي بعد الجرعات المنخفضة يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار.
وتدعم دراسة صغيرة قائمة على الملاحظة فعالية midazolam الشدقي في إعدادات PICU.[45]
قد يؤدي إعطاء midazolam بالحقن العضلي ، خاصة بجرعات عالية، تخديرًا زائدًا مصحوبًا بتثبيط في الجهاز التنفسي.[46]
lorazepam بالحقن العضلي هو علاج راسخ ويدعم TREC 2[20] فعاليته، على الرغم من أن الجمع بين جميع النتائج
من دراسات TREC تشير إلى أن midazolam 7.5-10 ملغ ربما يكون أكثر فعالية.
توصل تقرير Cochrane لاستخدام benzodiazepines للعدوانية والهياج الناجم عن الذهان إلى أن
أن معظم التجارب كانت صغيرة للغاية بحيث لا يمكن تسليط الضوء على الاختلافات في التأثيرات الإيجابية أو السلبية

وفي حين أن إضافة benzodiazepines إلى دواء آخر قد لا يكون مفيدًا بشكل واضح و

قد يؤدي إلى آثار جانبية غير ضرورية.[47]
فيما يتعلق بالأشخاص المضطربين سلوكيًا نتيجة التسمم الحاد بالكحول أو المخدرات غير المشروعة، هناك بيانات أقل لتوجيه الممارسة. وجدت دراسة كبيرة قائمة على الملاحظة على التخدير الوريدي للمرضى الذين يعانون من التسمم بالكحول أن العلاج المركب (الأكثر شيوعًا haloperidol 5 ملغ وlorazepam 2ملغ) كان أكثر فعالية وقلل من الحاجة إلى التخدير اللاحق أكثر من أي دواء بمفرده.[48] سلسلة من الحالات (N = 59) من المرضى الذين تلقوا جرعات اعتيادية من haloperidol عن طريق الفم أو الحقن الوريدي أو الحقن العضلي للسيطرة على الاضطرابات السلوكية في سياق استهلاك PCP،
ذكرت أن haloperidol كان فعالًا وجيد التحمل (حالة واحدة من كل من انخفاض ضغط الدم الخفيف ونقص الأكسجة الخفيف).[49] تم تضمين قسم عن علاج الهذيان الهياجي، في الفصل 9.
يُستخدم ketamine على نطاق واسع لعلاج الهياج في أقسام الطوارئ بالمستشفيات. في مراجعة منهجية ل 18 دراسة عن ketamine،[50] حققت جرعة متوسطة قدرها 315 ملغ من IM ketamine تهدئة كافية في متوسط 7.2 دقيقة. أكثر من 30% من 650 مريضًا تم تنبيههم في نهاية المطاف وعانى أكثر من 1% منهم من تشنج الحنجرة. ربما لا يكون ketamine خيارًا متاحًا ل RT في حالة عدم توفر مسهلات للتنبيب.بشكل عام، فإن الإجماع العام الحالي هو أن midazolam وdroperidol هما أسرعالعلاجات العضلية أحادية المفعول [51] وأن haloperidol وحده يجب أن يتم تجنبه وربما التخلي عنه تمامًا حتى لو كان مركبًا.[52] علاج الخط الثانيهي توليفات من benzodiazepines ومضادات الذهان والخط الثالث هو ربما يكون الآن benzodiazepines عن طريق الوريد ثم ketamine (2-5 ملغ/كغ للحقن العضلي بافتراض توفر مسهلات التنبيب.

التدابير العملية

من الأفضل وضع خطط لإدارة كل مريض مسبقاً. والهدف من ذلك هو منع السلوك المضطرب وتقليل مخاطر العنف. تدخلات التمريض (خفض التصعيد، والوقت المستقطع، والعزل[53])، وزيادة مستويات التمريض، ونقل المريض إلى وحدة العناية المركزة النفسية (PICU) والإدارة الدوائية من الخيارات التي يمكن استخدامها. يجب توخي الحذر لتجنب التركيبات والجرعات التراكمية العالية من الأدوية المضادة للذهان. مراقبة التغيرات الجسدية الروتينية بعد RT أمر ضروري. لاحظ أن المرضى غالبًا ما ينظرون إلى RT على أنه عقابي.
هناك القليل من الأبحاث حول تجربة المريض بخصوص RT.
إن أهداف RT تندرج تحت ثلاث نقاط:

- لتقليل معاناة المريض: النفسية أو الجسدية (من خلال إيذاء النفس أو الحوادث)
- الحد من خطر إيذاء الآخرين من خلال الحفاظ على بيئة آمنة.
- عدم إلحاق الضرر (من خلال وصف أنظمة آمنة ومراقبة الصحة البدنية).

ملاحظة: على الرغم من الحاجة إلى علاج سريع وفعال، يجب تجنب الاستخدام المتزامن لاثنين أو أكثر من مضادات الذهان (تعدد الأدوية المضادة للذهان)على أساس المخاطر المرتبطة بإطالة فترة QT (الشائعة في جميع مضادات الذهان تقريبًا). هذا هو اعتبار مهم بشكل خاص في RT حيث تكون الحالة البدنية للمريض مهيأة لاضطراب النظم القلبي.

Zuclopenthixol acetate

يُستخدم Zuclopenthixol acetate (ZA) على نطاق واسع في المملكة المتحدة وأماكن أخرى في أوروبا وهو يشتهر باسمه التجاري Acuphase. Zuclopenthixol نفسه هو thioxanthene dopamine طُرح لأول مرة في1960. ZA ليس مهدئاً سريعاً.
يبلغ نصف عمر انتهاءه حوالي 20 ساعة. ويؤدي الحقن العضلي لzuclopenthixol امتصاص سريع وفترة نشاط تتراوح بين 12 و24 ساعة. عن طريق إبطاء الامتصاص بعد الحقن العضلي، يصبح نصف العمر البيولوجي (وبالتالي فترة النشاط) معتمداً على معدل الإطلاق من مستودع الحقن العضلي. يمكن تحقيق ذلكعن طريق أسترة جزيء zuclopenthixol؛ حيث يتناسب معدل الإطلاق بشكل عام على طول سلسلة كربون الإستر. وبالتالي، فإن zuclopenthixol decanoate بطيء ولكنه طويل المفعول نتيجة لتأخر إطلاقه بعد حقنه في الفم.
من المتوقع أن يوفرzuclopenthixol acetate (الذي يحتوي على ثماني ذرات كربون على الأقل) إطلاق سريع نسبيًا ولكن مع فترة نشاط متوسطة. كانت نية الشركات المصنعة أن استخدام ZA من شأنه أن يغني عن الحاجة إلى الحقن المتكرر في العضل عند المرضى المضطربين.
شملت دراسة أولية للحرائك الدوائية لل ZA 19 مريضًا 'الذين اعتبر لديهم التأثير المهدئ عن طريق مضادات الذهان الوريدية ضروريًا'.[54] كان ال Zuclopenthixol قابلاً للاكتشاف في البلازما بعد 2-1 ساعة ولكن لم يصل إلى تراكيز الذروة حتى حوالي 36 ساعة بعد الجرعات. وعند مرور 72 ساعة، كانت مستويات البلازما حوالي ثلث تلك الموجودة في 36 ساعة.
لم يكن التأثير السريري لعقار ZA سريعاً - فقد أظهر 10 من أصل 17 مريضاً الحد الأدنى أو لم يظهر أي تغير في الأعراض الذهانية بعد 4 ساعات. كان التخدير واضحًا في 4 ساعات، لكنه كان قد خفت فعاليته بحلول 72 ساعة.
فحصت دراسة -متابعة أجرتها نفس المجموعة البحثية[55] عن كثب الآثار السريرية ل ZA على 83 مريضًا. وتوصل المؤلفون إلى أن ZA أنتج 'انخفاضًا واضحًا وسريعًا في الأعراض الذهانية'. في الواقع، تم تقييم الأعراض الذهانية لأول مرة بعد ٢٤ ساعة فقط، وبالتالي فإن الادعاء بالتأثير السريع غير مدعوم بشكل معقول. تم قياس التأثيرات المهدئة بعد ساعتين عندما لوحظ تأثير ذو دلالة إحصائية - عند خط الأساس كان متوسط درجة التخدير 0.0(0= لا توجد علامة على التخدير) وبعد ساعتين 0.6 (1= تخدير طفيف). لوحظ أقصى تخدير عند 8 ساعات (متوسط الدرجة2.2؛ 2= تخدير معتدل). خلال 72 ساعة كان متوسط الدرجة 1.1. كان خلل التوتر والتصلب من الآثار الضارة الأكثر شيوعًا التي تم الإبلاغ عنها.
وقد أنتجت دراستان مفتوحتان أُجريتا بشكل مستقل عن نتائج مماثلة - بداية بطيئة لذروة التأثير بعد ٢٤ ساعة ولا يزال قائما" بعد 72 ساعة.[56-57] تم الإبلاغ عن أول دراسة في UK في عام 1990 .[58] في التجربة، كان الانخفاض الكبير في درجة الذهان واضحًا لأول مرة في 8 ساعات واستمر انخفاض الدرجات حتى آخر قياس في 72 ساعة من بين 25 مريضًا تم تقييمهم أظهر 4 مرضى فقط علامات مهدئة في ساعة واحدة (19 بعد ساعتين و22 بعد 24 ساعة).
فحصت تجربة مقارنة لعقار ZA[59] تأثيراته وتأثيرات قاعدة haloperidol عن طريق الفم/العضل و zuclopenthixol الفموية/العضلية(بجرعات متعددة على مدار 6 أيام). أنتج المستحضران غير المحتويان الإستر الفموي/العضلي درجة أكبر من التخدير في ساعتين من تأثير ZA، ولكن كان تأثير ZA وzuclopenthixol أكثر ثباتًا من تأثير haloperidolعلى مدار 144ساعة (على الرغم من أن المرضى تلقوا جرعات أكثر من الzuclopenthixol). لم يتم اكتشاف أي اختلافات واضحة بين العلاجات، باستثناء بطء ظهور تأثير ZA.
تباين عدد الجرعات المعطاة بشكل كبير: ZA 4-1؛ haloperidol 26-1وzuclopenthixol 22-1. هذه هي الميزة الرئيسية (وربما الفريدة) لعقار ZA - فهو يقلل من الحاجة إلى تكرار الجرعات في حالات الذهان الحاد. في الواقع كانت هذه هي النتيجة الرئيسية لأول دراسة تعمية -doublw

blind لل ZA.[60] تم إعطاء المشاركين إما ZA أو haloperidol عضليا" وتم تقييمهم على مدى ثلاثة أيام. كانت التغيرات في درجات BPRS و CGI متطابقة تقريبًا في في كل تقييم يومي. ومع ذلك، احتاج مريض واحد فقط من أصل 23 مريضًا من مرضى ZA إلى حقنة ثانية، في حين احتاج 7 من أصل 21 مريضاً إلى تكرار جرعة haloperidol. لم يتم فحص سرعة بدء التأثير.تم الإبلاغ عن نتائج مماثلة من قبل الباحثين التايلانديين الذين قارنوا نفس العلاجات.[61]

وفي ثلاث دراسات أخرى متوسطة الحجم(n=44،[62] n=40،[63] n=50،[64]). في كل دراسة، كان توقيت التقييمات يحدد بحيث لم يكن بالإمكان تحديد الوقت اللازم لبدء التأثير.

تضمن تقرير cochrane[65] جميع دراسات المقارنة المذكورة أعلاه بالإضافة إلى ثلاث دراسات أخرى دراسات أخرى[66-68] لم نتمكن من الحصول على تفاصيل كاملة عنها. توصل مؤلفو cochrane إلى أن جميع الدراسات كانت معيبة من الناحية المنهجية ولم يتم الإبلاغ عنها بشكل جيد و أن ZA لا يبدو أن له 'بداية سرعة المفعول'. وأشاروا إلى أن ZA كان على الأرجح ليس أقل فاعلية من العلاجات الأخرى وأن استخدامه قد 'يؤدي إلى تقليل عدد من الحقن القسرية'.

وعموماً، فإن فائدة ZA في التهدئة السريعة محدودة بسبب التأخر إلى حد ما في ظهور المفعول المهدئ والمضاد للذهان . قد يظهر التخدير في أقلية من المرضى بعد 4-2 ساعات، ولكن لا يظهر تأثير مضادات الذهان إلا بعد 8 ساعات. إذا تم إعطاء ZA لمريض مقيد، فمن المرجح أن يكون سلوكه عند التحرر من التقييد دون تغيير وسيبقى كذلك لعدة ساعات. يلعب ZA دورًا في تقليل عدد مرات التقييد من أجل الحقن العضلي، ولكن ليس له دور في التهدئة السريعة.

الإرشادات الخاصة باستخدام zuclopenthixol acetate (acuphase)
لا يعتبر Zuclopenthixol acetate (ZA) عامل مهدئ سريع. يجب استخدامه فقط بعد أن يحتاج المريض المصاب بالذهان الحاد إلى حقن متكررة من الأدوية المضادة للذهان قصيرة المفعول مثل haloperidol أو olanzapine، أو الأدوية المهدئة مثل lorazepam. ربما يكون من الأفضل تخصيصه لأولئك القلة من المرضى الذين لديهم تاريخ سابق من الاستجابة الجيدة للacuphase. يجب إعطاء ZA فقط عند انقضاء وقت كافٍ لتقييم الاستجابة الكاملة للأدوية التي تم حقنها سابقاً: اترك 15 دقيقة بعد الحقن الوريدي؛ و60 دقيقة بعد الحقن بالحقن العضلي. لا ينبغي أبداً إعطاء ZA للتهدئة السريعة (بداية التأثير بطيئة جداً) أو لمريض مقاوم جسديًا (خطر التوغل داخل الجسم والجلطة الزيتية) أو لمرضى ليسوا متعاطين لمهدئات الأعصاب (خطر حدوث EPSE لفترة طويلة).

موجز التهدئة السريعة

في الحالات الطارئة – *تقييم ما إذا كان هناك سبب طبي.* [69] *تحسين الوصفة الطبية المنتظمة. الهدف من العلاج الدوائي هو تهدئة المريض ولكن ليس الإفراط في التخدير.*
ملاحظة: يجب استخدام جرعات أقل للأطفال والمراهقين وكبار السن. يجب مراقبة مستويات الوعي والصحة البدنية لدى المرضى بعد إعطاء الدواء بالحقن.(انظر للبروتوكول)

خطوة التدخل

1 إلغاء التصعيد ، الوقت المستقطع، والتطبيق، وما إلى ذلك، حسب اللازم

2 قدّم علاج فموي

إذا وُصف للمريض مضادات الذهان العادية:
Lorazepam: 1-2 ملغ
promethazine: 25-50 ملغ
العلاج الأحادي باستخدام
midazolam الشدقي ينفي الحاجة لاستخدام الحقن العضلي.الجرعة 10 ملغ .
لاحظ أن هذا المستحضر غير مرخص

إذا لم يكن المريض يعالج بالفعل بمضادات الذهان الفموية العادية أو ببدائله:

- **Olanzapine**: 10 ملغ أو
- **Risperidone**: 1-2 ملغ أو
- **Quetiapine**: 50-100 ملغ أو
- **Haloperidol**: 5 ملغ(الأفضل مع promethazine 25ملغ) لاحظ أن EU SPC يوصي في حال استخدام **Haloperidol** :تخطيط كهربية القلب قبل العلاج وتجنب مضادات الذهان المصاحبة
- **Loxapine** المستنشق:10 ملغ لاحظ أن استخدام هذا المستحضر يتطلب تعاون المريض، وأن التشنج القصبي هو أحد الآثار الجانبية النادرة (يجب أن يكون جهاز استنشاق الsalbutamol في متناول اليد).

كرر العملية بعد 45-60 دقيقة، إذا لزم الأمر. فكر في الجمع بين العلاج المهدئ ومضادات الذهان
انتقل إلى الخطوة 3 إذا فشلت جرعتان أو قبل ذلك إذا كان المريض يعرض نفسه أو الآخرين لخطر كبير

3 النظر في العلاج بالحقن العضلي

Lorazepam 2mg[ab]

الاحتفاظ بـflumazenil في حال حدوث الاكتئاب النفسي المرتبط بال benzodiazepine.

Promethazine 50mg[c]
Olanzapine 10mg
Aripiprazole 9.75mg
Haloperidol 5mg

يعد IM promethazine خيارا" مفيدا" لدى مرضى عدم تحمل benzodiazepine
ُنصح بعدم الجمع بين IM olanzapine وIM benzodiazepine عند استهلاك الكحول.[70]
انخفاض ضغط الدم أكثر من olanzapine،ولكن فعالية أكبر.[5,13,71]
يجب أن يكون haloperidol أخر دواء يؤخذ بعين الاعتبار.

- نسبة الإصابة بخلل التوتر العضلي مرتفعة،.ادمجه مع IM promethazine و تأكد أن IM Procyclidine متاح.
- يلزم إجراء ECG قبل العلاج

كرر بعد 30-60 دقيقة إذا كان التأثير غير كافٍ. يمكن التفكير في الجمع بين Haloperidol وlorazepam أو haloperidol و promethazine في حال فشل العلاج بدواء واحد.يجب خلط الدوائين في حقنة واحدة .لا يمكن إطلاقا خلط IM olanzapine مع IM benzodiazepine

4 النظر في العلاج الوريدي

- **dizepam 10 ملغ على مدى دقيقتين على الأقل**[ab]
- **كرر بعد 5-10 دقيقة إذا كان التأثير غير كافٍ (حتى3 مرات).**
- **احصل على flumazenil في متناول اليد**

5 اطلب مشورة الخبراء

النظر في النقل إلى الوحدة الطبية لإعطائه IM ketamin

ملاحظات: a_تحقق بعناية من تعليمات الإعطاء والتمييع، والتي تختلف بين الشركات المصنعة. تستخدم العديد من المراكز استخدام 4 ملغ. والبديل هو midazolam من 5-15 ملغ. عادة ما تكون 5 ملغ كافية. يرتبط خطر تثبيط الجهاز التنفس بالجرعة مع كلا العقارين ولكن عادةً ما يكون أكبر مع الmidazolam.
b_الحذر عند صغار وكبار السن وأولئك الذين يعانون من تلف في الدماغ موجود مسبقًا أو مشاكل في التحكم في الاندفاع حيث أن ردود الفعل المثبطة تكون أكثر احتمالا.[72]

(يُكمل)

ملخص سريع للمهدئات .(يُكمل)

c. يتميز promethazine ببطء بدء مفعوله ولكنه غالبًا ما يكون مهدئًا فعالاً. لا يلزم التمييع قبل الحقن العضلي. يمكن تكراره بحد أقصى 100 ملغ/اليوم. انتظر من ساعة إلى ساعتين بعد الحقن لتقييم الاستجابة.
لاحظ أنه تم الإبلاغ عن أن promethazine وحده، وإن كان نادرًا جدًا، يسبب متلازمة الأعراض غير النمطية،[73] على الرغم من أنه مضاد ضعيف للغاية لل dopamine. لاحظ أيضًا التفاعل الدوائي المحتمل بين promethazine و haloperidol (انخفاض استقلاب haloperidol)، والذي قد يسبب خطرًا إذا تم إعطاء جرعات متكررة من كليهما.
d. موصى به من قبل NICE فقط للاضطراب السلوكي المعتدل، ولكن البيانات من دراسة رصدية كبيرة تدعم أيضًا الفعالية في حالات الطوارئ السريرية.
e. استخدام Diazemuls لتجنب تفاعلات موضع الحقن. يمكن أيضاً إعطاء lorazepam عبر الوريد. يمكن استخدام العلاج الوريدي بدلاً من الحقن العضلي عند الحاجة إلى تأثير سريع جداً. يضمن العلاج الوريدي أيضًا توصيل شبه فوري للدواء إلى موقع تأثيره ويتجنب بشكل فعال خطر التراكم غير المقصود لجرعات الحقن الوريدي البطيئة الامتصاص. يمكن تكرار الجرعات الوريدية بعد 5-10 دقائق فقط في حال عدم ملاحظة أي تأثير. يمكن أيضًا استخدام midazolam عن طريق الحقن الوريدي، لكن تثبيط الجهاز التنفسي شائع.[1].
f. الخيارات في هذه المرحلة محدودة، على الرغم من أن الاستخدام الأوسع نطاقًا للketamine عبر الحقن العضلي قد حسّن نطاق الخيارات المتاحة. استُخدم IM Amilobarbitone و IM Paraldehyde في الماضي ولكنهما لا يُستخدمان الآن إلا في حالات نادرة للغاية وليس من السهل الحصول عليها بشكل عام. أما استخدام IV Olanzapine وIV droperidol وIV haloperidol ممكنة ولكن الآثار الضارة شائعة إلى حد ما.و ECT يعد خيارا أيضا".

التخدير السريع - المراقبة الجسدية.

بعد إعطاء أي دواء بالحقن، قم بالمراقبة على النحو التالي:

- **درجة الحرارة**
- **النبض**
- **ضغط الدم**
- **معدل التنفس**

كل 15 دقيقة لمدة ساعة واحدة، ثم كل ساعة إلى أن يصبح المريض قابلا" للتنقل. المرضى الذين يرفضون مراقبة علاماتهم الحيوية أو الذين لا يزالون مضطربين سلوكيًا بحيث لا يمكن الاقتراب منهم.يجب ملاحظة علامات/أعراض التقيح ونقص الأكسجين وانخفاض ضغط الدم والإفراط في التخدير والصحة البدنية العامة.
إذا كان المريض نائماً أو فاقداً للوعي، فإن الاستخدام المستمر لمقياس التأكسج النبضي لقياس نسبة الإشباع بالأكسجين أمر مرغوب فيه. يجب أن تبقى الممرضة مع المريض حتى يتنقل.
يوصى بشدة أيضًا بتخطيط كهربائية القلب ومراقبة الدم عند إعطاء مضادات الذهان بالحقن خاصةً عند استخدام جرعات أعلى.[74-75] نقص بوتاسيوم الدم والإجهاد والهياج.
يعرض المريض لخطر الإصابة باضطراب النظم القلبي[76] (انظر القسم الخاص ب "إطالة فترة QT"). يوصى رسميًا بمراقبة مخطط كهربائية القلب لجميع المرضى الذين يتلقون haloperidol.

الإجراءات العلاجية في التهدئة السريعة

المشكلة	*الإجراء العلاجي*
خلل التوتر العضلي الحاد (بما في ذلك الأزمات العينية)	أعطِ **procyclidine** 5-10 ملغ IMأوIV
انخفاض **معدل التنفس** (<10/دقيقة) أو نسبة الإشباع بالأوكسجين. **(<90%)**م	أعطِ الأكسجين، وارفع الساقين وتأكد من عدم استلقاء المريض علو وجهه. أعط **flumazenil** في حالة الاشتباه بالاكتئاب التنفسي المرتبط بالbenzodiazepine (انظر للبروتوكول). إذا تم تحفيزه بأي عامل مهدئ آخر : **انقل المريض إلى سرير طبي وقم بالتهوية ميكانيكياً.**

الإجراءات العلاجية في التخدير السريع.*(يُكمل)*	
النبض الغير منتظم أو البطيء (<50/دقيقة)	**الإحالة إلى الرعاية الطبية المتخصصة فوراً.**
هبوط في ضغط الدم (<30ملم زئبق أو انخفاض انتصابي > ٥٠ ملم زئبق انبساطي)	اجعل المريض يستلقي بشكل مسطح ،أمِل السرير نحو الرأس راقب عن كثب.
ارتفاع درجة الحرارة.	(خطر الإصابة بـNMS وربما عدم انتظام ضربات القلب). فحص creatine kinase بشكل عاجل.
المبادئ التوجيهية لاستخدام flumazenil.	
مؤشرات الاستخدام	في حال قل معدل التنفس عن 10/دقيقة بعد إعطاء Lorazepam،midazolam أو diazepam.
موانع الاستخدام	المرضى المصابون بالصرع الذين يتلقون أدوية الصرع على المدى الطويل benzodiazepines .
تحذير	يجب معايرة الجرعة بعناية في حالة القصور الكبدي
الجرعة وطريقة الإعطاء.	***مبدئياً":*** 200µg ***وريدياً*** خلال 15 ثانية - إذا لم يتحقق مستوى الوعي المطلوب بعد مرور 60 ثانية، فعندئذٍ ***جرعة لاحقة:*** 100µg خلال 15 ثانية.
الوقت قبل تكرار الجرعة	60 ثانية
الجرعة القصوى	1mg خلال 24 ساعة (جرعة أولية واحدة وثماني جرعات لاحقة).
الآثار الجانبية	قد يصبح المرضى مضطربين أو قلقين أو خائفين عند الاستيقاظ. قد تحدث النوبات لدى متعاطي benzodiazepine بانتظام.
التدبير	عادةً ما تزول الآثار الجانبية.
المراقبة ▪ **ما الذي يجب مراقبته؟** ▪ **كم مرة؟**	معدل التنفس باستمرار حتى يعود معدل التنفس إلى المستوى القياسي. يتمتع flumazenil بنصف عمر قصير (أقصر بكثير من diazepam) و وظيفة الجهاز التنفسي قد تتعافى ثم تتدهور مرة أخرى

ملاحظة: إذا لم يعد معدل التنفس إلى طبيعته أو لم يكن المريض متيقظاً بعد إعطاء الجرعات الأولية، افترض أن التخدير يرجع إلى سبب آخر.

المراجع

1. Patel MX, et al. Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance: de-escalation and rapid tranquillisation. *J Psychopharmacology* 2018; **32**:601–640.
2. Bak M, et al. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: a systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2019; **57**:78–100.
3. Currier GW, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:386–394.
4. Ganesan S, et al. Effectiveness of quetiapine for the management of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic uncontrolled trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005; **9**:199–203.
5. Simpson JR, Jr., et al. Impact of orally disintegrating olanzapine on use of intramuscular antipsychotics, seclusion, and restraint in an acute inpatient psychiatric setting. *J Clin Psychopharmacol* 2006; **26**:333–335.
6. Hsu WY, et al. Comparison of intramuscular olanzapine, orally disintegrating olanzapine tablets, oral risperidone solution, and intramuscular haloperidol in the management of acute agitation in an acute care psychiatric ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:230–234.
7. Pratts M, et al. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**:61–68.
8. Lesem MD, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011; **198**:51–58.
9. Kwentus J, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *BipolarDisord* 2012; **14**:31–40.
10. Allen MH, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:1313–1321.
11. Kahl KG, et al. Inhaled loxapine for acute treatment of agitation in patients with borderline personality disorder: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:741–743.
12. Roncero C, et al. Effectiveness of inhaled loxapine in dual-diagnosis patients: a case series. *Clin Neuropharmacol* 2016; **39**:206–209.
13. Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1876–1885.
14. Perrin E, et al. A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *Eur Psychiatry* 2012; **27**:234–239.
15. Ferraz Goncalves JA, et al. Comparison of haloperidol alone and in combination with midazolam for the treatment of acute agitation in an

inpatient palliative care service. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2016; **30**:284–288.
16. Chan EW, et al. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med* 2013; **61**:72–81.
17. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003; **327**:708–713.
18. Raveendran NS, et al. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007; **335**:865.
19. Huf G, et al. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007; **335**:869.
20. Alexander J, et al. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 2004; **185**:63–69.
21. Dib JE, et al. Rapid tranquillisation in a psychiatric emergency hospital in Lebanon: TREC-Lebanon – a pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol and promethazine v. intramuscular haloperidol, promethazine and chlorpromazine. *Psychol Med* 2021: [Epub ahead of print].
22. Taylor DM, et al. Midazolam-droperidol, droperidol, or olanzapine for acute agitation: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2017; **69**:318–326.e311.
23. Kittipeerachon M, et al. Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a pragmatic double-blind randomized trial. *Schizophr Res* 2016; **176**:231–238.
24. Klein LR, et al. Intramuscular midazolam, olanzapine, ziprasidone, or haloperidol for treating acute agitation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2018; **72**:374–385.
25. Huang CL, et al. Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: an open-label, randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc* 2015; **114**:438–445.
26. Calver L, et al. The safety and effectiveness of droperidol for sedation of acute behavioral disturbance in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2015; **66**:230–238.e231.
27. Powney MJ, et al. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**:CD009377.
28. Ostinelli EG, et al. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **7**:Cd009377.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. NICE guideline [NG10]. 2015 (last checked December 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/NG10.
30. Huf G, et al. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **11**:Cd005146.
31. Ostinelli EG, et al. Aripiprazole (intramuscular) for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **1**:Cd008074.
32. Kishi T, et al. Intramuscular olanzapine for agitated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015; **68**:198–209.
33. Khokhar MA, et al. Droperidol for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12**:Cd002830.
34. Satterthwaite TD, et al. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:1869–1879.
35. Van Harten PN, et al. Acute dystonia induced by drug treatment. *Br Med J* 1999; **319**:623–626.
36. Pharmacovigilance Working Party. Public assessment report on neuroleptics and cardiac safety, in particular QT prolongation, cardiac arrhythmias, ventricular tachycardia and torsades de pointes. 2006.
37. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics. haldol decanoate. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/968/smpc.
38. Miceli JJ, et al. Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after intramuscular administration: a randomized, singleblind,
parallel-group study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clin Ther* 2010; **32**:472–491.
39. Suzuki A, et al. Histamine H1-receptor antagonists, promethazine and homochlorcyclizine, increase the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol. *TherDrug Monit* 2003; **25**:192–196.
40. Lerner Y, et al. Acute high-dose parenteral haloperidol treatment of psychosis. *Am J Psychiatry* 1979; **136**:1061–1064.
41. Martel ML, et al. A large retrospective cohort of patients receiving intravenous olanzapine in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2016; **23**:29–35.

42. Cole JB, et al. A prospective observational study of patients receiving intravenous and intramuscular olanzapine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2017; 69:327–336.e322.
43. Calver L, et al. A prospective study of high dose sedation for rapid tranquilisation of acute behavioural disturbance in an acute mental health unit. *BMC Psychiatry* 2013; 13:225.
44. Mantovani C, et al. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33:306–312.
45. Taylor D, et al. Buccal midazolam for rapid tranquillisation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2008; 12:309–311.
46. Spain D, et al. Safety and effectiveness of high-dose midazolam for severe behavioural disturbance in an emergency department with suspected psychostimulant-affected patients. *Emerg Med Australas* 2008; 20:112–120.
47. Zaman H, et al. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:Cd003079.
48. Li SF, et al. Safety and efficacy of intravenous combination sedatives in the ED. *Am J Emerg Med* 2013; 31:1402–1404.
49. MacNeal JJ, et al. Use of haloperidol in PCP-intoxicated individuals. *Clin Toxicol* 2012; 50:851–853.
50. Mankowitz SL, et al. Ketamine for rapid sedation of agitated patients in the prehospital and emergency department settings: a systematic review and proportional meta-analysis. *J Emerg Med* 2018; 55:670–681.
51. Kim HK, et al. Safety and efficacy of pharmacologic agents used for rapid tranquilization of emergency department patients with acute agitation or excited delirium. *Exp Opin Drug Saf* 2021; 20:123–138.
52. Pierre JM. Time to retire haloperidol? For emergency agitation, evidence suggests newer alternatives may be a better choice. *Curr Psychiatry* 2020; 19:19+.
53. Huf G, et al. Physical restraints versus seclusion room for management of people with acute aggression or agitation due to psychotic illness (TREC-SAVE): a randomized trial. *Psychol Med* 2012; 42:2265–2273.
54. Amdisen A, et al. Serum concentrations and clinical effect of zuclopenthixol in acutely disturbed, psychotic patients treated with zuclopenthixol acetate in Viscoleo. *Psychopharmacology* 1986; 90:412–416.
55. Amdisen A, et al. Zuclopenthixol acetate in viscoleo – a new drug formulation. An open Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in Viscoleo in patients with acute psychoses including mania and exacerbation of chronic psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75:99–107.
56. Lowert AC, et al. Acute psychotic disorders treated with 5% zuclopenthixol acetate in 'Viscoleo' ('Cisordinol-Acutard'), a global assessment of the clinical effect: an open multi-centre study. *Pharmatherapeutica* 1989; 5:380–386.
57. Balant LP, et al. Clinical and pharmacokinetic evaluation of zuclopenthixol acetate in Viscoleo. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22:250–254.
58. Chakravarti SK, et al. Zuclopenthixol acetate (5% in 'Viscoleo'): single dose treatment for acutely disturbed psychotic patients. *Curr Med Res Opin* 1990; 12:58–65.
59. Baastrup PC, et al. A controlled Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87:48–58.
60. Chin CN, et al. A double blind comparison of zuclopenthixol acetate with haloperidol in the management of acutely disturbed schizophrenics. *Med J Malaysia* 1998; 53:365–371.
61. Taymeeyapradit U, et al. Comparative study of the effectiveness of zuclopenthixol acetate and haloperidol in acutely disturbed psychotic patients. *J Med Assoc Thai* 2002; 85:1301–1308.
62. Brook S, et al. A randomized controlled double blind study of zuclopenthixol acetate compared to haloperidol in acute psychosis. *Human Psychopharmacol Clin Experimental* 1998; 13:17–20.
63. Chouinard G, et al. A double-blind controlled study of intramuscular zuclopenthixol acetate and liquid oral haloperidol in the treatment of schizophrenic patients with acute exacerbation. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:377–384.
64. Al-Haddad MK, et al. Zuclopenthixol versus haloperidol in the initial treatment of schizophrenic psychoses, affective psychoses and paranoid states: a controlled clinical trial. *Arab J Psychiatry* 1996; 7:44–54.
65. Jayakody K, et al. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD000525.
66. Liu P, et al. Observation of clinical effect of clopixol acuphase injection for acute psychosis. *Chin J Pharmacoepidemiology* 1997; 6:202–204.
67. Ropert R, et al. Where zuclopenthixol acetate stands amid the 'modified release' neuroleptics. Congres de Psychiatrie et de Neurolgie de Langue Francaise, LXXXVIth Session, Chambery, France; June 13–17 1988.
68. Berk M. A controlled double blind study of zuclopenthixol acetate compared with clothiapine in acute psychosis including mania and exacerbation of chronic psychosis. Proceedings of XXth Collegium Internationale Neruo-spychopharmacologicum, Melbourne, Australia; June 23–27 1996.
69. Garriga M, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: expert consensus. *World J Biol Psychiatry* 2016; 17:86–128.
70. Wilson MP, et al. Potential complications of combining intramuscular olanzapine with benzodiazepines in emergency department patients. *J Emerg Med* 2012; 43:889–896.
71. Villari V, et al. Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:405–413.
72. Paton C. Benzodiazepines and disinhibition: a review. *Psychiatric Bulletin* 2002; 26:460–462.
73. Chan-Tack KM. Neuroleptic malignant syndrome due to promethazine. *South Med J* 1999; 92:1017–1018.
74. Appleby L, et al. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2000; 176:405–406.
75. Yap YG, et al. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Doctors need to be aware that many drugs can cause QT prolongation. *BMJ* 2000; 320:1158–1159.
76. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107:85–95.

مخازن مضادات الذهان / الحقن طويلة المفعول (LAIs)

يتم وصف مستحضرات الأدوية المضادة للذهان طويلة المفعول القابلة للحقن (LAI) بشكل شائع في الممارسة السريرية، خاصة في المملكة المتحدة وأستراليا والاتحاد الأوروبي. أكدت الدراسات القائمة على الملاحظة أن العلاج المستمر يرتبط بعدد أقل من الانتكاسات وإعادة دخول المستشفى مقارنة بالعلاج المضاد للذهان عن طريق الفم،[1-5] على الرغم من وجود عوامل مربكة في مثل هذه الدراسات، مثل انحياز الأعراض.

مراجعة كوكرين المنهجية للتجارب العشوائية التي تقارن العلاج المحافظ بالأدوية المضادة للذهان والعلاج الوهمي للأشخاص المصابين بالفصام أن أدوية LAI المضادة للذهان (خاصة LAI haloperidol وfluphenazine) كانت أكثر فعالية من الأدوية المضادة للذهان عن طريق الفم. يمكن للمقارنات المباشرة بين العلاج المضاد للذهان عن طريق الفم وعلاج LAI تحديد ما إذا كان الأخير أكثر فعالية. فشلت نتائج هذه التجارب المعشاة ذات الشواهد عموماً في إظهار تفوق واضح للأدوية المضادة للذهان LAI، على الرغم من أن هذا قد يكون مرتبطاً جزئياً بقضايا تصميم الدراسة والمنهجية.[50] تكون التجارب المعشاة ذات الشواهد تحديداً مزدوجة التعمية عموماً قصيرة المدى نسبياً، والدراسة تميل عيناتها إلى الانحياز نحو المرضى الذين يعانون من مرض أقل خطورة، وعدد أقل من الحالات المرضية المرافقة والتزام أفضل بالأدوية.[10-11] التجارب المعشاة ذات الشواهد التي يتم إجراؤها بطريقة أكثر طبيعية قد تظهر بشكل أفضل مزايا المخازن.[12] ومع ذلك، فإن جميع الدراسات بجميع الأنواع توضوح إثبات أن العلاج المستمر بالمخازن لا يمنح الحماية الكاملة ضد الانتكاس.[13]

يوصى باستخدام دواء LAI المضاد للذهان عندما يعبر المريض عن تفضيله لمثل هذه التركيبة بسبب ملاءمتها أو حيث يعتبر تجنب عدم الالتزام أولوية سريرية.[14-15] في حين أن دواء LAI لا يضمن الالتزام، فإنه يضمن الوعي بـ الالتزام، على عكس استخدام الأدوية عن طريق الفم.

وبالتالي، فإن عدم الالتزام، والذي قد يكون علامة على الانتكاس أو سبباً محتملاً، سيتم الإشارة إليه من خلال تأخر الحضور أو رفض الحقنة، مما يسمح للفريق السريري بالتدخل الفوري. ميزة أخرى محتملة للأدوية المضادة للذهان LAI هي أن استخدامها قد يساعد في توضيح ما إذا كانت الاستجابة العلاجية غير المرضية للأدوية المضادة للذهان ناتجة عن مشاكل في الالتزام أو مرض معند. العديد من المرضى المعندين ظاهرياً هم ببساطة غير ملتزمين بالأدوية عن طريق الفم، وفي بعض الأحيان يكون الأمر هكذا تماماً.[16] علاوة على ذلك، يوفر نظام LAI المضاد للذهان الفرصة للتدقيق المنتظم للحالة العقلية للمريض والآثار الجانبية من قبل أخصائي الرعاية الصحية المسؤول عن الحقن.[17]

تختلف نسبة المرضى الذين يعانون من الفصام الموصوف لهم أدوية LAI المضادة للذهان بين البلدان وعبرها، مما يشير إلى أن استخدام هذا الدواء يتأثر بعوامل تتجاوز مدى ضعف الالتزام. إن الفهم الأكبر لهذه العوامل قد يسمح لنا بتحديد العوائق المحتملة أمام التنفيذ الأمثل لهذا العلاج.[18-20] وجدت دراسة أمريكية أن مرضى الحلقة الأولى الأمريكيين كانوا على استعداد إلى حد كبير لقبول العلاج طويل المفعول.[21] وهذا يشير إلى انخفاض استخدام المخازن في الولايات المتحدة الأمريكية إلى حد كبير نتيجة لإمتناع الأطباء، بدلاً من المرضى.

نصيحة بشأن وصف LAIs

- **بالنسبة لـ LAI FGAs، قم بإعطاء جرعة اختبارية**

بسبب نصف عمره الطويل، فإن أي آثار ضارة تنتج عن تناول دواء LAI المضاد للذهان من المرجح أن تكون طويلة الأمد. ولذلك، ينبغي تجنب مثل هذا العلاج في المرضى الذين لديهم تاريخ من الآثار الضارة الخطيرة التي قد تستدعي التوقف الفوري للدواء، مثل متلازمة الذهان الخبيثة (NMS). وبالنسبة لـ LAI FGAs، فإن جرعة الاختبار التي تتكون من جرعة صغيرة من الدواء النشط في كمية صغيرة من الزيت تخدم غرضاً مزدوجاً - فهي اختبار لحساسية المريض تجاه EPS وأي حساسية للزيت الأساسي. بالنسبة لـ LAI SGAs، وقد لا تكون هناك حاجة لجرعات اختبار (هناك ميل أقل للتسبب في EPS والأساس المائي غير معروف بأنه مسبب للحساسية)، على الرغم من أنه يمكن اعتبارها مناسبة عندما يشتبه في أن المريض غير ملتزم بالأدوية المضادة للذهان عن طريق الفم. وسيكون تقديم LAI هو أول تعرض لتوصيل الأدوية المضادة للذهان بشكل مضمون. بالنسبة لكل من LAI FGAs وSGAs، يفضل العلاج المسبق بالصيغة الفموية المكافئة لتقييم الفعالية والتحمل، ولكنه ليس ضرورياً دائماً من وجهة نظر الحرائك الدوائية. يمكن استخدام معظم مخازن SGA كعلاج وحيد منذ البداية، على الرغم من أن جرعات التحميل عادة ما تكون ضرورية (على سبيل المثال بالبيريدون وأريبيبرازول).

- **ابدأ بأقل جرعة علاجية**

هناك القليل من البيانات التي توضح تأثيرات الاستجابة للجرعة الواضحة للأدوية المضادة للذهان LAI FGA. فهناك بعض المعلومات التي تشير إلى أن الجرعات المنخفضة (ضمن النطاق المرخص) قد تكون على الأقل فعالة مثل الجرعات الأعلى،[22-25] ولكن ما إذا كانت جرعات وتواتر الحقن للأدوية المضادة للذهان LAI تحقق الفائدة المثلى - يبدو أن توازن المخاطر غير مؤكد.[26-28]

■ **قم بالتدبير في أطول فترة زمنية ممكنة مرخص بها**

يمكن إعطاء جميع أدوية LAI المضادة للذهان بأمان في فترات الجرعات المرخصة، مع الأخذ في الاعتبار الحد الأقصى للجرعة المفردة الموصى بها. لا يوجد أي دليل يشير إلى أن تقصير الفاصل الزمني للجرعة يحسن الفعالية. علاوة على ذلك، يمكن أن يكون موقع الحقن العضلي سبباً للانزعاج والألم، لذا من المستحسن أخذه بشكل أقل تكراراً. على الرغم من الإبلاغ عن تدهور حالة بعض المرضى في الأيام التي تسبق موعد الحقن التالي، فقد تستمر تركيزات الدواء في البلازما في الانخفاض، ولو ببطء، ولعدة ساعات (أو حتى أيام مع بعض الاستعدادات) بعد كل حقنة. وفي هذا السياق، فإن تعافي المريض الظاهري بعد وقت قصير من إعطاء الحقنة ليس له أي معنى. والأهم من ذلك، في الحالة المستقرة، تكون مستويات البلازما (مباشرة قبل وبعد الجرعة) أعلى بكثير من تركيز العتبة المطلوب للتأثير العلاجي.

■ **لا يتم ضبط الجرعات إلا بعد فترة كافية من التقييم**

يتم تأخير الوصول إلى مستويات الذروة في البلازما والتأثير العلاجي ومستويات البلازما المستقرة باستخدام أدوية LAI المضادة للذهان، مقارنة بالأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم.

تخفيض الجرعات في حالة حدوث آثار ضارة ولكن يجب زيادتها فقط بعد تقييم دقيق على مدى شهر واحد على الأقل، ويفضل أن يكون ذلك لفترة أطول. لوحظ أنه مع معظم مستحضرات LAI المضادة للذهان، في بداية العلاج، ترتفع مستويات الدواء في البلازما على مدى عدة أسابيع إلى أشهر دون أي زيادة في الجرعة. ويرجع ذلك إلى التراكم: لا تتحقق الحالة المستقرة إلا بعد ٦-٨ أسابيع على الأقل. وبالتالي فإن زيادة الجرعة خلال هذه الفترة الأولية غير منطقية ومن المستحيل تقييمها بشكل صحيح. مع استمرار علاج LAI المضاد للذهان، يوصى بمراقبة وتسجيل الفعالية العلاجية والآثار الجانبية وأي تأثيرات سريرية.

■ **لا يُنصح باستخدام LAI لمن لا يتحملون مضادات الذهان**

يمكن تحديد مدى تحمل بعض أدوية LAI المضادة للذهان باستخدام الشكل الفموي لنفس الدواء لمدة أسبوعين قبل البدء. ومن الأمثلة الجيدة هنا هالوبيريدول وأريبيبرازول وبالبيريدون (باستخدام الريسبيريدون عن طريق الفم).

■ **إن إضافة دواء مضاد للذهان عن طريق الفم قد يؤدي إلى خطورة وصفة طبية بجرعة عالية**

الوصفة الطبية المنتظمة للأدوية المضادة للذهان عن طريق الفم بالإضافة إلى مستحضر LAI المضاد للذهان كانت شائعة في السابق مع FGAs .[17-29] في حين أن هذه قد تكون استراتيجية محتملة للسيطرة على أعراض الاختراق وتوفر مرونة أكبر في معايرة الجرعة، فإن سلامة وتحمل مثل هذا المزيج غير مؤكد، خاصة على المدى الطويل.[30] فقد يؤدي الوصف المشترك لمضادات الذهان LAI والأدوية المضادة للذهان عن طريق الفم إلى وصفة طبية بجرعات عالية، ربما عن غير قصد، مع زيادة عبء الآثار الجانبية والآثار السريرية المراقبة.[10-17]

الجدول ١,٤ الحقن طويلة المفعول المضادة للذهان - الجرعات والترددات[15]

دواء	UK الاسم التجاري	موقع الحقن المسموح به	جرعة الاختبار (ملغ)	نطاق الجرعة (ملغ / أسبوع)	الفاصل الزمني بين الجرعات (أسابيع)	تعليقات
أريبيبرازول	(أبيليفاي مينتينا)	ردف	غير مطلوب**	٣٠٠-٤٠٠ ملغ شهريا	شهريا	لا يزيد البرولاكتين. والتحميل عن طريق الفم مطلوب
فلوبنتكسول ديكانوات	(ديبكسول)	الأرداف أو الفخذ	٢٠	٥٠ ملغ كل ٤ أسابيع إلى ٤٠٠ ملغ في الأسبوع	٢-٤	الحد الأقصى للجرعة المرخصة مرتفع مقارنة بـ LAIs الأخرى

الفلوفينازين ديكانوات	(متواضع)	المنطقة الأليوية	١٢,٥	١٢,٥ ملغ كل أسبوعين إلى ١٠٠ ملغ كل أسبوعين	٢-٥	EPSعالي
ديكانوات هالوبيريدول	(هالدول)	المنطقة الأليوية	*٢٥	٥٠-٣٠٠ ملغ كل ٤ أسابيع	٤	EPSعالي
أولانزابين باموات	(زيبادهيرا)	الأليوية	غير مطلوب**	١٥٠ ملغ كل ٤ أسابيع إلى ٣٠٠ ملغ كل أسبوعين	٢-٤	خطر متلازمة ما بعد الحقن
بالبيريدون بالميتات (شهرياً)	(اكسبليون)	الدالية أو الأليوية	غير مطلوب**	٥٠-١٥٠ ملغ شهرياً	شهريا	جرعة التحميل المطلوبة عند بدء العلاج
بالبيريدون بالميتات (٣ شهرياً)	(تريفيكتا)	الدالية أو الأليوية	غير مطلوب***	١٧٥-٥٢٥ ملغ كل ٣ أشهر	٣ اشهر	
بيبوتيازين بالميتات	(بيبورتيل)	المنطقة الأليوية	٢٥	٥٠-٢٠٠ ملغ كل ٤ أسابيع	٤	انخفاض معدل الإصابة بـ EPS (بالنسبة إلى FGAs الأخرى)
ريسبيريدون المجهرية	(ريسبردال كونستا)	الدالية أو الأليوية	غير مطلوب**	٢٥-٥٠ ملغ كل أسبوعين	٢	تأخر إطلاق الدواء لمدة ٢-٣ أسابيع - العلاج عن طريق الفم مطلوب
زوكلوبينثيكسول ديكانوت	(كلوبيكسول)	الأرداف أو الفخذ	١٠٠	٢٠٠ ملغ كل ٣ أسابيع إلى ٦٠٠ ملغ في الأسبوع	٢-٤	؟ فعالية أفضل قليلاً من LAI FGAs

ملاحظات:

- الجرعات المذكورة أعلاه مخصصة للبالغين. التحقق من الأصناف الأساسية للجرعات المناسبة لدى كبار السن.
- بعد جرعة اختبارية، انتظر من ٤ إلى ١٠ أيام ثم قم بمعايرة جرعة الالتزام وفقاً للاستجابة (راجع معلومات المنتج لمعرفة الأدوية الفردية).

■تجنب استخدام فترات زمنية أقصر من تلك الموصى بها إلا في الظروف الاستثنائية (على سبيل المثال، الفاصل الزمني الطويل يتطلب حقناً بحجم كبير (> ٣-٤ مل). يتجاوز الحد الأقصى للجرعة الواحدة المرخص بها الفواصل الزمنية الأطول والأحجام الأقل. على سبيل المثال، zuclopenthixol ٥٠٠mg كل أسبوع مرخص، في حين أن ١٠٠٠mg كل أسبوعين غير مرخصة (يتم إعطاء أكثر من الحد الأقصى المرخص وهو ٦٠٠mg). تحقق دائماً من معلومات الشركة المصنعة الرسمية.

* جرعة الاختبار غير مذكورة من قبل الشركة المصنعة.

** ينبغي تحديد التحمل والاستجابة للتحضير عن طريق الفم قبل إعطاء LAI. وفيما يتعلق بالبيريدون LAI، يمكن استخدام الريسبيريدون عن طريق الفم لهذا الغرض.

*** لا يجوز البدء إلا بعد الانتهاء من العلاج لمدة ٤ أشهر باستخدام LAI الشهري.

الاختلافات بين LAIs

لم تظهر أي من LAI FGAs الفردية على أنها متفوقة بشكل واضح في الفعالية، على الرغم من وجود بعض الاقتراحات بوجود ميزة للزولوبينثيكسول. ديكانوات من حيث الوقت اللازم للإيقاف والاستشفاء، ولكن ربما على حساب عبء أكبر من الآثار الجانبية.[31-33] تم الانتهاء من مراجعات كوكرين لبالميتات بيبوتيازين،[34] ديكانوات فلوبنتكسول،[35] ديكانوات زوكلوبينثيكسول،[36] ديكانوات هالوبيريدول[37] وديكانوات الفلوفينازين.[38]

إن LAI SGAs، أريبيبرازول، بالبيريدون، ريسبيريدون وأولانزابين، لها أيضاً فعالية مماثلة ولكنها تختلف في مسؤوليتها عن تأثيرات ضارة معينة، مثل زيادة الوزن، التأثيرات الإستقلابية، EPS، وارتفاع برولاكتين البلازما.[39-42] على سبيل المثال، LAI paliperidone هو المرتبط بالزيادات الكبيرة في برولاكتين المصل،[41] و LAI olanzapine يمكن أن يسبب زيادة كبيرة في الوزن ويرتبط بمتلازمة الهذيان / التسكين بعد الحقن، والتي يفترض أنها ناجمة عن الحقن الجزئي غير المقصود داخل الأوعية أو إصابة الأوعية الدموية.[43-44] بسبب طبيعة صورة الحرائك الدوائية لـ LAI ريسبيريدون، يلزم إعطاء دواء مضاد للذهان عن طريق الفم في الأسابيع الثلاثة بعد الحقنة الأولى (الجدول ١,٤).[45-46] يتم تقديم تفاصيل حول جرعات SGAs الفردية في مكان آخر في هذا الفصل.

مراجع

1. Tiihonen J, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:686–693.

2. Kirson NY, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:568–575.

3. Marcus SC, et al. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21:754–768.

4. Nielsen RE, et al. Second-generation LAI are associated to favorable outcome in a cohort of incident patients diagnosed with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 202:234–240.

5. Kishimoto T, et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* 2018; 44:603–619.

6. Ceraso A, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8:Cd008016.

7. Ostuzzi G, et al. Does formulation matter? A systematic review and meta analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res* 2017; 183:10–21.

8. Kishimoto T, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40:192–213.

9. Leucht C, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia–a critical systematic review and meta-analysis of randomised longterm trials. *Schizophr Res* 2011; 127:83–92.

10. Barnes T, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacology* 2020; 34:3–78.

11. Kane JM, et al. Optimizing treatment choices to improve adherence and outcomes in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2019; 80:IN18031AH18031C.

12. Kane JM, et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77:1–8.

13. Rubio JM, et al. Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7:749 761.

14. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guidance [CG178].

ALGRAWANY

2014 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.

15. Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacology* 2011; 25:567–620.

16. McCutcheon R, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137:39–46.

17. Barnes T, et al. Antipsychotic long acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl* 2009; 52:S37–S42.

18. Brissos S, et al. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4:198–219.

19. Haddad P, et al. Prescribing patterns and determinants of use of antipsychotic long-acting injections: an international perspective, in *Antipsychotic Long-acting Injections* (2nd ed.). Oxford University Press; 2016.

20. Patel MX, et al. Attitudes of European physicians towards the use of long acting injectable antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2020; 20:123.

21. Kane JM, et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (Long-Acting Injectable Antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. *J Clin Psychiatry* 2019; 80.

22. Kane JM, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:554–560.

23. Taylor D. Establishing a dose-response relationship for haloperidol decanoate. *Psychiatric Bulletin* 2005; 29:104–107.

24. McEvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:1978–1987.

25. Bailey L, et al. Estimating the optimal dose of flupentixol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia—a systematic review of the literature. *Psychopharmacology* 2019; 236:3081–3092.

26. Uchida H, et al. Monthly administration of long-acting injectable risperidone and striatal dopamine D2 receptor occupancy for the management of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1281–1286.

27. Ikai S, et al. Plasma levels and estimated dopamine D(2) receptor occupancy of long-acting injectable risperidone during maintenance treatment of schizophrenia: a 3-year follow-up study. *Psychopharmacology* 2016; 233:4003–4010.

28. Hill AL, et al. Dose-associated changes in safety and efficacy parameters observed in a 24-week maintenance trial of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2011; 11:28.

29. Doshi JA, et al. Concurrent oral antipsychotic drug use among schizophrenia patients initiated on long-acting injectable antipsychotics posthospital discharge. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35:442–446.

30. Correll CU, et al. Practical considerations for managing breakthrough psychosis and symptomatic worsening in patients with schizophrenia on long-acting injectable antipsychotics. *CNS Spectr* 2018; 24:354–370.

31. Da Silva Freire Coutinho E, et al. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001164.

32. Shajahan P, et al. Comparison of the effectiveness of depot antipsychotics in routine clinical practice. *Psychiatrist* 2010; 34:273–279.

33. Adams CE, et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179:290–299.

34. Dinesh M, et al. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001720.

35. Mahapatra J, et al. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD001470.

36. Coutinho E, et al. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001164.

37. Quraishi S, et al. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001361.

38. Maayan N, et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Cd000307.

39. Jann MW, et al. Long-acting injectable second-generation antipsychotics: an update and comparison between agents. *CNS Drugs* 2018; 32:241–257.

40. Correll CU, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016; 77:1–24.

41. Nussbaum AM, et al. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Cd008296.

42. Sampson S, et al. Risperidone (depot) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:Cd004161.

43. Citrome L. Olanzapine pamoate: a stick in time? *Int J Clin Pract* 2009; 63:140–150.

44. Luedecke D, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients treated with olanzapine pamoate: mechanism, incidence, and management. *CNS Drugs* 2015; 29:41–46.

45. Harrison TS, et al. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18:113–132.

46. Knox ED, et al. Clinical review of a long-acting, injectable formulation of risperidone. *Clin Ther* 2004; 26:1994–2002.

المخازن / مضادات الذهان LAI – الحرائك الدوائية

دواء	الاسم التجاري في المملكة المتحدة	الوقت للوصول إلى الذروة (أيام)*	نصف عمر البلازما (أيام)	الوقت اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة (أسابيع)**
أريبيبرازول [١]	(أبيليفاي مينتينا)	٧ د	٣٠-٤٦ د	~٢٠ أسبوع
أريبيبرازول لوروكسيل [٢-٤]	(أريستادا (في الولايات المتحدة الأمريكية))	٤٤-٥٠ د	~٥٤-٥٧ د	~١٦ اسبوع
أريبيبرازول لوروكسيل نانوكريستال [٤-٦]****	(أريستادا إنيتيو (في الولايات المتحدة الأمريكية))	٤ د	~١٥-١٨ د	
فلوبنتكسول ديكانوات [٧،٨]	(ديبكسول)	٤-٧ د	٨-١٧ د	~٨-١٢ أسبوع
ديكانوات الفلوفينازين [٤،٩-١١]	(متواضع)	٨-١٢د***	٧-١٠ د	~٨ اسبوع
ديكانوات هالوبيريدول [١٢،١٣]	(هالدول)	٧ د	٢١ د	~١٤ اسبوع
أولانزابين باموات[٤،١٤،١٥]	(زيبادهيرا)	٢-٣ د	٣٠ د	~١٢ أسبوع
بالبيريدون بالميتات [٤،١٦] (شهريا)	(اكسبليون)	١٣ د	٢٥-٤٩ د	~٢٠ اسبوع
بالبيريدون بالميتات [١٧،١٨] (ثلاثة شهرياً)	(تريفيكتا)	٢٥ د	الدالية: ٨٤-٩٥ د الأليوية: ١١٨-١٣٩ د	~٥٢ اسبوع
بيبوتيازين بالميتات[١٩،٢٠]	(بيبورتيل)	٧-١٤ د	١٥ د	~٩ اسبوع
RBP-٧٠٠٠ [٤،٢١] (ريسبيريدون إس سي شهرياً)	(بيرسيريس (في الولايات المتحدة الأمريكية))	الذروة الأولى ~ ١ د الذروة الثانية ~ ١١ د	~ ٨-٩ د	~٨ اسبوع
ريسبيريدون المجهرية[٢٢،٢٣]	(ريسبيريدال كونستا)	~ ٣٠ د	٤ د	~٨ اسبوع
زوكلوبينثيكسول ديكانوات[٧،١٩،٢٤]	(كلوبيكسول)	٤-٧ د	١٩ د	~١٢ اسبوع

*وقت الوصول إلى الذروة ليس هو نفس الوقت للوصول إلى تركيز البلازما العلاجي، لكن كلاهما يعتمد على الجرعة.
بالنسبة للجرعات الكبيرة (التحميلية)، غالباً ما يُلاحظ النشاط العلاجي قبل الوصول إلى مستويات الذروة. بالنسبة للجرعات المنخفضة (الاختبارية)، قد يكون مستوى الذروة الأولي دون المستوى العلاجي.

**يتبع تحقيق الحالة المستقرة (SS) الخصائص اللوغاريتمية، وليس الخطية: يتم تحقيق حوالي ٩٠% من مستويات الحالة المستقرة في ثلاث فترات نصف عمر. إن الوقت اللازم للوصول إلى حالة مستقرة لا يعتمد على الجرعة وتكرار الجرعات (أي في كثير من الأحيان لا يمكنك التعجيل بإعطاء المزيد). يمكن استخدام جرعات التحميل لإنتاج مستويات بلازما علاجية سريعة ولكن الوقت اللازم لـ SS يظل كما هو.

*** تشير بعض التقديرات إلى تركيزات الذروة بعد بضع ساعات فقط.[٢٥،٢٤] ومن المرجح أن الفلوفينازين تنتج ديكانوات ذروتين - واحدة في يوم الحقن والثانية أعلى قليلاً بعد أسبوع أو نحو ذلك.

****يستخدم لبدء العلاج باستخدام أريستادا، حقناً عضلياً بجرعة فموية واحدة من أريبيبرازول ٣٠ مجم؛ غير مصممة لتكرار الجرعات.

مراجع

1. Mallikaarjun S, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallelarm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013; 150:281–288.

2. Hard ML, et al. Aripiprazole lauroxil: pharmacokinetic profile of this long acting injectable antipsychotic in persons with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37:289–295.

3. Turncliff R, et al. Relative bioavailability and safety of aripiprazole lauroxil, a novel once-monthly, long-acting injectable atypical antipsychotic, following deltoid and gluteal administration in adult subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 159:404–410.

4. Correll CU, et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: an overview. *CNS Drugs* 2021; 35:39–59.

5. Alkermes Inc. Highlights of Prescribing Information. ARISTADA INITIOR (aripiprazole lauroxil) extended-release injectable suspension, for intramuscular use. 2020; https://www.aristadahcp.com/downloadables/ARISTADA-INITIO-PI.pdf.

6. Alkermes Inc. ARISTADA INITIO™ (aripiprazole lauroxil) extended-release injectable suspension [product monograph]. 2020; https://www.aristadacaresupport.com/downloadables/ARISTADA-INITIO-ARISTADA Payer-Hospital-Monograph.pdf.

7. Jann MW, et al. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:315–333.

8. Bailey L, et al. Estimating the optimal dose of flupentixol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia—a systematic review of the literature. *Psychopharmacology* 2019; 236:3081–3092.

9. Simpson GM, et al. Single-dose pharmacokinetics of fluphenazine after fluphenazine decanoate administration. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:417–421.

10. Balant-Gorgia AE, et al. Antipsychotic drugs. Clinical pharmacokinetics of potential candidates for plasma concentration monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13:65–90.

11. Gitlin MJ, et al. Persistence of fluphenazine in plasma after decanoate withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:53–56.

12. Wiles DH, et al. Pharmacokinetics of haloperidol and fluphenazine decanoates in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 1990; 101:274–281.

13. Nayak RK, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of oral and depot intramuscular haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:144–150.

14. Heres S, et al. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29:299–312.

15. Mitchell M, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of olanzapine long-acting injection: an openlabel, multicenter, nonrandomized study in patients with schizophrenia. *ClinTher* 2013; 35:1890–1908.

16. Hoy SM, et al. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs* 2010; 24:227–244.

17. Ravenstijn P, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: a phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol* 2016; 56:330–339.

18. Janssen Pharmaceuticals Inc. Highlights of Prescribing Information. INVEGA TRINZAR (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension for intramuscular use. 2019; https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing information/ INVEGA+TRINZA-pi.pdf.

19. Barnes TR, et al. Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1994; 10:464–479.

20. Ogden DA, et al. Determination of pipothiazine in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1989; 7:1273–1280.

21. US Food and Drug Administration. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). perseris. 2018; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210655Orig1s000ClinPharmR.pdf.

22. Ereshefsky L, et al. Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of long acting risperidone: potential benefits of combining an atypical antipsychotic and a new delivery system. *Drugs RD* 2005; 6:129–137.

23. Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. *CNS Spectr* 2013; 18 Suppl 1:58–67.

24. Viala A, et al. Comparative study of the pharmacokinetics of zuclopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate. *Psychopharmacology* 1988; 94:293–297.

25. Soni SD, et al. Plasma levels of fluphenazine decanoate. Effects of site of injection, massage and muscle activity. *Br J Psychiatry* 1988; 153:382–384.

تدبير المرضى في المخازن طويلة الأجل / LAIs

ينبغي فحص جميع المرضى الذين يتلقون علاجاً طويل الأمد بالأدوية المضادة للذهان من قبل طبيبهم النفسي المسؤول مرة واحدة على الأقل سنوياً (من الأفضل أن يكون ذلك بشكل متكرر أكثر) من أجل مراجعة علاجهم وتقدمهم. يجب أن يشكل التقييم المنهجي للتحمل والسلامة جزءاً من هذه المراجعة. يجب أن يشمل تقييم التأثيرات الضارة EPS (الشلل الرعاشي، وصعوبة الحركة، وخلل الحركة المتأخر). يمكن تسجيل تقييم خلل الحركة المتأخر عن طريق تسجيل مقياس الحركة اللاإرادية غير الطبيعية (AIMS).[1-2]

في حين أن بعض نتائج الدراسات تشير إلى أن الأدوية المضادة للذهان LAI قد تكون أكثر عرضة للارتباط بخلل الحركة المتأخر مقارنة بالأدوية المضادة للذهان عن طريق الفم، إلا أن هذا لا يزال غير مؤكد: [3-5] عند استخدام نفس الدواء المضاد للذهان، لا يبدو أن خطر خلل الحركة المتأخر مختلف بين LAI والأشكال الفموية.[6-7]

بالنسبة لمعظم الأشخاص المصابين بالفصام متعدد الحلقات، قد يكون العلاج طويل الأمد بمضادات الذهان، وحتى العلاج مدى الحياة، ضرورياً. بشكل عام، بالنسبة لأولئك الذين يعانون من أمراض مستقرة، فقد تم اقتراح أن تكون جرعة العلاج المستمر بمضادات الذهان ٥٠٪ على الأقل من الجرعة اليومية القياسية، حيث أن التخفيض أقل من هذا المستوى يرتبط بزيادة خطر الانتكاس. تعد المتابعة على المدى الطويل أمراً ضرورياً عند تقليل جرعة مضادات الذهان، خاصة عند الجرعات المنخفضة جداً، حيث يرتبط هذا التخفيض بزيادة خطر فشل العلاج والاستشفاء والانتكاس،[9] والذي قد يصبح واضحاً فقط على المدى الطويل.

ومع ذلك، مع العلاج طويل الأمد للمرضى الذين يعانون من مرض مستقر باستخدام تركيبات LAI المضادة للذهان، يمكن النظر في تخفيض الجرعة على أساس أن المرضى غالباً ما يتلقون جرعات فوق علاجية. في التجارب، يكون ديكانوات هالوبيريدول فعالاً على النحو الأمثل عند ٧٥ ملجم كل أربعة أسابيع،[9-10] بالبيريدون بالميتات عند ٥٠ ملجم شهرياً. [11] لم يُسمع عن جرعات منخفضة مثل هذه تقريباً في الممارسة العملية. علاوة على ذلك، فإن مستوى عتبة عمل مستقبل الدوبامين D٢ المميت المطلوب للوقاية من الانتكاس قد يكون أقل من ذلك والخاص بمعالجة النوبة الحادة.[12-14] ومع ذلك، بالنسبة للأشخاص المصابين بالفصام، يبدو أن التخفيض أقل من الجرعة القياسية يرتبط بشكل واضح بـ زيادة خطر الانتكاس، وخاصة على المدى الطويل. دراسة مقارنة الفلوفينازين لم يجد ديكانوات بجرعة منخفضة (٥ ملغ كل أسبوعين) أو جرعة قياسية (٢٥ ملغ كل أسبوعين) أي اختلاف في النتيجة بعد عام واحد ولكن هناك عيباً كبيراً بالنسبة للجرعة الأقل بعد عامين (الانتكاس بنسبة ٦٩٪ و ٣٦٪ على التوالي). [15] ومع ذلك وفي نفس الدراسة، أدت إمكانية زيادة الجرعة عند ظهور الأعراض إلى إزالة ميزة الجرعة الأعلى. تجربة أخرى تقارن جرعة منخفضة من الفلوفينازين كما وجد ديكانوات (١,٢٥-٥ ملغ كل أسبوعين) بجرعة قياسية (١٢,٥ إلى ٥٠ ملغ كل أسبوعين) أن الجرعة المنخفضة كانت أقل شأناً بشكل واضح، مع معدلات انتكاسة تراكمية لمدة عام واحد تبلغ ٥٦% و٧% على التوالي.[16] وبالمثل، وجدت مقارنة معشاة ذات شواهد لأربع جرعات شهرية ثابتة (٢٥ ملجم، ٥٠ ملجم، ١٠٠ ملجم أو ٢٠٠ ملجم) من دواء هالوبيريدول LAI على مدى عام [17] أن الجرعة القياسية ٢٠٠ ملجم ارتبطت بأقل معدل للانتكاس وتفاقم الأعراض (١٥٪)، مقارنة مع جرعات ١٠٠ ملغ (٢٣٪) أو ٥٠ ملغ (٢٥٪) (على الرغم من أنها ليست ذات دلالة إحصائية)، ولكن فقط زيادة طفيفة في خطر الآثار الضارة.

لا توجد صيغة بسيطة لتحديد متى أو ما إذا كان سيتم تقليل جرعة العلاج المستمر بمضادات الذهان، ولذلك يجب إجراء تحليل المخاطر / الفوائد لكل مريض. تجدر الإشارة إلى أن العديد من المرضى يفضلون تلقي مستحضرات LAI المضادة للذهان.[7-18]

عند التفكير في تخفيض الجرعة، قد تكون المطالبات التالية مفيدة:

- هل يخلو المريض من الأعراض وإذا كان الأمر كذلك فكم من الوقت؟ قد يتم استبعاد الأعراض الطويلة الأمد وغير المؤلمة التي لم تكن تستجيب للأدوية من قبل.
- ما مدى خطورة الآثار الجانبية وإمكانية تحملها وإعاقتها (EPS بما في ذلك خلل الحركة المتأخر، والآثار الجانبية الإستقلابية بما في ذلك السمنة، وما إلى ذلك)؟ عندما لا يبلغ المرضى عن أي آثار جانبية أو آثار جانبية قليلة، فمن المعقول عادةً مواصلة العلاج والمراقبة عن كثب بحثاً عن علامات خلل الحركة المتأخر.
- ما هو النمط السابق للمرض؟ ضع في اعتبارك سرعة ظهور الانتكاسات الماضية ومدتها وشدتها وأي مخاطر أو

ALGRA WANY

مخاطر قد تعرض لها نفسك أو الآخرين

- هل تمت محاولة تخفيض الجرعة من قبل؟ إذا كان الأمر كذلك، ما كانت النتيجة؟
- ما هي الظروف الاجتماعية الحالية للمريض؟ هل هي فترة استقرار نسبي، أم ينبغي توقع أحداث حياتية مرهقة؟
- ما هي التكلفة الاجتماعية المحتملة للانتكاسة (على سبيل المثال، هل المريض هو المعيل الوحيد للأسرة)؟
- هل المريض قادر على مراقبة أعراضه؟ إذا كان الأمر كذلك، فهل سيطلب المساعدة المناسبة؟

إذا تم اتخاذ القرار، بعد النظر فيما سبق، بتقليل جرعة الدواء، فيجب إشراك أسرة المريض وتقديم شرح واضح لما يجب فعله في حالة عودة الأعراض أو تفاقمها. ومن المعقول إذن أن نسير على النحو التالي:

- إذا لم يكن قد تم ذلك بالفعل، ينبغي وقف أي دواء مضاد للذهان عن طريق الفم يتم وصفه بشكل مشترك.
- حيثما يسمح صنف المنتج بذلك، ينبغي زيادة الفاصل الزمني بين الحقن لمدة تصل إلى ٤ أسابيع قبل تقليل الجرعة المعطاة في كل مرة.
- يجب تقليل الجرعة بما لا يزيد عن الثلث في المرة الواحدة. ملاحظة: تنطبق اعتبارات خاصة على ريسبيريدون كونستا LAI.
- ينبغي إجراء التخفيضات، إن أمكن، بشكل متكرر لا يزيد عن كل ٣ أشهر، ويفضل كل ٦ أشهر أو أكثر. فكلما كان معدل الانسحاب أبطأ، كلما زاد وقت الانتكاس.[19]
- لا ينبغي النظر إلى التوقف عن تناول الدواء باعتباره الهدف النهائي للعملية المذكورة أعلاه، على الرغم من أنه يؤدي في بعض الأحيان إلى نتائج. في حين أن أسلوب العلاج المتقطع والمستهدف (المسبب للأعراض) باستخدام الأدوية المضادة للذهان ليس فعالاً مثل العلاج المستمر، إلا أنه قد يكون أفضل من عدم العلاج.[20-22]

إذا ظهرت الأعراض على المريض، فلا ينبغي النظر إلى ذلك على أنه فشل، بل كخطوة مهمة في تحديد الحد الأدنى من الجرعة الفعالة التي يحتاجها المريض.

لمزيد من المناقشة، راجع القسم الخاص بالعلاج طويل الأمد بمضادات الذهان في هذا الفصل.

مراجع

1. National Institute of Mental Health. *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). (U S. Public Health Service Publication No. MH-9-17)*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1974.

2. McEvoy JP. How to assess tardive dyskinesia symptom improvement with measurement-based care. *J Clin Psychiatry* 2020; 81:NU19047BR4C.

3. Novick D, et al. Incidence of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia: thirty-six-month results from the European schizophrenia outpatient health outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:531–540.

4. Barnes TR, et al. Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1994; 10:464–479.

5. Baldessarini RJ, et al. Incidence of extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:382–384; author reply 384–385.

6. Gopal S, et al. Incidence of tardive dyskinesia: a comparison of long-acting injectable and oral paliperidone clinical trial databases. *Int J Clin Pract* 2014; 68:1514–1522.

7. Patel MX, et al. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Adv Psychiatric Treatment* 2005; 11:203–211.

8. Correll CU, et al. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018; 17:149–160.

9. Taylor D. Establishing a dose-response relationship for haloperidol decanoate. *Psychiatric Bulletin* 2005; 29:104–107.

10. McEvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:1978–1987.

11. Rothe PH, et al. Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Res* 2018; 193:23–28.

12. Takeuchi H, et al. Dose reduction of risperidone and olanzapine and estimated dopamine D_2 receptor occupancy in stable patients with schizophrenia: findings from an open-label, randomized, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; 75:1209–1214.

13. Mizuno Y, et al. Dopamine D2 receptor occupancy with risperidone or olanzapine during maintenance treatment of schizophrenia: a crosssectional study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37:182–187.

14. Ikai S, et al. A cross-sectional study of plasma risperidone levels with risperidone long-acting injectable: implications for dopamine D2 receptor occupancy during maintenance treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:1147–1152.

15. Marder SR, et al. Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:518–521.

16. Kane JM, et al. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics: i. preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:893–

896.

17. Kane JM, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:554–560.

18. Heres S, et al. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:275–282.

19. Weiden PJ, et al. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone. *J Clin Psychiatry* 2017; 78:e813–e820.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guidance [CG178]. 2014 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.

21. Barnes T, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacology* 2020; 34:3–78.

22. Sampson S, et al. Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd006196.

حقن أريبيبرازول طويل المفعول

كفاءة الأصناف

يفتقر أريبيبرازول إلى التأثيرات الضارة المرتبطة بالبرولاكتين والتمثيل الغذائي الموجودة في مثبطات SGA LAIs الأخرى، وبالتالي فهو بديل مفيد لها. تُظهر الدراسات التي تم التحكم فيها بالعلاج الوهمي تأثيراً حاداً وطويل الأمد في علاج الفصام. [1] وافقت إدارة الغذاء والدواء أيضاً على أريبيبرازول LAI كعلاج وحيد للاضطراب ثنائي القطب I لدى البالغين. [2] يوصى مبدئياً بجرعة أريبيبرازول عن طريق الفم ١٠ ملغ / يوم لمدة ١٤ يوماً لإنشاء التحمل والاستجابة. يمكن اتباع أحد النظامين لإدارة جرعة البدء من أريبيبرازول LAI.[3]

البداية حقنة واحدة

في يوم البدء، قم بالتدبير بحقنة واحدة من ٤٠٠ ملغ من أريبيبرازول LAI واستمر في ذلك العلاج بجرعة ١٠ ملغ إلى ٢٠ ملغ من الأريبيبرازول عن طريق الفم يومياً لمدة ١٤ يوماً متتالياً (إجمالي ٢٨ يوماً) للحفاظ على تركيزات الأريبيبرازول العلاجية خلال فترة العلاج.

أو

البداية بحقنتين

في يوم البدء، قم بإدارة حقنتين منفصلتين من ٤٠٠ ملغ من أريبيبرازول LAI في مواقع حقن منفصلة في عضلتين مختلفتين (مواقع الحقن الأليوية المنفصلة أو الدالية المنفصلة أو الأليوية والدالية) بالإضافة إلى جرعة واحدة ٢٠ ملغ من أريبيبرازول عن طريق الفم. لا ينبغي أن يستمر العلاج عن طريق الفم بعد هذه النقطة.

بعد شهر واحد من يوم البدء، ابدأ نظاماً بجرعة ٤٠٠ ملغ كل شهر.

بعد نظام البدء بحقنة واحدة + عن طريق الفم، تُرى مستويات البلازما الذروة بعد ٧ أيام من الحقن ومستويات البلازما عند أربعة أسابيع.[4] في الحالة المستقرة، تصل مستويات الذروة في البلازما إلى ٥٠٪ أعلى من مستويات الجرعة الأولى ومستويات البلازما المنخفضة فقط أقل بقليل من ذروة الجرعة الأولى.[4] يجب أن تأخذ تعديلات الجرعة ذلك في الاعتبار. أشارت دراسة النماذج الدوائية للسكان إلى أن نظام البدء بالحقن الثنائي سينتج تركيزات بلازما أريبيبرازول قابلة للمقارنة مع طريقة البدء بالحقنة الواحدة.[5]

يمكن استخدام جرعة أقل قدرها ٣٠٠ ملغ شهرياً عند أولئك الذين لا يتحملون ٤٠٠ ملغ. لا يجوز استخدام جرعة قدرها ٢٠٠ ملغ شهرياً إلا للمرضى الذين يتلقون أدوية معينة مثبطة للإنزيم. إن حدوث حالات الزلز والأرق والغثيان والتململ يشبه تلك التي تظهر عند تناول أريبيبرازول عن طريق الفم.[6-7]

لا توجد توصيات رسمية للتحول إلى أريبيبرازول، ولكننا نقدم التوصيات التالية بناءً على تفسيرنا لبيانات الحرائك الدوائية المتاحة.

التحول إلى أريبيبرازول LAI

التحول من	نظام أريبيبرازول LAI
مضادات الذهان عن طريق الفم	مضاد الذهان المتناقص مع أريبيبرازول عن طريق الفم * على مدى أسبوعين بداية حقنة واحدة ابدأ باستخدام أريبيبرازول LAI، واستمر في استخدام أريبيبرازول عن طريق الفم لمدة أسبوعين آخرين ثم توقف بداية الحقنتين ابدأ باستخدام أريبيبرازول LAI كما هو موضح أعلاه بعد أسبوعين من تناول أريبيبرازول عن طريق الفم، ثم توقف عن العلاج عن طريق الفم **.
مخازن مضادات الذهان (وليس ريسبيريدون LAI)	ابدأ باستخدام أريبيبرازول عن طريق الفم * في اليوم الذي كان من المقرر فيه حقن المخزن الأخير بداية حقنة واحدة ابدأ باستخدام أريبيبرازول LAI بعد أسبوعين ثم توقف عن تناول أريبيبرازول عن طريق الفم بعد أسبوعين بداية الحقنتين ابدأ باستخدام أريبيبرازول LAI كما هو موضح أعلاه بعد أسبوعين من تناول أريبيبرازول عن طريق الفم، ثم توقف عن العلاج عن طريق الفم**.
ريسبيريدون لاي	ابدأ بتناول أريبيبرازول عن طريق الفم* بعد ٤-٦ أسابيع من آخر حقنة ريسبيريدون بداية حقنة واحدة ابدأ باستخدام أريبيبرازول LAI بعد أسبوعين. التوقف عن تناول أريبيبرازول عن طريق الفم لمدة أسبوعين بعد ذلك. بداية الحقنتين ابدأ باستخدام أريبيبرازول LAI كما هو موضح أعلاه بعد أسبوعين من تناول أريبيبرازول عن طريق الفم، ثم توقف عن العلاج عن طريق الفم **.

*إذا كانت الاستجابة المسبقة والتحمل للأريبيبرازول معروفين، فقد لا تكون هناك حاجة صارمة للحقن المسبق للأريبيبرازول عن طريق الفم. ومع ذلك، فإن الوصول إلى مستويات بلازما الأريبيبرازول الفعالة يعتمد على أربعة أسابيع من المكملات الغذائية عن طريق الفم لنظام البدء بالحقن الواحد. وبالمثل، بالنسبة لنظام البدء بالحقن، استندت دراسة النماذج الدوائية إلى مستويات البلازما من أريبيبرازول عن طريق الفم في حالة مستقرة في يوم البدء.

**إذا لم يكن من الممكن إعطاء أريبيبرازول عن طريق الفم على الإطلاق (على سبيل المثال رفض المريض)، فاستخدم دائماً نظام البدء بالحقن. من المحتمل أن توفر جرعة ٨٠٠ ملغ هذه تركيزات البلازما العلاجية حتى في حالة عدم وجود علاج مسبق عن طريق الفم.

أصناف LAI أريبيبرازول الأخرى

تمت الموافقة على تركيبة أخرى طويلة المفعول من الأريبيبرازول من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج الفصام. ونادرا ما يستخدم خارج الولايات المتحدة. أريبيبرازول لوروكسيل هو دواء أولي يتم صياغته ليتم إعطاؤه على فترات شهرية أو ٦ أسابيع أو شهرين عن طريق الحقن العضلي في العضلة الدالية أو الأليوية، اعتماداً على الجرعة.[8-9] وهو متوفر بأربع نقاط قوة:

جرعات ٤٤١ ملغ و ٦٦٢ ملغ و ٨٨٢ ملغ و ١٠٦٤ ملغ لتوصيل ٣٠٠ ملغ و ٤٥٠ ملغ و ٦٠٠ ملغ و٧٢٤ ملغ من الأريبيبرازول، على التوالي (انظر الأقسام الخاصة بالحركية الدوائية للمخزن والحقن الجديدة طويلة المفعول في هذا الفصل). هناك أيضاً تركيبة بدء خاصة (Aristada Initio)، والتي توفر مستويات فعالة في الدم خلال ٤ أيام من الحقن بدون مكملات عن طريق الفم.[10]

مراجع

1. Shirley M, et al. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENAR): a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs* 2014; 74:1097–1110.

2. US Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information. Abilify Maintena (aripiprazole) for extended-release suspension for intramuscular use. 2020; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202971s013lbl.pd.

3. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd. Summary of Product Characteristics. Abilify Maintena 400 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/7965/smpc.

4. Mallikaarjun S, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallelarm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013; 150:281–288.

5. Wang Y, et al. The two-injection start of aripiprazole once-monthly provides rapid attainment of therapeutic concentration without the need for 14 day oral Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 12–15 September 2020, Virtual.

6. Kane JM, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:617–624.

7. Potkin SG, et al. Safety and tolerability of once monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. *Curr Med Res Opin* 2013; 29:1241 1251.

8. Hard ML, et al. Aripiprazole lauroxil: pharmacokinetic profile of this long acting injectable antipsychotic in persons with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37:289–295.

9. Turncliff R, et al. Relative bioavailability and safety of aripiprazole lauroxil, a novel once-monthly, long-acting injectable atypical antipsychotic, following deltoid and gluteal administration in adult subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 159:404–410.

10. Ehret MJ, et al. Aripiprazole Lauroxil NanoCrystalR Dispersion Technology (Aristada InitioR). *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2018; 12:92–96.

حقن أولانزابين طويل المفعول

مثل جميع الاستيرات، فإن أولانزابين باموات (المسمى إمبونات في بعض البلدان) قليل الذوبان في الماء. يوفر المعلق المائي للأولانزابين باموات عند حقنه في العضل إطلاقاً سريعاً ومستداماً للأولانزابين. تُرى مستويات الذروة في البلازما خلال أسبوع من الحقن (في معظم الأشخاص خلال ٢-٤ أيام[1])، ويمكن إثبات الفعالية بعد ثلاثة أيام فقط.[2] وفقط الحقن الأليوي مرخص به؛ الحقن بالعضلة الدالية أقل فعالية.[3] يكون أولانزابين LAI فعالاً عندما يُعطى كل أربعة أسابيع، مع تناوله مرتين أسبوعياً فقط عند وصف أعلى جرعة. ويبلغ عمر النصف حوالي ٣٠ يوماً.[1] ولم تتم مقارنته مع الحقن الأخرى طويلة المفعول في التجارب المعشاة ذات الشواهد، لكن البيانات الطبيعية تشير إلى فعالية مماثلة للبالبيريدون LAI.٤،[5] يوصى بجرعات التحميل في بعض أنظمة الجرعات (انظر الجدول ١,٥). تقترح الأصناف الأساسية / SmPC أن يتم إعطاء المرضى عقار أولانزابين عن طريق الفم لتقييم الاستجابة والتحمل. نادراً ما يحدث هذا في الممارسة العملية ولكن يوصى به بشدة. والمكملات الغذائية عن طريق الفم بعد الحقنة الأولى ليست ضرورية.

الجدول ١,٥ جداول الجرعات

ما يعادل الأولانزابين عن طريق الفم	جرعة التحميل	جرعة المداومة (تعطى بعد ٨ أسابيع من الجرعة الأولى)
١٠ ملغ / يوم	٢١٠ ملغ كل أسبوعين أو ٤٠٥ ملغ كل ٤ أسابيع	٣٠٠ ملغ / ٤ أسابيع (أو ١٥٠ ملغ كل أسبوعين)
١٥ ملغ / يوم	٣٠٠ ملغ كل أسبوعين	٤٠٥ ملغ / ٤ أسابيع (أو ٢١٠ ملغ كل أسبوعين)
٢٠ ملغ / يوم	لا شيء – أعط ٣٠٠ ملغ كل أسبوعين	٣٠٠ ملغ كل أسبوعين

التحويل

عادةً ما يكون التحول المباشر إلى عقار أولانزابين LAI بعد تجربة فموية بشكل مثالي ممكناً عادةً. لذلك، عند التحويل من LAI آخر (ولكن ليس الريسبيريدون) يمكن البدء بأولانزابين عن طريق الفم أو LAI في اليوم الذي كان من المقرر فيه تناول LAI آخر. وبالمثل، بالنسبة للتحول من العلاج عن طريق الفم – من الممكن التبديل المباشر، ولكن من الأفضل تقليل مضادات الذهان السابقة ببطء بعد بدء تناول عقار أولانزابين (إما عن طريق الفم أو LAI). عند التحول

من الريسبيريدون RLAI، يجب البدء بأولانزابين، كما نقترح بعد أسبوعين من موعد الحقن الأخير (يمكن توقع ذروة مستويات الريسبيريدون في البلازما بعد ٤-٦ أسابيع من الحقن الأخير).

متلازمة ما بعد الحقن

تحدث متلازمة ما بعد الحقن عندما تتعرض كميات كبيرة من الدم بغير قصد لأولانزابين باموات (ربما عن طريق الاختراق العرضي[6]). قد تصل مستويات أولانزابين في البلازما إلى ٦٠٠ ميكروجرام/لتر وينتج عن ذلك هذيان ونعاس.[7] تكون نسبة حدوث متلازمة ما بعد الحقن أقل من ٠,١% من الحقن؛ تحدث جميع التفاعلات تقريباً (٨٦%) خلال ساعة واحدة من الحقن.[8] أشارت إحدى الدراسات إلى حدوث ٠,٠٤٤% من الحقن (أقل من ١ في ٢٠٠٠) مع ظهور ٩١% من التفاعلات خلال ساعة واحدة.[9] هناك تقارير نادرة جداً عن الأحداث التي تحدث بعد ثلاث ساعات، بما في ذلك حالة واحدة حيث حدث التفاعل بعد ١٢ ساعة من الحقن.[10]

في معظم البلدان، لا يجوز إعطاء عقار أولانزابين LAI إلا في مرافق الرعاية الصحية تحت إشراف، ويجب إبقاء المرضى تحت المراقبة لمدة ثلاث ساعات بعد إعطاء الحقن. ونظراً للعدد الضئيل من الحالات التي تظهر بعد ساعتين فقط، يمكن تقديم حجة جيدة لتقصير فترة المراقبة إلى ساعتين (كما هو الحال في نيوزيلندا[11] وبعض البلدان الأخرى). تم اقتراح فترات مراقبة أقصر خلال جائحة كوفيد-19 [20] ومع ذلك تجدر الإشارة إلى أن متلازمة ما بعد الحقن قد تحدث في أي وقت حتى بعد الاستخدامات المتعددة في نفس المريض (أي الاستخدام الآمن المسبق للأولانزابين). لا يعني LAI انخفاض خطر الإصابة بمتلازمة ما بعد الحقن.

في الاتحاد الأوروبي، الصياغة الدقيقة لـ SmPC١٤ هي كما يلي:

بعد كل حقنة، يجب مراقبة المرضى في منشأة الرعاية الصحية من قبل موظفين مؤهلين بشكل مناسب لمدة ٣ ساعات على الأقل بحثاً عن علامات وأعراض تتوافق مع جرعة زائدة من دواء أولانزابين.

مباشرة قبل مغادرة مرفق الرعاية الصحية، يجب التأكد من أن المريض في حالة تأهب، ومتوجه، ولا توجد أي علامات وأعراض للجرعة الزائدة. في حالة الاشتباه في تناول جرعة زائدة، يجب أن يستمر الإشراف والمراقبة الطبية الدقيقة حتى يشير الفحص إلى اختفاء العلامات والأعراض. ينبغي تمديد فترة المراقبة البالغة ٣ ساعات بما يتناسب سريرياً مع المرضى الذين تظهر عليهم أي علامات أو أعراض تتفق مع جرعة زائدة من دواء أولانزابين.

بالنسبة لبقية اليوم بعد الحقن، ينبغي نصح المرضى بأن يكونوا يقظين لعلامات وأعراض الجرعة الزائدة الثانوية للتفاعلات الجانبية بعد الحقن، وأن يكونوا قادرين على المساعدة إذا لزم الأمر، ويجب ألا يقودوا أو يشغلوا الآلات.

مما لا شك فيه أن متطلبات المراقبة هذه أثرت سلباً على شعبية عقار أولانزابين LAI. ومن المثير للاهتمام أن بعض المرضى يستمرون في العلاج حتى بعد حدوث متلازمة ما بعد الحقن.

لم يتم تحديد أي مريض أو عامل طبي قد يتنبأ بمتلازمة ما بعد الحقن [7] باستثناء أن أولئك الذين يعانون من المتلازمة هم أكثر عرضة للإصابة سابقاً بتأثير ضار مرتبط بموقع الحقن. [١٦] كما تم اقتراح جنس الذكور والجرعات الأعلى لتكون عوامل خطر لمتلازمة ما بعد الحقن (فحصت الدراسة ٤٦ حدثاً حدث في ١٠٣٥٠٥ حقنة).[9]

مراجع

1. Heres S, et al. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29:299–312.

2. Lauriello J, et al. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:790–799.

3. Mitchell M, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of olanzapine long-acting injection: an openlabel, multicenter, nonrandomized study in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2013; 35:1890–1908.

4. Denee TR, et al. Treatment continuation and treatment characteristics of four long acting antipsychotic medications (Paliperidone Palmitate, Risperidone Microspheres, Olanzapine Pamoate and Haloperidol Decanoate) in The Netherlands. *Value Health* 2015; 18:A407.

5. Taipale H, et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia-a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* 2017; 44:1381–1387.

6. Luedecke D, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients treated with olanzapine pamoate: mechanism, incidence, and management. *CNS Drugs* 2015; 29:41–46.

7. McDonnell DP, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry* 2010; 10:45.

8. Bushes CJ, et al. Olanzapine long-acting injection: review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. *BMC Psychiatry* 2015; 15:65.

9. Meyers KJ, et al. Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. *B J Psych Open* 2017; 3:186–192.

10. Garg S, et al. Delayed onset postinjection delirium/sedation syndrome associated with olanzapine pamoate: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39:523–524.

11. Eli Lilly and Company (NZ) Limited. ZYPREXA RELPREVVR (olanzapine pamoate monohydrate). 2019; https://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/z/zyprexarelprevvinj.pdf.

12. Siskind D, et al. Monitoring for post-injection delirium/sedation syndrome with long-acting olanzapine during the COVID-19 pandemic. *Aust N Z J Psychiatry* 2020; 54:759–761.

13. Venkatesan V, et al. Postinjection delirium/sedation syndrome after 31st long-acting olanzapine depot injection. *Clin Neuropharmacol* 2019; 42:64–65.

14. Eli Lilly and Company Limited. Summary of Product Characteristics. ZYPADHERA 210 mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/6429.

15. Anand E, et al. A 6-year open-label study of the efficacy and safety of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia: a post hoc analysis based on the European label recommendation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:1349–1357.

16. Atkins S, et al. A pooled analysis of injection site-related adverse events in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection. *BMC Psychiatry* 2014; 14:7.

حقنة بالبيريدون بالميتات طويلة المفعول

بالبيريدون (٩-هيدروكسيريسبيريدون) هو المستقلب النشط الرئيسي للريسبيريدون.
بالبيريدون بالميتات هو دواء إستر أولي من بالبيريدون متوفر كحقنة طويلة المفعول شهرياً أو كل ٣ أشهر. يتم تحلل الإستر بواسطة استريزات في العضلات إلى بالبيريدون والذي يتم بعد ذلك امتصاصه في الدورة الدموية الجهازية.

بالبيريدون LAI مرة واحدة شهرياً

بعد جرعة التحميل الأولية الموصى بها، يتم رؤية مستويات البلازما النشطة من بالبيريدون في غضون بضعة أيام، وبالتالي فإن الإدارة المشتركة للبالبيريدون عن طريق الفم أو الريسبيريدون أثناء البدء غير مطلوبة من وجهة نظر الحرائك الدوائية.[2] تتكون الجرعات من جرعتين بدء (دالية) تليها جرعات الصيانة الشهرية (الدالية أو الأليوية).
بعد إعطاء جرعة واحدة في العضلة الدالية، يتم ملاحظة تركيز أعلى بنسبة ٢٨٪ في المتوسط مقارنة بالحقن العضلي في العضلة الأليوية.[2]
وبالتالي، فإن الحقنتين في العضلة الدالية في اليومين الأول والثامن تساعدان في الوصول بسرعة إلى تركيز الدواء العلاجي (الجدول ١,٦). وقد لوحظ تحسن في الأعراض الذهانية في وقت مبكر من اليوم ٤.[2]

الجدول ١,٦ جرعة بالبيريدون ومعلومات العلاج[2]

الطريقة	الجرعة	
المكان		
الدالية فقط	١٥٠ ملغ في العضل	اليوم ١
الدالية فقط	١٠٠ ملغ في العضل	اليوم الثامن(± ٤ أيام)
المداومة		
الدالية أو الأليوية **	٥٠-١٥٠ ملغ في العضل*	كل شهر (± ٧ أيام) بعد ذلك

* ربما يكون من الأفضل الحكم على جرعة المداومة من خلال النظر في الجرعة المناسبة من الريسبيريدون عن طريق الفم ثم إعطاء بالبيريدون بالميتات بجرعة مكافئة (انظر الجدول ١,٧). إن المعالجة المسبقة بالريسبيريدون عن طريق الفم مفيدة في تحديد الفعالية والتحمل لجرعة معينة.
** يمكن أخذ الاستمرار في الحقن الدالية للأشهر الستة الأولى في الاعتبار لدى بعض المرضى الذين يتحولون من جرعات أعلى من البالبيريدون عن طريق الفم أو الريسبيريدون.[2]
يمكن إعطاء جرعة البدء الثانية قبل أربعة أيام أو بعد اليوم الثامن (بعد جرعة البدء الأولى في اليوم الأول).[2] كما توصي الشركة المصنعة بأنه يمكن إعطاء المرضى جرعات صيانة تصل إلى ٧ أيام قبل أو بعد النقطة الزمنية الشهرية.[2] هذا يجب أن تساعد المرونة في تقليل عدد الجرعات المنسية. راجع معلومات الشركة المصنعة للحصول على التوصيات الكاملة بشأن الجرعات المنسية

نقاط يجب ملاحظتها

- ليست هناك حاجة لجرعة اختبار للبالبيريدون بالميتات (ولكن ينبغي (من الناحية المثالية) أن يكون المرضى

مستقرين حالياً أو قد استجابوا سابقاً للبالبيريدون أو الريسبيريدون عن طريق الفم).

- متوسط الوقت للوصول إلى الحد الأقصى لتركيزات البلازما *T* max هو ١٣ يوماً.[2]
- المرضى الذين يتلقون أقل من ١٢ حقنة سنوياً يكونون أكثر عرضة لخطر الانتكاس - الجرعات الصحيحة أمر بالغ الأهمية لفعالية بالبيريدون شهرياً.[3-4]

بالبيريدون LAI مع مستودع هالوبيريدول الوارد في جدول جرعة التحميل المطابق لجدول بالبيريدون. [8] كانت الصيغتان متساويتان في الفعالية في منع الانتكاس، لكن البالبيريدون زاد البرولاكتين إلى حد أكبر وتسبب في زيادة الوزن. تسبب هالوبيريدول في المزيد من عسرة الحركة، واضطراب الحركة الحاد، وكان هناك اتجاه لارتفاع معدل الإصابة بخلل الحركة المتأخر. وكان متوسط جرعة هالوبيريدول حوالي ٧٥ ملغ في الشهر. جرعة نادرا ما تستخدم في الممارسة العملية.

هناك دراستان تقارنان بالبيريدون الشهري LAI مع أريبيبرازول LAI.

الأولى كانت تجربة عشوائية وجدت أن حقن الأريبيبرازول الشهري متفوق في تحسين نوعية الحياة على المدى القصير، على الرغم من أن مجموعة الأريبيبرازول شملت المزيد من المرضى الأصغر سنا. [9] الدراسة الثانية قارنت بين اثنين من LAIs في المرضى الذين يعانون من الذهان واضطراب تعاطي المسكنات المرافق (SUD). وقد لوحظ تحسن في نوعية الحياة وانخفاض الرغبة الشديدة في تناول المواد مع كل من LAIs على الرغم من أن أريبيبرازول كان أفضل حالاً.

ومع ذلك، لم يكن هناك تفوق واضح ذو معنى سريرياً للأريبيبرازول على البالبيريدون في أي من هذه الدراسات.

الجدول ١,٧ معادلة الجرعة التقريبية[2-5]

ريسبيريدون عن طريق الفم (ملغ / يوم) (التوافر البيولوجي = ٦(%٧٠	بالبيريدون عن طريق الفم (ملغ / يوم) (التوافر البيولوجي = ٧(%٢٨	ريسبيريدون لاي (consta) (ملغ / ٢ أسبوع)	بالبيريدون بالميتات (ملغ / شهرياً) (التوافر البيولوجي = ٢(%١٠٠
٢	٤	٢٥	٥٠
٣	٦	٣٧,٥	٧٥
٤	٩	٥٠	١٠٠
٦	١٢	-	١٥٠

بالبيريدون LAI لـ ٣ أشهر

بالبيريدون LAI لمدة ٣ أشهر للمرضى الذين تكون حالتهم مستقرة سريرياً عند تناول بالبيريدون LAI مرة واحدة شهرياً (يفضل لمدة أربعة أشهر أو أكثر) ولا يحتاجون إلى تعديل الجرعة. [11] يوصى بأن تظل آخر جرعتين من بالبيريدون الشهري دون تغيير قبل التحول إلى ٣ أشهر للتأكد من جرعة الإعطاء المطلوبة.[1]

البالبيريدون LAI لـ ٣ أشهر جيد التحمل بشكل عام، مع صورة تحمل مشابهة للتحضير الشهري [١٢-١٤] وهو ليس أقل شأناً من البالبيريدون ١ شهرياً من حيث معدل الانتكاس. [14] في تحليل تنبؤات الخمود العالمية أدى التحسن في CGI-S خلال بالبيريدون الشهري إلى زيادة احتمالية الخمود بعد التحول إلى بالبيريدون لمدة ٣ أشهر.[15]

من وجهة نظر المريض، تضمنت المزايا حقناً أقل تكراراً وتركيزاً أقل على المرض مع وجود عيوب قليلة تم الإبلاغ عنها في دراسة نوعية. ولم يؤثر التحويل على وتيرة ولا محتوى تفاعلهم مع المتخصصين في الرعاية الصحية.[16]

لا ينبغي تقليل الاتصال بالمرضى نظراً لوجود عدد أقل من الأدوية المضادة للذهان.

الجدول ١,٨ التحول إلى بالبيريدون بالميتات LAI لمدة شهر واحد

التحول من	الطريقة الموصى بها للتحول	تعليقات
لا يوجد علاج	أعط جرعتي البدء: ١٥٠ ملغ في العضلة الدالية في اليوم الأول و١٠٠ ملغ في العضلة الدالية في اليوم الثامن تبدأ جرعة المداومة بعد شهر واحد	توصي الشركة المصنعة بجرعة ٧٥ ملغ شهرياً للبالغين بشكل عام.[17] وهذا يعادل تقريباً ٣ ملغ/يوم من الريسبيريدون عن طريق الفم. (يرى الجدول ١,٧). في الممارسة العملية، الجرعة المشروطة هي ١٠٠ ملغ/شهر[18]

		ينبغي إجراء تعديلات جرعة المداومة شهريا. ومع ذلك، فإن التأثير الكامل وقد لا يكون تعديل الجرعة واضحاً لعدة أشهر[2]
بالبيريدون عن طريق الفم / ريسبيريدون	أعط جرعتي البدء متبوعة بجرعة المداومة (انظر الجدول ١,٧ ووصف الجرعة المكافئة)	بالبيريدون / ريسبيريدون عن طريق الفم أثناء البدء ليست ضرورية كذلك
مضادات الذهان عن طريق الفم	قلل جرعة مضادات الذهان الفموية على مدى ١-٢ أسابيع بعد الحقنة الأولى للبالبيريدون. أعط جرعتي البدء متبوعة بجرعة المداومة	
مخازن مضاد للذهان	ابدأ بالبيريدون (بجرعة المداومة) عندما يحين موعد الحقن التالي. ملحوظة: ليست هناك حاجة لجرعات البدء	بجرعات البالبيريدون بالميتات IM من جرعة FGA مخازن. توصي الشركة المصنعة بجرعة ٧٥ ملغ شهرياً للبالغين بشكل عام ولكن في الممارسة العملية يتم وصف ١٠٠ ملغ و١٥٠ ملغ في كثير من الأحيان.[18] إذا التحول من ريسبيريدون LAI انظر الجدول ١,٧ ووصف الجرعة المكافئة ينبغي إجراء تعديلات جرعة الصيانة شهريا. ومع ذلك، فإن التأثير الكامل وقد لا يكون تعديل الجرعة واضحاً لعدة أشهر[2]
الأدوية المضادة للذهان مع المستودع	ابدأ بالبيريدون (بجرعة المداومة) عندما يحين موعد الحقن التالي. ملحوظة: ليست هناك حاجة لجرعات البدء. قم بتقليل جرعة مضادات الذهان الفموية ١-٢ أسابيع بعد الحقنة الأولى للبالبيريدون	تهدف إلى علاج المريض باستخدام بالبيريدون بالميتات IM باعتباره المضاد الوحيد للذهان. يجب أن تخضع جرعة المداومة قدر الإمكان للجرعة الإجمالية الفموية ومضادات الذهان القابلة للحقن (انظر جدول تكافؤ الجرعة في هذا الفصل)

عند بدء استخدام بالبيريدون LAI كل ٣ أشهر، قم بإعطاء الجرعة الأولى بدلاً من الجرعة التالية المقررة من بالبيريدون LAI كل شهر (7 أيام). جرعة دواء بالبيريدون يجب أن يعتمد LAI لـ ٣ أشهر على الجرعة الشهرية السابقة من بالبيريدون LAI، انظر الجدول ١,٩. لا ينبغي أن تكون تعديلات الجرعة ضرورية ولكن يمكن إجراؤها على فترات كل ٣ أشهر بعد ذلك، ومع ذلك، فإن الاستجابة الكاملة للجرعة الجديدة قد لا تكون واضحة لعدة أشهر. تعتبر عملية العلاج مهمة لتجنب العلاج غير الكامل للتعليق. يتطلب ذلك هز المحقنة المعبأة مسبقاً بقوة مع الغطاء والمعصم المرتخي، في حركة عمودية لمدة ١٥ ثانية على الأقل لضمان توزيع المعلق بالتساوي.

الجدول ١,٩ جرعات الباليبريدون LAI كل ٣ أشهر	
جرعة بالبيريدون ٣ LAI شهريا	جرعة بالبيريدون LAI شهرية
١٧٥ ملغ	٥٠ ملغ
٢٦٣ ملغ	٧٥ ملغ
٣٥٠ ملغ	١٠٠ ملغ
٥٢٥ ملغ	١٥٠ ملغ

راجع معلومات الشركة المصنعة للحصول على المعلومات الكاملة حول الجرعات المنسية.

مراجع

1. Lopez A, et al. Role of paliperidone palmitate 3-monthly in the management of schizophrenia: insights from clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15:449–456.

2. Janssen-Cilag Ltd. Summary of Product Characteristics. Xeplion 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, and 150 mg prolonged-release suspension for injection. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31329.

3. Pappa S, et al. Partial compliance with long-acting paliperidone palmitate and impact on hospitalization: a 6-year mirror-image study. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10:2045125320924789.

4. Laing E, et al. Relapse and frequency of injection of monthly paliperidone palmitate-A retrospective case-control study. *Eur Psychiatry* 2021; 64:e11.

5. Russu A, et al. Maintenance dose conversion between oral risperidone and paliperidone palmitate 1 month: practical guidance based on pharmacokinetic simulations. *Int J Clin Pract* 2018; 72:e13089.

6. Janssen-Cilag Limited. Summary of product characteristics. risperdal 2mg film-coated tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/6858/smpc.

7. Janssen-Cilag Limited. Summary of product characteristics. Invega 3 mg prolonged-release tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/6816

8. McEvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:1978–1987.

9. Naber D, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 168:498–504.

10. Cuomo I, et al. Head-to-head comparison of 1-year aripiprazole long-acting injectable (LAI) versus paliperidone LAI in comorbid psychosis and substance use disorder: impact on clinical status, substance craving, and quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14:1645–1656.

11. Janssen-Cilag Limited. Summary of Product Characteristics. TREVICTA 175mg, 263mg, 350mg, 525mg prolonged release suspension for injection. 2021; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32050.

12. Lamb YN, et al. Paliperidone palmitate intramuscular 3-monthly formulation: a review in schizophrenia. *Drugs* 2016; 76:1559–1566.

13. Ravenstijn P, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: a phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol* 2016; 56:330–339.

14. Mathews M, et al. Clinical relevance of paliperidone palmitate 3-monthly in treating schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15:1365–1379.

15. Nash AI, et al. Predictors of achieving remission in schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate 3-month formulation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15:731–737.

16. Rise MB, et al. Patients' perspectives on three-monthly administration of antipsychotic treatment with paliperidone palmitate – a qualitative interview study. *Nord J Psychiatry* 2020: [Epub ahead of print].

17. Janssen Pharmaceutical Companies. Highlights of Prescribing Information. INVEGA SUSTENNA (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension, for intramuscular use. 2017; http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing information/INVEGA+SUSTENNA-pi.pdf

18. Taylor DM, et al. Paliperidone palmitate: factors predicting continuation with treatment at 2 years. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26:2011–2017.

حقنة ريسبيريدون طويلة المفعول

كان الريسبيريدون أول FGA يتم توفيره كمدخر أو تركيبة طويلة المفعول قابلة للحقن. يبدو أن الجرعات التي تتراوح من 25 إلى 50 ملغ كل أسبوعين فعالة مثل الجرعات الفموية التي تتراوح من 2 إلى 6 ملغ/ يوم. ويبدو أيضا أن الحقن طويل المفعول يمكن تحمله جيدا - أقل من 10% من المرضى تعرضوا لـ EPS، وأقل من 6% انسحب من تجربة طويلة الأمد بسبب آثاره الضارة.- يزيد الريسبيريدون الفموي من البرولاكتين، كما يفعل RLAI، ولكن يبدو أن مستوياته تنخفض إلى حد ما بعد تحويل الاستخدام من الريسبيريدون الفموي إلى الريسبيريدون العضلي. يقال أن معدلات اضطراب الحركة المتأخر منخفضة. لا توجد مقارنات مباشرة مع المستودعات القياسية باستخدام تصميمات عشوائية محكومة، ولكن تتوفر مقارنات من الدراسات الرصدية وكانت النتائج لهذه الدراسات مختلطة. تبين أن التحول من مستودعات FGA في المرضى المستقرين إلى RLAI أقل نجاحا من البقاء على مستودع FGA؛ في المقابل، كانت معدلات التوقف أقل مع RLAI بالمقارنة مع FGAs.

لا يزال هناك عدم تأكد بشأن العلاقة بين الجرعة والاستجابة لـ RLAI. تُظهر الدراسات التي تم فيها توزيع الأشخاص عشوائيا على جرعات ثابتة مختلفة من RLAI عدم وجود اختلافات في الاستجابة وفقا للجرعة.[11] اقترحت دراسة عشوائية ثابتة الجرعة استمرت لمدة عام نتائج أفضل عند تناول 50 ملغ كل أسبوعين مقارنة بـ 25 ملغ، على الرغم من عدم وجود فرق ملحوظ ذي أهمية إحصائية.12 تشير الدراسات الطبيعية إلى أن الجرعات الأعلى من 25 ملغ / أسبوعين تستخدم بشكل شائع. 13،14 أشارت إحدى الدراسات إلى أن الجرعات الأعلى كانت مرتبطة بنتائج أفضل. 15,16

يبدو أن مستويات البلازما التي توفرها جرعة 25 ملغ / أسبوعين مشابهة أو حتى أقل من المستويات التي يوفرها الريسبيريدون الفموي 2 ملغ / يوم. 17،18 وجدت إحدى الدراسات التي أجريت على عينات TDM أن 9.5% من عينات البلازما المأخوذة من أشخاص يتلقون ريسبيريدون LAI لا تحتوي على ريسبيريدون أو ريسبيريدون-9OH. 19 تكون نسبة الدوبامين D_2 القاتلة منخفضة (ربما تحت علاجية) لدى الأشخاص الذين يتلقون 25 ملغ / أسبوعين. 20،21 لذلك، على الرغم من أن دراسات الجرعة الثابتة لم تكشف عن مزايا واضحة للجرعات التي تزيد عن 25 ملغ / أسبوعين، إلا أن هناك مؤشرات أخرى تلقي بظلال من الشك على افتراض أن 25 ملغ / أسبوعين ستكون كافية لجميع المرضى أو حتى معظمهم. وفي حين أن هذه المعضلة لا تزال دون حل، فإن الحاجة إلى معايرة الجرعة بعناية تصبح ذات أهمية كبيرة. ربما يتم تحقيق ذلك بكفاءة أكبر من خلال تحديد الجرعة المطلوبة من الريسبيريدون الفموي وتحويل هذه الجرعة إلى جرعة الحقن المكافئة. أثبتت التجارب بوضوح أن التحول من 2 ملغ عن طريق الفم إلى 25 ملغ من الحقن و4 ملغ عن طريق الفم إلى 50 ملغ من الحقن عادة ما يكون ناجحا 2،22،23 (التبديل من 4 ملغ / يوم إلى 25 ملغ / أسبوعين يزيد من خطر النكس 24). لا يزال هناك سؤال حول الجرعة المكافئة لـ 6 ملغ عن طريق الفم: من الناحية النظرية، يجب تحويل المرضى إلى حقن 75 ملغ، لكن هذه الجرعة لم تظهر أي ميزة على الجرعات المنخفضة في التجارب السريرية وهي في أي حال أعلى من الجرعة القصوى المسموحة. ومع ذلك، فقد أفادت إحدى الدراسات الرصدية عن نتائج ناجحة في المرضى الذين عولجوا بجرعات تزيد عن 75 ملغ/ أسبوعين (المدى 75-200 ملغ) مع معدلات استمرار بنسبة 95٪ بعد 3 سنوات. 25 بالبيريدون بالميتات 150 ملغ في الشهر ما يعادل 6 ملغ من الريسبيريدون عن طريق الفم في اليوم. في الواقع، ولأسباب عديدة، قد يكون بالبيريدون بالميتات (9-هيدروكسيريسبيريدون) مفضلا على حقن الريسبيريدون (مثل ريسبردال كونستا): فهو يعمل بشكل حاد، ويمكن إعطاؤه شهريا، ولا يتطلب تخزينا باردا، وله مجال أوسع وأكثر فائدة للجرعة. (انظر القسم الخاص بالبيريدون LAI). يختلف حقن الريسبيريدون طويل المفعول بشكل مهم عن المدخرات الأخرى، ويجب ملاحظة ما يلي:

ALGRAWANY

- مدخر الريسبيريدون ليس شكلا مقدرا للدواء الأصلي. يحتوي على مادة الريسبيريدون مغلفة بالبوليمر لتكوين كريات مجهرية. يجب أن يتم تعليق هذه الكرات المجهرية بأساس مائي مباشرة قبل الاستخدام.
- يجب تخزين الحقنة في الثلاجة (ضع في اعتبارك الجوانب العملية لموظفي المجتمع).
- يكون متوفرا بجرعات 25 ملغ، 37.5 ملغ و50 ملغ. يجب استخدام العبوة كاملة (بسبب طبيعة المعلق). وهذا يعني أن هناك مرونة محدودة في الجرعات.
- جرعة الاختبار ليست مطلوبة أو معقولة. (اختبار التحمل باستخدام الريسبيريدون عن طريق الفم أمر مرغوب فيه ولكنه ليس عمليا دائما).
- يستغرق الحقن الأول من 3 إلى 4 أسابيع لإنتاج مستويات البلازما العلاجية. يجب الحفاظ على المرضى بجرعة كاملة من مضادات الذهان السابقة لمدة 3 أسابيع على الأقل بعد إعطاء حقنة الريسبيريدون الأولى. أحيانا تكون التغطية بمضادات الذهان الفموية مطلوبة لمدة أطول (6-8 أسابيع). إذا لم يكن المريض يتلقى بالفعل مضادات الذهان الفموية، ينبغي وصف الريسبيريدون الفموي. (انظر الجدول 1.10 للحصول على المشورة عند التبديل من المدخرات.) المرضى الذين يرفضون العلاج الفموي ويعانون من مرض حاد لا ينبغي إعطاء RLAI لهم بسبب التأخير الطويل في إطلاق الدواء.
- يجب إعطاء مدخر الريسبيريدون كل أسبوعين. لا يسمح ترخيص المنتج بفترات زمنية أطول بين الجرعات. هناك القليل من المرونة للتفاوض مع المرضى حول تكرار الإعطاء، على الرغم من أن الحقن الشهرية قد تكون فعالة
- الطريقة الأكثر فعالية للتنبؤ بالاستجابة لـ RLAI هي تحديد الجرعة والاستجابة باستخدام الريسبيريدون الفموي.
- لا تعتبر حقن الريسبيريدون مناسبة للمرضى الذين يعانون من مرض الفصام المقاوم للعلاج، على الرغم من وجود دراسات تظهر آثارا إيجابية. 27,28

للحصول على إرشادات حول التحويل إلى حقن الريسبيريدون طويل المفعول، انظر الجدول 1.10.

الجدول 1.10 التبديل لإعطاء الريسبيريدون عن طريق الحقن العضلي

التبديل من	الطريقة الموصى بإعتباعها للتبديل	التعليقات
لا علاج (مريض جديد أو لا يعاني من شكاية مؤخرا	ابدأ بتناول الريسبيريدون عن طريق الفم بجرعة 2 ملغ / يوم وقم بمعايرة الجرعة الفعالة. إذا احتمل الدواء، توصف جرعة مكافئة من RLAI استمر في تناول الريسبيريدون عن طريق الفم لمدة 3 أسابيع على الأقل ثم قم بالانقاص التدريجي لمدة 1-2 أسابيع. كن مستعدًا لمواصلة استخدام الريسبيريدون عن طريق الفم لفترة أطول	استخدم الريسبيريدون عن طريق الفم قبل إعطاء الحقن لضمان التحمل الجيد أولئك الذين استقروا على 2 ملغ / يوم يبدأون بـ 25 ملغ / أسبوعين أولئك الذين يتناولون جرعات أعلى، يبدأون بجرعة 37.5 ملجم / أسبوعين ويكونون مستعدين لاستخدام 50 ملجم / أسبوعين (قد تختلف نصيحة الشركة المصنعة عن هذه التوجيهات. تعتمد إرشاداتنا على العديد من الدراسات حول النتائج المتعلقة بالجرعة وعلى مستويات البلازما المقارنة)
الريسبيريدون الفموي	وصف جرعة مكافئة من الـRLAI	أنظر أعلاه
مضادات الذهان الفموية (غير الريسبيريدون)	إما: a. قم بالتبديل إلى الريسبيريدون عن طريق الفم ثم عاير الجرعة الفعالة. إذا تم تحمله، توصف جرعة مكافئة من RLAI استمر في تناول الريسبيريدون عن طريق الفم لمدة 3 أسابيع على الأقل ثم قم بالانقاص التدريجي لمدة 1-2 أسابيع. كن مستعدًا لمواصلة استخدام الريسبيريدون عن طريق	من الصعب تقييم الجرعة عند أولئك الذين يتحولون من مضادات الذهان الأخرى. بشكل عام، يجب تحويل أولئك الذين يتناولون جرعات منخفضة عن طريق الفم إلى 25 ملغ / أسبوعين "منخفض" في هذا السياق يعني الوصول إلى الطرف الأدنى من نطاق الجرعة المرخصة أو حول الحد الأدنى للجرعة المعروفة بأنها

	الفم لفترة أطول أو: b. أعطِ RLAI ثم توقف ببطء عن تناول مضادات الذهان عن طريق الفم بعد 3-4 أسابيع. كن مستعدًا لمواصلة تناول مضادات الذهان عن طريق الفم لفترة أطول	فعالة يجب أن يتلقى الأشخاص الذين يتناولون جرعات فموية أعلى 37.5 ملغ أو 50 ملغ كل أسبوعين. قد تشير الحاجة المستمرة لمضادات الذهان عن طريق الفم بعد 3-4 أسابيع إلى الحاجة إلى جرعات أعلى من RLAI
مضادات الذهان المدخرة	امنح RLAI قبل أسبوع من آخر مستودع حقن	من الصعب التنبؤ بجرعة RLAI. بالنسبة لأولئك الذين يتناولون جرعات منخفضة (انظر أعلاه) يبدأون بـ 25 ملجم / أسبوعين ثم يعدلون حسب الضرورة ابدأ بجرعة RLAI عند 37.5 ملغ/ أسبوعين في أولئك الذين حافظوا مسبقًا على جرعات في النطاق المتوسط أو العلوي من الجرعات المرخصة. كن مستعدًا لزيادة الجرعة إلى 50 ملغ/ أسبوعين
مضادات الذهان متعددة الأدوية	امنح RLAI قبل أسبوع من آخر مستودع حقن تناول مضادات الذهان الفموية ببطء بعد مرور 3-4 أسابيع. كن مستعدا لتناول مضادات الذهان الفموية لفترة أطول.	تهدف إلى علاج المريض مع RLAI باعتباره المضاد الوحيد للذهان. كما كان من قبل، يجب تحديد جرعة RLAI، قدر الإمكان، من خلال الجرعة الإجمالية لمضادات الذهان عن طريق الفم والحقن.

المراجع

1. Chue P, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; **15**:111–117.
2. Fleischhacker WW, et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first longacting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:1250–1257.
3. Kleinberg DL, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; **19**:57–61.
4. Fu DJ, et al. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: a tolerability and efficacy comparison. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; **29**:45–55.
5. Bai YM, et al. A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 12-week randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2006; **39**:135–141.
6. Bai YM, et al. Pharmacokinetics study for hyperprolactinemia among schizophrenics switched from risperidone to risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol* 2007; **27**:306–308.
7. Peng PW, et al. The disparity of pharmacokinetics and prolactin study for risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:726–727.
8. Gharabawi GM, et al. An assessment of emergent tardive dyskinesia and existing dyskinesia in patients receiving long-acting, injectable risperidone: results from a long-term study. *Schizophr Res* 2005; **77**:129–139.
9. Covell NH, et al. Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**:669–675.
10. Suzuki H, et al. Comparison of treatment retention between risperidone long-acting injection and first-generation long-acting injections in patients with schizophrenia for 5 years. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:405–406.
11. Kane JM, et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; **160**:1125–1132.
12. Simpson GM, et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**:1194–1203.

ALGRAWANY

13. Turner M, et al. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; **19**:241–249.
14. Taylor DM, et al. Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6-month follow-up of 100 patients. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:1076–1083.
15. Taylor DM, et al. Prospective 6-month follow-up of patients prescribed risperidone long-acting injection: factors predicting favourable outcome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; **9**:685–694.
16. Taylor DM, et al. Risperidone long-acting injection: a prospective 3-year analysis of its use in clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:196–200.
17. Nesvag R, et al. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. *Acta Psychiatr Scand* 2006; **114**:21–26.
18. Castberg I, et al. Serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after administration of the long-acting injectable form of risperidone: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 2005; **27**:103–106.
19. Bowskill SV, et al. Risperidone and total 9-hydroxyrisperidone in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002–2010. *Ther Drug Monit* 2012; **34**:349–355.
20. Gefvert O, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta™) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; **8**:27–36.
21. Remington G, et al. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:396–401.
22. Lasser RA, et al. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; **8**:427–438.
23. Lauriello J, et al. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; **72**:249–258.
24. Bai YM, et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1218–1225.
25. Fernandez-Miranda JJ, et al. Effectiveness, good tolerability, and high compliance of doses of risperidone long-acting injectable higher than 75 mg in people with severe schizophrenia: a 3-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:630–634.
26. Uchida H, et al. Monthly administration of long-acting injectable risperidone and striatal dopamine D2 receptor occupancy for the management of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:1281–1286.
27. Meltzer HY, et al. A six month randomized controlled trial of long acting injectable risperidone 50 and 100mg in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; **154**:14–22.
28. Kimura H, et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacology* 2016; **30**:795–802.

ريسبيريدون حقنة طويلة المفعول تحت الجلد

RBP-7000 أو Perseris هو دواء LAI شهري يتم حقنه تحت الجلد ويتوفر في أشكال جرعات 90 ملغ و120 ملغ. الجرعة الأدنى تعادل 3 ملغ من الريسبيريدون عن الفموي يوميا والجرعة الأعلى 4 ملغ يوميا.
يكون الحقن فعالا للغاية في كلتا الجرعتين المرخصتين، دون الحاجة إلى معالجة مسبقة عن طريق الفم أو مكملات عن طريق الفم. 2.3 كانت جرعة 120 ملغ أكثر فعالية عدديا من 90 ملغ في جميع النقاط الزمنية. على المدى الطويل، تكون الجرعات الشهرية البالغة 120 ملغ فعالة في الحفاظ على درجات مقياس الأعراض أو تحسينها. يتمتع بمزايا نظرية واضحة مقارنة بـ Risperdal Consta، كونه نشطا بسرعة، ولا يتطلب مكملات فموية، وكحقن تحت الجلد، يكون أكثر قبولا للمرضى الذين لديهم خطر منخفض للحقن المؤلم. أحد العيوب هو أن إجراء الحقن له عدة خطوات، كما أن تعقيد التحضير والحقن تحت الجلد أمران جديدان على الطب النفسي. أحد المساوئ المحتملة الأخرى أنه من الممكن عدم إعطاء الجرعة المكافئة لأكثر من 4 ملغ باليوم، الحقيقة التي تحد من الجدوى السريرية (فيما يتعلق بـ C max Cmin وCave 3ملغ/يوم = 90ملغ/28 يوما؛ و4ملغ/يوم = 120ملغ/28 يوما[11]8). ومع ذلك، فإن إشغال مستقبلات الدوبامين يتوافق بشكل عام مع الفعالية السريرية: في الحالة المستقرة، يعطي 90 ملغ إشغالا يتراوح بين 40-80% تقريبا؛ 120 ملغ، 60-85%.

الجرعات المكافئة المقدرة (ملغ)

الريسبيريدون الفموي (يومي)	ريسبيريدون ثابت (أسبوعين)	باليبيريدون بالميات (شهري)	RBP-7000 (شهري)
2	25	50	غير متوفر
3	37.5	75	90
4	50	100	120
6	غير متوفر	150	غير متوفر

*لافونت وآخرون يقترحون أن 90 ملغ مكافئة لـ25 ملغ/أسبوعين.

المراجع

1. US Food and Drug Administration. Cross-discipline team leader review. RBP-7000 (risperidone-ATRIGEL) 2018; https://www.accessdata. fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210655Orig1s000SumR.pdf.
2. Nasser AF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of RBP-7000 once-monthly risperidone for the treatment of acute schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 study. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:130–140.
3. Le Moigne A, et al. Reanalysis of a phase 3 trial of a monthly extended-release risperidone injection for the treatment of acute schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2021; **41**:76–77.
4. Andorn A, et al. Monthly extended-release risperidone (RBP-7000) in the treatment of schizophrenia: results from the phase 3 program. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:428–433.
5. Tchobaniouk LV, et al. Once-monthly subcutaneously administered risperidone in the treatment of schizophrenia: patient considerations. *Patient Prefer Adherence* 2019; **13**:2233–2241.
6. Citrome L. Sustained-release risperidone via subcutaneous injection: a systematic review of RBP-7000 (PERSERIS(™)) for the treatment of schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2018; **12**:130–141.
7. Clark I, et al. Newer formulations of risperidone: role in the management of psychotic disorders. *CNS Drugs* 2020; **34**:841–852.
8. US Food and Drug Administration. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Perseris 2018; https://www.accessdata.fda.gov/ drugsatfda_docs/nda/2018/210655Orig1s000ClinPharmR.pdf.
9. Laffont CM, et al. Population pharmacokinetics and prediction of dopamine D2 receptor occupancy after multiple doses of RBP-7000, a new sustained-release formulation of risperidone, in schizophrenia patients on stable oral risperidone treatment. *Clin Pharmacokinet* 2014; **53**:533–543.
10. Karas A, et al. Perseris(TM): a new and long-acting, atypical antipsychotic drug-delivery system. *P & T* 2019; **44**:460–466.
11. Laffont CM, et al. Population pharmacokinetic modeling and simulation to guide dose selection for RBP-7000, a new sustained-release formulation of risperidone. *J Clin Pharmacol* 2015; **55**:93–103.

التحضيرات الدوائية المضادة للذهان القابلة للحقن طويل المفعول الجديدة

يقدم الجدول التالي تفاصيل موجزة عن بعض التراكيب الدوائية المضادة للذهان القابلة للحقن طويل المفعول الجديدة

الدواء	الاسم التجاري	التركيب	مدة الجرعات	موضع (مواضع) التطبيق	معلومات الجرعة	يتطلب الخلط المسبق	العلاج السابق بالشكل فموي مطلوب	العلاج السابق بالشكل الفموي مفضل	الحالة التنظيمية	معلومات إضافية
أريبيرازول ممدد قابل للحقن	Aristada Intio	تشتت اللورات النانوية تكنولوجيا LinkRx	جرعة واحدة	حقن عضلي في العضلة الدالية أو الألوية	675 ملغ (تشتت عضلي = 459 ملغ أريبيرازول)	لا	نعم – لكن انزر المعلومات الإضافية	نعم	موافقة FDA 2018	تم تصميم Aristada initio، مع جرعة واحدة 30 ملغ من أريبيبرازول عن طريق الفم، ليتم إعطاؤهما فقط لبدء العلاج باستخدام Aristada (انظر قسم Aripiprazole LAI في الفصل 1) ويجب عدم استخدامه للجرعات المتكررة
بالبيريدون بالميتات وصفة 6 أشهر	لا يوجد	معلق بلورات مجهرية	6 بالشهر	حقن عضلي	700 ملغ/ 1000 ملغ	لا	لا	لا – سيكون المرضى قد تلقوا مسبقا بالبيريدون طويل المفعول	دراسة جارية من المرحلة الثالثة	مصممة لمرضى استقروا على PP1M أو PP3M8
ريسبيريدون للحقن تحت الجلد (RBP-7000)	Perseris	معلق، بوليمير مشترك تكنولوجيا ATRIGEL	1 بالشهر	حقن تحت جلد البطن فقط	90 ملغ / 120 ملغ	نعم	لا	نعم	موافقة FDA 2018	لا يتطلب جرعات تحميل أو مكملات عن فموية. يجب أن يكون التحمل المسبق مع ريسبيريدون عن طريق الفم محددا

الدواء	الاسم التجاري	التركيب	مدة الجرعات	موضع (مواضع) التطبيق	معلومات الجرعة	يتطلب الخلط المسبق	العلاج السابق بالشكل فموي مطلوب	العلاج السابق بالشكل الفموي مفضل	الحالة التنظيمية	معلومات إضافية
ريسبيريدون ممدد مطلق للحقن تحت الجلد (TV-46000)	لا يوجد	معلق	1 أو 2 بالشهر	حقن تحت الجلد	نظام جرعتين (TV-46000-A و TV-46000-B) يجري تجريبه	لا	لا	نعم	دراسة جارية من المرحلة الثالثة	بانتظار نتائج الدراسة في المرحلة الثالثة عام 2020
ريسبيريدون	ريسبيريدون ISM أو Doria	معلق	1 بالشهر	حقن عضلي في العضلة الدالية أو الألوية	75 ملغ/ 100 ملغ	نعم	لا	نعم	دراسة جارية من المرحلة الثالثة بانتظار موافقة EMA 2020	لا يتطلب جرعات تحميل أو مكملات فموية خلال تجربة الريسبيريدون المفوي لثلاث أيام (2 ملغ/يوم) للتأكد من فرط الحساسية لدى المرضى الذين يتلقون الريسبيريدون

*تم اختبار LAI فقط بوجود العلاج المسبق /اللاحق بمعالجة عن طريق الفم

** أفضل الممارسات من أجل إثبات الفعالية والتحمل

ALGRAWANY

المراجع

1. Krogmann A, et al. Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr* 2019; **24**:38–69.
2. Alkermes Inc. ARISTADA INITIO™ (aripiprazole lauroxil) extended-release injectable suspension [product monograph]. 2020; https://www.aristadacaresupport.com/downloadables/ARISTADA-INITIO-ARISTADA-Payer-Hospital-Monograph.pdf.
3. Correll CU, et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: an overview. *CNS Drugs* 2021; **35**:39–59.
4. Pharmaceutical Technology. Alkermes' Aristata Initio approved by FDA for schizophrenia. 2018; https://www.pharmaceutical-technology.com/news/aristada-initio-fda-approval-schizophrenia/:~:text=Alkermes %20Aristada%20Initio%20approved%20by%20FDA%20for%20 schizophrenia.,Aristada%20as%20a%20treatment%20for%20adults%20with%20schizophrenia.
5. U.S. Food & Drug Administration. Drug Approval Package: Aripiprazole lauroxil Nanocrystal Dispersion (AL-NCD). 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209830Orig1s000TOC.cfm.
6. Janssen Research & Development LLC. A study of paliperidone palmitate 6-month formulation. 2020; https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/160465/schizophrenia-study-paliperidone-palmitate-6-month.
7. ClinicalTrial.gov. A study of paliperidone palmitate 6-month formulation. 2020; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04072575.
8. PRNewswire Press release. Janssen submits paliperidone palmitate 6-month (pp6m) supplemental new drug application to U.S. FDA for treatment of schizophrenia in adults. 2020; https://news.yahoo.com/janssen-submits-paliperidone palmitate-6-120000670.html?guccounter =1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuYmluZy5jb20vc2VhcmNoP3E9UGFsaXBlcmlkb25lK1BhbG1pdGF0ZSs2LU1vbnRoK0Zvcm11bGF0aW9uJnNyYz1JRS1TZWFyY2hCb3gmRk9STT1JRU5BRTI&guce_referrer_sig=AQAAAEjhHe6O8HxGLi1o0izgasDe15netPJG3I-MUedGGRDHFMtzWa9biyFopIhgzAbCx2sgWOaiFOxF2PLimzGos4vvuSfNDmbS77QWazTi8BXUH9RqzjgWHJsueeTuPPfHq9OmxpAu-XiwbXTNe1WLVjbFmC7G39qbGtMKyLPH2UDD.
9. Indivior UK Limited. Highlights of prescribing information. Perseris (risperidone) for extended-release injectable suspension for subcutaneous use. 2019; http://www.indivior.com/wp-content/uploads/2018/07/FDA-Label-revised.pdf.
10. Tchobaniouk LV, et al. Once-monthly subcutaneously administered risperidone in the treatment of schizophrenia: patient considerations. *Patient Prefer Adherence* 2019; **13**:2233–2241.
11. Indivior. FDA approves PERSERIS (risperidone) for extended-release injectable suspension for the treatment of schizophrenia in adults. 2018; http://indivior.com/wp-content/uploads/2018/07/PERSERIS-Press-Release-FINAL.pdf.
12. Medincell. Building a global pharma leader; through long-acting injectables. January 2019; https://invest.medincell.com/wp-content/ uploads/2019/02/19-01-04-JPMprezvdef.pdf.
13. ClinicalTrial.gov. A study to evaluate the safety, tolerability, and effect of risperidone extended-release injectable suspension (TV-46000) for subcutaneous use as maintenance treatment in adult and adolescent patients with schizophrenia. 2020; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT03893825.
14. Carabias L, et al. A phase II study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of risperidone ISM multiple intramuscular injections once every 4 weeks in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; **33**:79–87.
15. ClinicalTrial.gov. Study to evaluate the efficacy and safety of risperidone ISMR in patients with acute schizophrenia: open label extension (PRISMA-3_OLE). 2020; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03870880?term=risperidone+ISM&draw=2&rank=1.
16. Llaudo J, et al. Phase I, open-label, randomized, parallel study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of one intramuscular injection of risperidone ISM at different dose strengths in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (PRISMA-1). *Int ClinPsychopharmacol* 2016; **31**:323–331.
17. Rovi. ROVI announces the commencement of the assessment process to obtain marketing authorisation for DoriaR in the European Union. 2020; https://www.rovi.es/sites/default/files/Doria%20validation_Press%20release_0.pdf.
18. Correll CU, et al. Efficacy and safety of once-monthly risperidone ISM(R) in schizophrenic patients with an acute exacerbation. *NPJ Schizophr* 2020; **6**:37.

المزيد من القراءة

Correll CU, et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: an overview. *CNS Drugs* 2021; **35**:39–59.

بنفلوريدول أسبوعيا

بنفلوريدول هو ثنائي فينيل بوتيل بيبريدين FGA، والذي لا يزال متاحا في بعض البلدان مثل الهند ويمكن استيراده إلى بلدان أخرى. وهو مشابه في الفعالية والتحمل لـ FGAs الأخرى.[1]
يعد البنفلوريدول غير معتاد حيث يتمتع بنصف عمر طويل جدا في البلازما - 60 ساعة على الأقل.2 بعد تناوله عن طريق الفم، يتم الوصول إلى ذروة مستواه خلال 12 ساعة ولا يزال من الممكن اكتشاف الدواء بعد 168 ساعة من جرعة فموية واحدة. يبدو أن مدة تأثيره الطويلة هي نتيجة للتوزيع السريع في الأنسجة الدهنية، التي تعمل كمستودع للأدوية. تسمح هذه الخاصية باستخدام البنفلوريدول كعلاج فموي مرة واحدة أسبوعيا للأخذ تحت الإشراف - وهو بديل لمضادات الذهان طويلة المفعول القابلة للحقن.
قامت العديد من التجارب بتجربة استخدام بنفلوريدول عن طريق الفم مرة واحدة أسبوعيا، عادة بجرعات تتراوح من 5 ملغ إلى 160 ملغ في الأسبوع. عندما يتم إعطاؤه بهذه الطريقة يكون على الأقل بنفس فعالية مستودع FGAs ويتم تحمله بشكل أفضل بشكل عام. على الرغم من أن العلاقات بين الجرعة والاستجابة لا تزال غير واضحة، فإن جرعة أسبوعية قدرها 30 ملغ فعالة بشكل كافٍ وتم استخدام جرعة قدرها 120 ملغ في اليوم (أي ما مجموعه 840 ملغ في الأسبوع) في تجربة واحدة على الأقل.
تشمل التأثيرات الضائرة EPS الحاد، وزيادة البرولاكتين واضطراب الحركة المتأخر، كما هو متوقع. عادة لا يكون مسكنا. مثل البيموزيد (ثنائي فينيل بوتيل بيبريدين آخر)، يبدو أن البنفلوريدول يطيل فترة QT.
البنفلوريدول هو عامل سام للخلايا والذي قد يكون له خصائص مضادة للسرطان.

ملخص

- يمكن إعطاء بنفلوريدول عن طريق الفم مرة واحدة في الأسبوع.
- يعتبر تناول الدواء أسبوعيا تحت الإشراف فعالا على الأقل مثل الحقن طويلة المفعول.
- الجرعة المعتادة هي 20-40 ملغ في الأسبوع.
- التأثيرات الضارة هي تلك الشائعة في FGAs وتشمل إطالة فترة QT.
- التخدير يكون في حده الأدنى.

في الممارسة العملية، يبدأ العلاج بالبنفلوريدول عادة بجرعة 20 ملغ، ويتم زيادة هذه الجرعة إلى حد أقصى قدره 40 ملغ بعد التقييم. يتم الوصول إلى مستويات الحالة المستقرة بشكل فعال بعد 2-3 أسابيع. تشمل المراقبة إجراء فحوصات في وظائف الكلى والكبد، والتغيرات في المقايسات الاستقلابية القلبية مثل الدهون، وغلوكوز الدم، ومخطط صدى القلب، وفحص التأثيرات الضارة العامة.

المراجع

1. Soares BG, et al. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002923.
2. Janssen PA, et al. The pharmacology of penfluridol (R 16341) a new potent and orally long-acting neuroleptic drug. *Eur J Pharmacol* 1970; **11**:139–154.
3. Cooper SF, et al. Penfluridol steady-state kinetics in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1975; **18**:325–329.
4. Migdalof BH, et al. Penfluridol: a neuroleptic drug designed for long duration of action. *Drug Metab Rev* 1979; **9**:281–299.
5. Iqbal MJ, et al. A long term comparative trial of penfluridol and fluphenazine decanoate in schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1978; **39**:375–379.
6. Quitkin F, et al. Long-acting oral vs injectable antipsychotic drugs in schizophrenics: a one-year double-blind comparison in multiple episode schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1978; **35**:889–892.
7. Van Praag HM, et al. Controlled trial of penfluridol in acute psychosis. *Br Med J* 1971; **4**:710–713.
8. Shopsin B, et al. Penfluridol: an open phase III study in acute newly admitted hospitalized schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1977; **55**:157–164.
9. Bhattacharyya R, et al. Resurgence of penfluridol: merits and demerits. *East J Psychiatry* 2015; **18**:23–29.
10. Ashraf-Uz-Zaman M, et al. Analogs of penfluridol as chemotherapeutic agents with reduced central nervous system activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2018; **28**:3652–3657.

ALGRA WANY

العلاج بالصدمات الكهربائية والذهان

تشير الأدلة المستمدة من التجارب المعشاة ذات الشواهد المحتملة والدراسات بأثر رجعي إلى أن زيادة العلاج بالصدمات الكهربائية للأدوية المضادة للذهان يمكن أن يكون له تأثير مفيد على الأعراض الإيجابية المستمرة في مرض الفصام، بما في ذلك الفصام المقاوم للأدوية. ومع ذلك، هناك نقص نسبي في البيانات على المدى الطويل الفعالية والفعالية، والعجز المعرفي، ونوعية الحياة.
قامت مراجعة المنهجية في كوكرين بتقييم التجارب السريرية المعشاة ذات الشواهد التي قارنت العلاج بالصدمات الكهربائية مع العلاج الوهمي، والعلاج بالصدمات الكهربائية الوهمية، والتداخلات غير الدوائية، والأدوية المضادة للذهان للمرضى الذين يعانون من الفصام، والاضطراب الفصامي العاطفي أو الاضطراب العقلي المزمن. عندما تمت مقارنة العلاج بالصدمات الكهربائية مع الدواء الوهمي أو العلاج بالصدمات الكهربائية الوهمية، تحسن عدد أكبر من الأشخاص في مجموعة العلاج بالصدمات الكهربائية الحقيقية، وكان هناك اقتراح بأن العلاج بالصدمات الكهربائية الحقيقي أدى إلى انتكاس أقل على المدى القصير وزيادة احتمال الخروج من المستشفى. خلصت المراجعة إلى أن العلاج بالصدمات الكهربائية مع الاستمرار في تناول الأدوية المضادة للذهان يعد خيارا علاجيا صالحا لمرض الفصام، خاصة عندما يكون التحسن السريع وتخفيف الأعراض مرغوبا فيه، وحيث يظهر المرض استجابة محدودة فقط للأدوية وحدها.
قارنت دراسة طبيعية ذات صورة عكسية (2002-2011) بين 2074 شخصا مصابا بالفصام ويتناولون أدوية مضادة للذهان، والذين تلقوا العلاج بالصدمات الكهربائية، في حين وصف لكل من المرضى الداخليون مع المرضى في مجموعة الشاهد أدوية مضادة للذهان بشكل مستمر. انخفض معدل البقاء في المشفى النفسي على مدى فترة ما بعد العلاج لمدة عام واحد في أولئك الذين عولجوا بالصدمات الكهربائية، ولكن ليس في المرضى في مجموعة الشاهد. وكانت فعالية العلاج بالصدمات الكهربائية أكثر وضوحا بين أولئك الذين عولجوا بالكلوزابين أو بجرعة متوسطة إلى عالية من مضادات الذهان.

علاج الفصام المقاوم

فوائد ومضار إضافة العلاج بالصدمات الكهربائية إلى الرعاية القياسية للأشخاص الذين يعانون من الفصام المقاوم للعلاج (TRS) في تم تقييمها في مراجعة كوكرين المنهجية. تمكن الباحثون من التوصل إلى استنتاج محدود مفاده أن أدلة التجارب المعشاة ذات الشواهد ذات الجودة المعتدلة والتي كانت متاحة تشير إلى تأثير إيجابي للعلاج بالصدمات الكهربائية على الاستجابة السريرية متوسطة المدى. ولوحظ أن الأدلة على الجودة الأفضل مطلوبة قبل التوصل إلى استنتاج أقوى.

ركزت العديد من الدراسات على زيادة العلاج بالصدمات الكهربائية للأدوية المضادة للذهان لـ TRS. على سبيل المثال، في عينة صغيرة نسبيا من المرضى الذين يعانون من TRS الذين يتميزون بـ "الأعراض السلبية السائدة"، أنتج تعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية لمجموعة متنوعة من الأدوية المضادة للذهان انخفاض كبير في شدة الأعراض. التحليل التلوي للتجارب المعشاة ذات الشواهد في TRS التي فحصت فعالية مزيج من العلاج بالصدمات الكهربائية والأدوية المضادة للذهان (غير كلوزابين) مقابل نفس الدواء المضاد للذهان مثل العلاج الأحادي وجد أن المزيج أثبت تفوقه من حيث تحسين الأعراض، الاستجابة المحددة بالدراسة ومعدل التهدئة.

قد يكون تعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية للكلوزابين فعال على الأقل مثل تعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية للأدوية المضادة للذهان الأخرى، إن لم يكن أكثر من ذلك. في دراسة بأثر رجعي لتقييم فعالية وسلامة مزيج كلوزابين والعلاج بالصدمات الكهربائية في عينة من المرضى الذين يعانون من TRS، كان ما يقرب من الثلثين قد استجابوا على هذا العلاج (تم تعريف الاستجابة على أنها انخفاض بنسبة 30٪ أو أكثر في مجموع نقاط PANSS الكلي). كشفت بيانات المتابعة على عينة فرعية من هؤلاء المرضى، على مدى متوسط 30 شهرا، أن الغالبية حافظوا على التحسن في الأعراض لديهم أو تحسنوا أكثر. أفادت دراسة استرجاعية صغيرة أخرى لتعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية للكلوزابين عن استجابة حادة (تم تعريفها على أنها تحسن

مصنف على مقياس تحسين الانطباع العالمي السريري) في حوالي ثلاثة أرباع عينة المرضى، وبقي ثلاثة أرباع المستجيبين خارج المستشفى خلال فترة متابعة مدتها عام واحد.

في دراسة عشوائية وحيدة التعمية، استمر المرضى الذين يعانون من الفصام المقاوم للكلوزابين في علاجهم بالكلوزابين فقط أو تم تعزيزه بدورة علاج بالصدمات الكهربائية الثنائية. بعد ثمانية أسابيع، تم استيفاء معيار الاستجابة المحدد مسبقا (والذي تضمن انخفاضا بنسبة 40% أو أكثر في المقياس الفرعي للأعراض الذهانية في مقياس التقييم النفسي الموجز) من قبل نصف المرضى الذين يتلقون كلوزابين بالإضافة إلى العلاج بالصدمات الكهربائية، ولكن لم يتم يستوفي أحد من مرضى المجموعة التي تتناول الكلوزابين وحده هذه المعايير. عندما انتقل غير المستجيبين من مجموعة الكلوزابين وحده إلى تجربة مفتوحة مدتها 8 أسابيع للعلاج بالصدمات الكهربائية، استوفى نصفهم تقريبا معيار الاستجابة.

وجدت مراجعة منهجية وتحليل تلوي يبحث على وجه التحديد في تعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية لعلاج كلوزابين ندرة الدراسات الخاضعة للرقابة، على الرغم من أن المؤلفين أقروا بالتحديات المنهجية لمثل هذه التحقيقات. وخلصوا إلى أن العلاج بالصدمات الكهربائية قد يكون استراتيجية فعالة لتعزيز مرض انفصام الشخصية الذي فشل في الاستجابة للعلاج الأحادي بالكلوزابين، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد مكان مثل هذه الاستراتيجية في أي خوارزمية علاج لـTRS. أشار التحليل التلوي اللاحق للتجارب المعشاة ذات الشواهد التي تتناول تعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية لمرض انفصام الشخصية المقاوم للكلوزابين إلى عدم وجود دراسات استخدمت العلاج بالصدمات الكهربائية الوهمية كعنصر تحكم ولكنه توصل إلى استنتاج مفاده أن استراتيجية العلاج هذه كانت فعالة وآمنة نسبيا.

الآثار السلبية

على الرغم من أن تعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية للاستمرار في تناول الأدوية المضادة للذهان يبدو أنه جيد التحمل بشكل عام، فقد تم الإبلاغ عن تأثيرات ضائرة مثل فقدان الذاكرة العابر الرجعي وفقدان الذاكرة التقدمي والصداع والغثيان في أقلية من الحالات، وهناك تقارير عن زيادة في ضغط الدم بعد العلاج بالصدمات الكهربائية والنوبات المطولة. هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أن الآثار الجانبية المعرفية قد تكون خفيفة وعابرة بشكل عام.

ملخص

باختصار، تدعم الأدلة تعزيز العلاج بالصدمات الكهربائية للعلاج الدوائي، وخاصة الكلوزابين، كاستراتيجية تعزيز محتملة وفعالة وآمنة نسبيا لدى مرضى TRS، على الرغم من أن هناك حاجة إلى مزيد من التجارب ذات الشواهد الجيدة لإنشاء توازن بين الفوائد والمخاطر لمثل هذه الاستراتيجية العلاجية على المدى القصير والطويل.

ALGRAWANY

المراجع

1. Grover S, et al. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: a retrospective study. *Psychiatry 0Res* 2017; **249**:349–353.
2. Petrides G, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Focus* 2019; **17**:76–82.
3. Zheng W, et al. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; **11**:e0156510.
4. Kim HS, et al. Effectiveness of electroconvulsive therapy augmentation on clozapine-resistant schizophrenia. *Psychiatry Investig* 2017; **14**:58–62.
5. Vuksan Ćusa B, et al. The effects of electroconvulsive therapy augmentation of antipsychotic treatment on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Ect* 2018; **34**:31–34.
6. Sinclair DJM, et al. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019; **45**:730–732.
7. Grover S, et al. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr* 2019; **31**:115–127.
8. Tharyan P, et al. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Cd000076.
9. Lin HT, et al. Impacts of electroconvulsive therapy on 1-year outcomes in patients with schizophrenia: a controlled, population-based mirrorimage study. *Schizophr Bull* 2018; **44**:798–806.
10. Masoudzadeh A, et al. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci* 2007; **10**:4287–4290.
11. Kaster TS, et al. Clinical effectiveness and cognitive impact of electroconvulsive therapy for schizophrenia: a large retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:e383–e389.
12. Pawełczyk T, et al. Augmentation of antipsychotics with electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia patients with dominant negative symptoms: a pilot study of effectiveness. *Neuropsychobiology* 2014; **70**:158–164.
13. Ahmed S, et al. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (both clozapine and non-clozapine) in treatment resistant schizophrenia: a comparative meta-analysis. *Heliyon* 2017; **3**:e00429.
14. Kay SR, et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; **13**:261–276.
15. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs 1976.
16. Lally J, et al. Augmentation of clozapine with ECT: a retrospective case analysis. *Acta Neuropsychiatr* 2021; **33**:31–36.
17. Overall JE, et al. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962; **10**:812.
18. Lally J, et al. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *Schizophr Res* 2016; **171**:215–224.
19. Wang G, et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2018; **105**:23–32.
20. Zheng W, et al. Memory impairment following electroconvulsive therapy in Chinese patients with schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Perspect Psychiatr Care* 2018; **54**:107–114.
21. Sanghani SN, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry* 2018; **31**:213–222.
22. Zervas IM, et al. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry* 2012; **13**:96–105.
23. Wagner E, et al. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia -recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull* 2020; 46:1459–1470.
24. Arumugham SS, et al. Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; **9**:1245–1252.

حمض أوميغا 3 الدهني (زيوت السمك) في مرض الفصام

تحتوي زيوت السمك على أحماض أوميجا 3 الدهنية وحمض إيكوسابنتاينويك (EPA) وحمض دوكوساهيكساإينويك (DHA) – المعروفة أيضا باسم الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة أو PUFAs. ويعتقد أن هذه المركبات تساهم في الحفاظ على بنية الغشاء العصبي، وفي تعديل بروتينات الغشاء وفي إنتاج البروستاجلاندين واللوكوترين. قد يحمي تناول كميات كبيرة من الأحماض الدهنية غير المشبعة (PUFA) من الذهان، ويبدو أن العلاج المضاد للذهان يعمل على تصحيح اضطراب PUFA. تشير النماذج الحيوانية إلى وجود تأثير وقائي للأحماض الدهنية غير المشبعة (PUFAs). لقد تم اقتراحها كعلاجات لمجموعة متنوعة من الأمراض النفسية؛ في تقارير الحالة، سلسلة الحالات والتجارب المرتقبة للفصام اقترحت في الأصل وجود فعالية مفيدة.

العلاج

خلص التحليل التلوي لهذه التجارب المعشاة ذات الشواهد إلى أن EPA ليس لها تأثير مفيد عند مرضى الفصام لأن تقدير حجم التأثير (0.242) لم يكن ذو دلالة إحصائية. منذ ذلك الحين، أظهرت تجربة معشاة ذات شواهد تضم 71 مريضا مصابا بالفصام في المرحلة الأولى، والذين تم إعطاؤهم 2.2 غرام من EPA + DHA يوميا لمدة 6 أشهر، انخفاضا في شدة الأعراض للمرضى في مجموعة المرض النشط، حيث وجد NNT قدره 4 لإنتاج انخفاض بنسبة 50٪ في الأعراض مقاسا بواسطة PANSS. ومع ذلك، لم تظهر تجربة معشاة ذات شواهد أخرى لـ 97 شخصا يعانون من الذهان الحاد أي فائدة لـ 2 غرام يوميا EPA وفشلت دراسة الوقاية من النكس لـ 2 غرام EPA + 2 غرام DHA يوميا في إثبات أي قيمة للأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFA) مقارنة بالعلاج الوهمي (كان معدل النكس 90% مع PUFAs، و75% مع الدواء الوهمي). إن القيود التي تؤثر على البيانات المنشورة في هذا المجال (أحجام العينات الصغيرة، وعدم تجانس التشخيص ومرحلة المرض، والاختلافات في تراكيب التداخل والجرعات) تعني أن النتائج الإجمالية تظل في أحسن الأحوال غير حاسمة. لم تجد المراجعة التلوية للتحليلات التلوية المنشورة أي دليل على نجاح استخدام PUFAs في علاج الفصام.

بشكل عام، تشير الأدلة الآن إلى أن EPA (2-3 غرام يوميا) من غير المرجح أن يكون خيارا مفيدا لدى مرضى الفصام عند إضافته إلى العلاج المعياري. تتعارض الشكوك حول الفعالية مع حقيقة أن زيوت السمك رخيصة نسبيا وجيدة التحمل (قد تحدث أعراض هضمية خفيفة) وتفيد الصحة البدنية.

الوقاية

أظهرت دراسة أجريت على 700 ملغ من EPA + 480 ملغ من DHA لدى المراهقين والشباب المعرضين لخطر الذهان أن مثل هذا العلاج يقلل بشكل كبير من ظهور أعراض الذهان مقارنة بالعلاج الوهمي (على الرغم من أن المراجعة وصفت هذه الدراسة بأنها "ذات أدلة منخفضة الجودة للغاية"). إذ نشرت هذه الدراسة في موقع واحد، أعطت تجربة NEURAPRO الكبيرة والمتعددة المواقع للمرضى البالغين المعرضين لخطر كبير للإصابة بالذهان 840 ملغ من EPA + 560 ملغ من DHA لمدة 6 أشهر، وفشلت في العثور على أي دليل على الفعالية سواء في تقليل الانتقال إلى الذهان، أو تحسن في الأعراض. خلص كوكرين إلى أن أحماض أوميجا 3 الدهنية "قد" تمنع الانتقال إلى الذهان في المرحلة البادرية، لكن الأدلة ذات جودة منخفضة وهذا الاستنتاج غير مؤكد.

ALGRAWANY

مجمل الكلام

لم يعد يوصى باستخدام PUFAs لعلاج الأعراض المتبقية لرضى الفصام أو للوقاية من الانتقال إلى الذهان لدى الشباب المعرضين لخطر كبير. إذا تم استخدامها، فمن المهم إجراء تقييم دقيق للاستجابة، وينبغي سحب زيوت السمك إذا لم يلاحظ أي تأثير بعد العلاج لمدة 3 أشهر، ما لم يكن ذلك مطلوبا لآثارها الاستقلابية المفيدة.

توصيات موجزة - زيوت السمك (PUFAs)

- المرضى المعرضون لخطر الإصابة بالذهان في المرحلة الأولى
- غير مستحسن. في حالة استخدامه، اقترح تناول EPA 700 ملغ/يوم (x2 كبسولات Omacor أو x6 كبسولات Maxepa)
- الأعراض المتبقية لمرضى الفصام متعدد المراحل (بالإضافة إلى مضادات الذهان)
- غير مستحسن. في حالة استخدامه، اقترح جرعة من EPA 2 جم/اليوم (5 × كبسولات Omacor أو 10 كبسولات Maxepa)

المراجع

1. Fenton WS, et al. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; **47**:8–21.
2. Hedelin M, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry* 2010; **10**:38.
3. Sethom MM, et al. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; **83**:131–136.
4. Zugno AI, et al. Omega-3 prevents behavior response and brain oxidative damage in the ketamine model of schizophrenia. *Neuroscience* 2014; **259**:223–231.
5. Freeman MP. Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann Clin Psychiatry* 2000; **12**:159–165.
6. Ross BM, et al. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 2007; **6**:21.
7. Richardson AJ, et al. Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; **10**:189–193.
8. Puri BK, et al. Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. *Int J Clin Pract* 2000; **54**:57–63.
9. Su KP, et al. Omega-3 fatty acids as a psychotherapeutic agent for a pregnant schizophrenic patient. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; **11**:295–299.
10. Cuellar-Barboza AB, et al. Use of omega-3 polyunsaturated fatty acids as augmentation therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017; **19**:16l02040.
11. Sivrioglu EY, et al. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; **31**:1493–1499.
12. Mellor JE, et al. Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. *Schizophr Res* 1995; **18**:85–86.
13. Peet M, et al. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; **49**:243–251.
14. Fenton WS, et al. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; **158**:2071–2074.
15. Emsley R, et al. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:1596–1598.
16. Berger GE, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1867–1875.
17. Fusar-Poli P, et al. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:179–185.
18. Pawelczyk T, et al. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016; **73**:34–44.

19. Bentsen H, et al. A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia. *TranslPsychiatry* 2013; **3**:e335.
20. Emsley R, et al. A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; **158**:230–235.
21. Bozzatello P, et al. Polyunsaturated fatty acids: what is their role in treatment of psychiatric disorders? *Int J Molecular Sci* 2019; **20**:5257.
22. Hsu MC, et al. Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: possible mechanisms. *Lipids Health Dis* 2020; **19**:159.
23. Firth J, et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019; **18**:308–324.
24. Schlogelhofer M, et al. Polyunsaturated fatty acids in emerging psychosis: a safer alternative? *Early Interv Psychiatry* 2014; **8**:199–208.
25. Scorza FA, et al. Omega-3 fatty acids and sudden cardiac death in schizophrenia: if not a friend, at least a great colleague. *Schizophr Res* 2007; **94**:375–376.
26. Caniato RN, et al. Effect of omega-3 fatty acids on the lipid profile of patients taking clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; **40**:691–697.
27. Emsley R, et al. Safety of the omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA) in psychiatric patients: results from a randomized, placebocontrolled trial. *Psychiatry Res* 2008; **161**:284–291.
28. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, antiarrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis* 2008; **7**:37.
29. Xu F, et al. Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2019; **236**:1273–1279.
30. Amminger GP, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**:146–154.
31. Stafford MR, et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; **346**:f185.
32. McGorry PD, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the neurapro randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017; **74**:19–27.
33. Bosnjak Kuharic D, et al. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD012236.
34. Devoe DJ, et al. Attenuated psychotic symptom interventions in youth at risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry* 2019; **13**:3–17.
35. Nasir M, et al. Trim the fat: the role of omega-3 fatty acids in psychopharmacology. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019; **9**:2045125319869791.
36. Cho M, et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; **53**:742–759.

ALGRA WANY

إيقاف مضادات الذهان

يوصى بمضادات الذهان لعلاج الفصام على المدى الطويل لأنها تقلل الأعراض ويمكن أن تقلل من خطر النكس. ومع ذلك، فإن مضادات الذهان لها العديد من الآثار الضارة، ومن جملة هذه التأثيرات المضاعفات الاستقلابية، واضطراب الحركة المتأخر، والتبلد العاطفي، وانخماص الدماغ. هناك بعض الأدلة على أن تقليل مضادات الذهان أو إيقافها قد يحسن أداء المرضى الاجتماعي (العلاقات، التعليم أو العمل، الحياة المستقلة) دون تفاقم معدل النكس أو عبء الأعراض على المدى المتوسط، على الرغم من أنه قد يزيد من خطر النكس على المدى القصير. هناك أيضا أدلة على أن تقليل عبء مضادات الذهان قد يزيد من الأداء الإدراكي.
علاوة على ذلك، تعتمد الأدلة الخاصة بخصائص الوقاية من النكس لمضادات الذهان على تجارب التوقف التي تم فيها إيقاف مضادات الذهان في الغالب في يوم واحد، مما أدى إلى آثار الانسحاب التي ربما تكون قد رفعت المعدل الواضح للانتكاس في مجموعة الإيقاف، مما أدى إلى المبالغة في خصائص الوقاية من النكس لمضادات الذهان. كثيرا ما يطلب المرضى تقليل تناول الدواء أو إيقافه، وفي ضوء ما سبق قد يكون هذا إجراء معقولا. يجب أن يكون إلغاء الوصفات الحذرة أحد مكونات ممارسة الوصفات عالية الجودة.

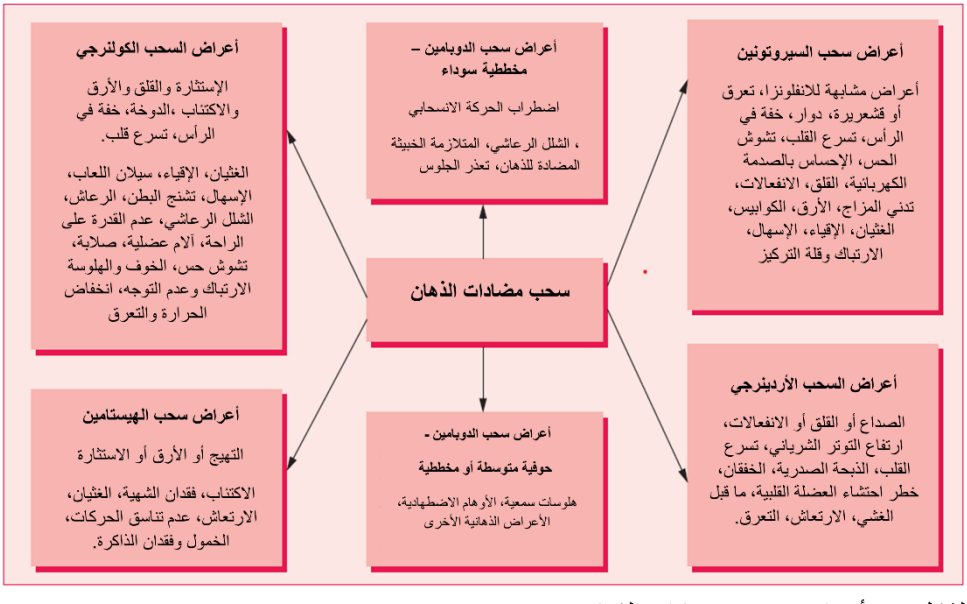
تجدر الإشارة أيضا إلى أن أكثر من نصف الوصفات الطبية المضادة للذهان في المملكة المتحدة تعطى للمرضى الذين لا يعانون من اضطراب ذهاني أو هوسي، وبدلا من ذلك توصف لعلاج الأرق والقلق واضطرابات الشخصية وأعراض الخرف، على الرغم من أن NICE توصي بعدم تناول مضادات الذهان على المدى المتوسط أو الطويل في اضطراب الشخصية، والاستخدام الدقيق فقط في الخرف. تنطبق أيضا مبادئ إلغاء الوصفات الطبية الموضحة أدناه على هؤلاء المرضى.

آثار الانسحاب / التوقف عن مضادات الذهان

إن إيقاف أو تقليل جرعة مضادات الذهان يمكن أن يسبب مجموعة متنوعة من الأعراض التي تعكس تأثيراتها المختلفة (حصر مستقبلات الدوبامين والهيستامين والأسيتيل كولين والسيروتونين والنورأدرينالين). وهي تشمل التأثيرات اللاإرادية (الإسهال، سيلان اللعاب، التعرق)، والأعراض الجسدية (الصداع، والغثيان، والقيء، وفقدان الشهية)، والتأثيرات الحركية (الارتعاش، والأرق، واضطراب الحركة) والأعراض النفسية (القلق، والتهيج، والإستثارة، والأرق وأعراض ذهانية) (الشكل 1.1) ربما يكون الأرق هو أكثر أعراض الانسحاب شيوعا.

الأهم من ذلك، أن أعراض الانسحاب/التوقف عن تناول مضادات الذهان يمكن أن تشمل أعراض ذهانية. يقترح عدد من دراسات الحالة التي يظهر فيها الأشخاص الذين لا يعانون من اضطراب ذهاني، والذين يعالجون بمضادات الدوبامين لأسباب مثل الغثيان أو صعوبات الرضاعة وجود أعراض ذهانية عندما إيقاف هذه الأدوية فجأة.

في المرضى الذين يعانون من اضطرابات ذهانية، يحدث النكس غالبا عند سحب مضادات الذهان. كان من المعتقد على نطاق واسع أن هذا يمثل كشفا عن المرض المزمن الكامن، ولكن طبيعة عملية سحب مضادات الذهان قد تكون في حد ذاتها مرتبطة سببيا بالنكس. ويدعم هذا من خلال الغلبة الملحوظة لحدوث النكس بعد وقت قصير من التوقف المفاجئ عن تناول مضادات الذهان في المرضى الذين يعانون من الفصام في تجارب التوقف. في أحد التحليلات، 60% من جميع حالات النكس على مدار أربع سنوات حدثت خلال ثلاثة أشهر من التوقف عن تناول الدواء، وهو الوقت الأكثر احتمالا لظهور آثار الانسحاب. كما يتم دعم هذه النتائج من خلال الأدلة التي تشير إلى أن التخفيض التدريجي الأبطأ يمكن أن يقلل من معدل حدوث النكس.



الشكل 1.1 أعراض سحب مضادات الذهان
مأخوذة من Chouinard وآخرون (2017)

البيولوجيا العصبية للانسحاب

يُعزى النكس المصاحب للانسحاب إلى التكيفات العصبية مع العلاج طويل الأمد بمضادات الذهان (فرط الحساسية الدوبامينية) التي تستمر بعد التوقف عن تناول مضادات الذهان. في الواقع، وجدت دراسات التصوير الجزيئي في الفصام زيادة في توافر مستقبلات D2/D3 في هؤلاء الأشخاص الذين تناولوا لمضادات الذهان. ولكن ليس في المرضى الذين تناولوا من مضادات الذهان البسيطة. قد يجعل فرط الحساسية للدوبامين المرضى أكثر عرضة للنكس الذهاني عندما يتضاءل حصار D2 عن طريق تقليل جرعة مضادات الذهان.

هناك خطوط متقاربة من الأدلة التي تشير إلى أن تأثيرات التكيف العصبي الناجمة عن تناول مضادات الذهان يمكن أن تستمر لأشهر أو سنوات بعد التوقف. يستمر فرط الحساسية الدوبامينية في الحيوانات لمدة تعادل سنة بشرية بعد توقف العلاج. اضطراب الحركة المتأخر – الذي يعزى إلى فرط الحساسية الدوبامينية - يمكن أن يستمر لسنوات بعد إيقاف الأدوية المضادة للذهان. هناك أيضا دليل على أن المرضى الذين توقفوا عن تناول مضادات الذهان زادت لديهم معدلات النكس لمدة ثلاث سنوات مقارنة بالأشخاص الذين استمروا في تناول مضادات الذهان، وبعد ذلك تتقارب معدلات النكس، مما يشير إلى أن التكيفات ربما تكون قد زالت عند هذه النقطة.

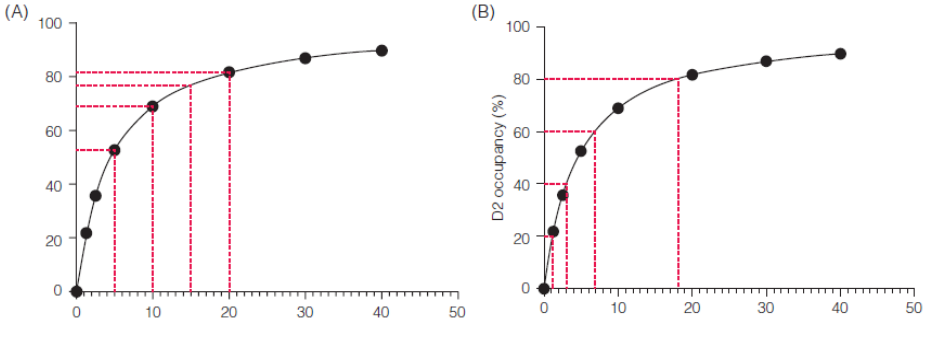
ويترتب على ذلك أن خطر النكس عند إيقاف تناول مضادات الذهان قد يتم تقليله إلى الحد الأدنى عن طريق تقليل الجرعة بشكل تدريجي أكثر، لأن هذه التكيفات العصبية سيكون لديها الوقت الكافي أثناء عملية التناقص التدريجي، ويكون معدل تراجع الحصار أكثر تواضعا. إن الإنقاص التدريجي على مدى ثلاثة إلى تسعة أشهر يخفض معدل النكس إلى النصف مقارنة بالتوقف المفاجئ، في حين أن التناقص التدريجي على مدى أربعة أسابيع لم يظهر أي اختلاف عن التوقف المفاجئ.

ALGRA WANY

نمط التناقص

يوضح تصوير PET وجود علاقة طردية بين جرعة مضادات الذهان وإشغال مستقبل D2. تنطبق هذه العلاقة الطردية على أهداف مستقبلات أخرى لمضادات الذهان أيضا (بما في ذلك مستقبلات الهيستامين والكولين والسيروتونين)، لأنها تنشأ من قانون العمل الجماعي (حيث يكون لكل جزيء إضافي من الدواء تأثير أقل تدريجيا عندما تصبح أهداف المستقبل مشبعة). غالبا ما يتم حجب طبيعة هذه العلاقة من خلال رسم منحنيات الاستجابة للجرعة على محاور شبه لوغاريتمية. تم أيضا عرض علاقة طردية بين جرعة مضادات الذهان وتأثيراتها العلاجية (كما تم قياسها بمقاييس الأعراض)، مما يشير إلى أن الاستجابة السريرية تعكس النمط العصبي البيولوجي للتأثيرات. وهذا يثير التساؤل حول الأساس المنطقي للتخفيض الخطي لجرعة مضادات الذهان، على سبيل المثال، تخفيض من 20 إلى 15 إلى 10 إلى 5 إلى 0 ملغ من الأولانزابين. على الرغم من أن هذا النظام يبدو معقولا، إلا أن العلاقة الطردية بين الجرعة والتأثير على حصار D2 تملي أن هذه التخفيضات الخطية في الجرعة ستؤدي إلى تخفيضات أكبر بشكل متزايد في حصار D2 (والعواقب السريرية لذلك) (الشكل 1.2a). في الواقع، فإن تخفيض الجرعة من 5 ملغ إلى 0 ملغ سوف يؤدي إلى انخفاض في حصار D2 (52.6%) أكبر من ذلك الناتج عن التخفيض من 40 إلى 5 ملغ من أولانزابين (37.3٪). قد تكون هذه التخفيضات الكبيرة المتزايدة في حصار D2 أكثر عرضة للنكس.

تتطلب التخفيضات الخطية أو "المتباعدة بشكل متساوٍ" في حصار D2 جرعات مخفضة بشكل زائد من مضادات الذهان (الشكل 1.2b). يتم تقريب هذه التخفيضات الطردية عن طريق خفض الجرعة إلى النصف بشكل متسلسل: على سبيل المثال، جرعات الريسبيريدون 20 ملغ، 10 ملغ، 5 ملغ، 2.5 ملغ، 1.25 ملغ، 0.6 ملغ، 0.3 ملغ، 0 ملغ تنتج ما يقرب من 15 نقطة مئوية في تخفيض في الحصار D2. قد يكون هذا النمط من التخفيض أقل احتمالا لإثارة النكس لأنه يتجنب الزيادات الكبيرة في إشارات الدوبامين. يأتي الدعم الأولي لهذه الفكرة من ثلاث دراسات حول التخفيض التدريجي لمضادات الذهان: حققت إحدى الدراسات انخفاضا بنسبة 42% في الجرعة الإجمالية لمضادات الذهان في 6 أشهر دون زيادة في النكس؛ وتم تحقيق تخفيض آخر للجرعة بنسبة 25-62.5% مع عدم ظهور أي علامة على النكس لدى ثلاثة أرباع المرضى، ولم ينتج عن تخفيض الجرعة بنسبة 46.0-57.6% أي تغيير في درجات PANSS الإجمالية بين مجموعات التخفيض والشاهد. أنظمة التخفيض الأسي (أي التخفيض بنسبة ثابتة من أحدث جرعة) ستنتج تخفيضات خطية تقريبا في جميع أهداف مستقبلات مضادات الذهان، مما يجعلها قابلة للتطبيق على مجموعة واسعة من الأدوية المضادة للذهان. والجدير بالذكر أن الدراسة التي كانت قادرة على تقليل جرعات مضادات الذهان لأكثر من النصف في بعض المرضى الذين لا يعانون من أي انتكاسة، استخدمت أنظمة تقليل الجرعات بشكل كبير عن طريق تقليل الجرعة بنسبة 25٪ من أحدث جرعة كل 6 أشهر.



الشكل 1.2 (a) يؤدي تخفيضات الجرعة الخطية للريسبيريدون إلى انخفاضات كبيرة بشكل متزايد في حصار مستقبلات الدوبامين D2. العلاقة بين جرعة الريسبيريدون وحصار D2 مشتقة من الخط الأفضل من تحليلين تلوبين لدراسات PET. (b) التخفيضات الخطية لشغل الدوبامين D_2 (في هذه الحالة، تخفيضات بنسبة 20٪) تتوافق مع جرعات متناقصة بشكل مفرط من الريسبيريدون. تتوافق الجرعات في هذه الحالة مع 6.9 ملغ (80% إشغال D_2)، 2.0 ملغ (60% إشغال D_2)، 0.82 ملغ (40% إشغال D_2) و0.30 ملغ (20% إشغال D_2). وترد في النص التقريبات في هذا النظام التي تتوافق مع الصيغ المتاحة.

التناقص في الممارسة العملية

يجب إبلاغ جميع المرضى بمخاطر أعراض الانسحاب عند التوقف أو تقليل جرعة أي مضاد للذهان، بما في ذلك الأرق وزيادة أعراض الذهان. يرتبط الكلوزابين بأعراض الانسحاب الأكثر شيوعا والأكثر خطورة، ربما بسبب آثاره القوية المضادة للكولين. يجب تحذير المريض من التوقف عن تناول مضادات الذهان فجأة، لأن هذه هي الطريقة التي يُعتقد أنها الأكثر احتمالا لسريع النكس و/أو آثار الانسحاب الشديدة.

متى تحاول التوقف

إن العلاج بمضادات الذهان طويل الأمد أو مدى الحياة هو شيء من مظاهر العصر الحديث. في ستينيات القرن العشرين، جرت محاولات إيقاف مضادات الذهان بعد الاستجابة الحادة، لكن التوقف المفاجئ غالبا ما أدى إلى النكس (ولكن من المثير للاهتمام أن هذا ليس شرطا دائما). لا توجد حاليا أي توصيات مبنية على الأدلة للانسحاب من مضادات الذهان، ولكننا نقترح تجربتها فقط في المرضى الذين كانوا في حالة هدأة لمدة 6 أشهر (المرحلة الأولى) أو سنة واحدة (المراحل المتعددة).

يمكن استخلاص التخفيض الأولي للجرعة من تجربة المريض السابقة في تخفيض الجرعة. بالنسبة للعديد من المرضى، يمكن تخفيض الجرعة بحوالي 25% من الجرعة الأخيرة (على سبيل المثال، بالنسبة للأولانزابين، سيكون هذا تخفيضا من 20 ملغ إلى 15 ملغ)، على الرغم من أن البعض قد يتطلب تخفيضا بسيطا يصل إلى 10% من جرعتهم الحالية. يجب بعد ذلك مراقبة المريض لمدة ثلاثة أشهر بعد هذا التخفيض بحثا عن أي أعراض انسحاب أو تفاقم في الأعراض الذهانية، مع التذكير بأن هذه الأعراض يمكن أن تكون آثار انسحاب مؤقتة وليست علامات على نكس حتمي، مما يشير إلى ضرورة استعادة الجرعة الاعتيادية من الدواء. إذا تحمل المريض هذا التخفيض دون أي تأثير كبير على حالته العقلية العامة (أو ربما أعراض خفيفة للأرق فقط)، فيمكن إجراء المزيد من التخفيضات بنفس المعدل (على سبيل المثال تخفيض 10-25٪ من الجرعة كل 3 اشهر). قد يحتاج المرضى إلى دعم نفسي اجتماعي متزايد خلال فترة الانسحاب هذه.

إذا عانى المريض من أعراض انسحاب ملحوظة أو تفاقم الأعراض الذهانية، فقد يكون من الضروري العودة إلى الجرعة الأصلية (أو جزئيا منها). تجدر الإشارة إلى أن هذا لا يحول دون إجراء المزيد من المحاولات لخفض الجرعة، ولكن يجب تأخير هذه المحاولات حتى يتم تحقيق الاستقرار ويجب أن تكون تدريجية أكثر من المحاولات السابقة (ربما بنسبة صغيرة تصل إلى 5-10٪ من الجرعة الحالية).

ALGRAWANY

يجب أن تكون الجرعات النهائية قبل التوقف الكامل صغيرة جدا لمنع حدوث انخفاض كبير في حصار D2. قد يلزم أن تكون هذه الجرعة صغيرة مثل 80/1 من الجرعة العلاجية الأصلية (على سبيل المثال 0.25 ملغ من أولانزابين). سيتطلب توصيل هذه الجرعات الصغيرة تقسيم الأقراص أو استخدام تركيبات سائلة من الأدوية. يتم عرض أنظمة التخفيض في الجدولين 1.11 و1.12.

الجدول 1.11 تخفيض جرعة الأولانزابين معدل 5% من إشغال D2 لكل مرحلة

الفترة	جرعة الأولانزابين (ملغ)	إشغال D2 (%)
1	20	81.6
2	14	75
3	10.5	70
4	8.4	65
5	6.8	60
6	5.5	55
7	4.5	50
8	3.7	45
9	3	40
10	2.4	35
11	1.9	30
12	1.5	25
13	1.1	20
14	0.8	15
15	0.5	10
16	0.24	5
17	0	0

الجدول 1.12 تخفيضات جرعة الأولانزابين بمقدار 2.5 نقطة مئوية من إشغال D2 في كل خطوة. يمكن تحقيق تخفيضات أكبر "متباعدة بشكل متساوٍ من حيث التأثير على إشغال D2" من خلال إتباع كل خطوة ثانية أو ثالثة من هذا النظام

الفترة	جرعة الأولانزابين (ملغ)	إشغال D2 (%)	الفترة	جرعة الأولانزابين (ملغ)	إشغال D2 (%)
1	20	81.6	18	2.7	37.5
2	15.5	77.5	19	2.4	35
3	13.5	75	20	2.2	32.5
4	11.9	72.5	21	1.9	30
5	10.5	70	22	1.7	27.5
6	9.3	67.5	23	1.5	25
7	8.4	65	24	1.3	22.5
8	7.5	62.5	25	1.1	20
9	6.8	60	26	0.95	17.5
10	6.1	57.5	27	0.8	15
11	5.5	55	28	0.65	12.5
12	5	52.5	29	0.5	10
13	4.5	50	30	0.37	7.5
14	4.1	47.5	31	0.24	5
15	3.7	45	32	0.1	2.5
16	3.3	42.5	33	0	0
17	3	40			

الجدول 1.13 ملخص لجداول التخفيض المحتملة للأولانزابين

قلل من عقار الأولانزابين بمقدار 5-10 ملغ كل 2-3 أشهر حتى تصل إلى 20 ملغ يوميا، ثم
قلل الجرعة بمقدار 2.5-5 ملغ كل 2-3 أشهر حتى تصل إلى 10 ملغ يوميا
قلل الجرعة بمقدار 1.25-2.5 ملغ كل 2-3 أشهر حتى تصل إلى 5 ملغ يوميا، ثم
قلل الجرعة بمقدار 0.6-1.25 ملغ كل 2-3 أشهر حتى تصل إلى 2.5 ملغ يوميا، ثم
قلل الجرعة بمقدار 0.3-0.6 ملغ كل 2-3 أشهر حتى تصل إلى 1.25 ملغ يوميا، ثم
قلل الجرعة بمقدار 0.15-0.3 ملغ كل 2-3 أشهر حتى تصل إلى 0.6 ملغ يوميا، ثم
قلل الجرعة بمقدار 0.07-0.15 ملغ كل 2-3 أشهر حتى يتم التوقف التام عن تناول عقار أولانزابين.
يجب أن تستغرق هذه العملية من 12 إلى 48 شهرا، اعتمادا على كيفية تحمل المريض للتخفيضات

ALGRAWANY

المراجع

1. Leucht S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**:2063–2071.
2. Murray RM, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016; **209**:361–365.
3. Wunderink L, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013; **70**:913–920.
4. Wunderink L, et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:654–661.
5. Omachi Y, et al. Dose reduction/discontinuation of antipsychotic drugs in psychosis; effect on cognition and functional outcomes. *Frontiers in Psychiatry* 2018; **9**:447.
6. Moncrieff J. Antipsychotic Maintenance. Treatment: time to rethink? *PLoS Med* 2015; **12**:e1001861.
7. Marston L, et al. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open* 2014; **4**:e006135.
8. National Institute for Clinical Excellence. Borderline personality disorder: recognition and management. Clinical Guidance 78 [CG78]. 2009 (Last checked July 2018); https://www.nice.org.uk/guidance/CG78.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [NG97]. 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng97.
10. Cerovecki A, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs* 2013; **27**:545–572.
11. Chouinard G, et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: pharmacology, criteria, and therapy. *Psychother Psychosom* 2017; **86**:189–219.
12. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006; **114**:3–13.
13. Lu ML, et al. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *Ann Pharmacother* 2002; **36**:1387–1390.
14. Roy-Desruisseaux J, et al. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. *Ann Pharmacother* 2011; **45**:e51.
15. Seeman P Breast is best but taper domperidone when stopping (e-letter). 2014; https://bjgp.org/content/yes-breast-best-taper-domperidonewhen- stopping.
16. Viguera AC, et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; **54**:49–55.
17. Chouinard G, et al. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom* 2008; **77**:69–77.
18. Howes OD, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**:776–786.
19. Joyce JN. D2 but not D3 receptors are elevated after 9 or 11 months chronic haloperidol treatment: influence of withdrawal period. *Synapse* 2001; **40**:137–144.
20. Quinn R. Comparing rat's to human's age: how old is my rat in people years? *Nutrition* 2005; **21**:775–777.
21. Marsden CD. Is tardive dyskinesia a unique disorder? *Psychopharmacology Suppl* 1985; **2**:64–71.
22. Lako IM, et al. Estimating dopamine D_2 receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:675–681.
23. Holford N. Pharmacodynamic principles and the time course of delayed and cumulative drug effects. *Translational and Clinical Pharmacology* 2018; **26**:56–59.
24. Leucht S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020; **177**:342–353.
25. Horowitz MA, et al. Tapering antipsychotic treatment. *JAMA Psychiatry* 2021; 78:125–126.
26. Huhn M, et al. Reducing antipsychotic drugs in stable patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled pilot trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271:293–302.
27. Liu CC, et al. Achieving the lowest effective antipsychotic dose for patients with remitted psychosis: a proposed guided dose-reduction algorithm. *CNS Drugs* 2020; **34**:117–126.
28. Ozawa C, et al. Model-guided antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a pilot, single-blind randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:329–335. 29. Prien RF, et al. Relapse in chronic schizophrenics following abrupt withdrawal of tranquillizing medication. *Br J Psychiatry* 1969;**115**:679–686.

التأثيرات الضارة لمضادات الذّهان

أعراض خارج هرمية

:EPS

- تميل لأن تكون مرتبطة بالجرعة.
- على الأرجح تظهر مع الجرعات العالية من FGAs عالية الفاعلية.
- أقل شيوعا مع الأدوية المضادة للذهان الأخرى, خاصة clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole ,[1] لكن بمجرد ظهورها قد تكون مستديمة[2] لاحظ أن CUtLASS أبلغت أن لا فرق في EPS بين FGAs و SGAs[3] (على الرغم أن sulpiride كان يستخدم بشكل واسع في مجموعة FGA). سرعة التأثر ل EPS قد يكون لها ارتباط وراثي.[4]

لاحظ أن اضطرابات حركية مماثلة قد تشاهد لدى مرضى لم يتلقو علاجاً أبداً ومصابين بالفصام.[5-7] في إحدى الدراسات على مثل هؤلاء المرضى عند النوبة الأولى, 1% كان لديهم خلل توتر, 8% لديهم أعراض باركنسونية و 11% تعذر الجلوس.[7] الأعراض الباركنسونية والشذوذات الحركية الأخرى في هذا السياق قد تكون مرتبطة مع خلل معرفي[7,8] و أداء نفسي اجتماعي ضعيف طويل الأمد[9]. في دراسة على مرضى لم يتلقو علاجاً أبداً ولديهم إصابة مؤكدة لمرض ذهاني ,9% أبدو خلل حركة عفوي و 17% أعراض باركنسونية.[10] المرضى الذين يبدون إحدى أنواع EPS قد يكونون أكثر عرضةً لأن تتطور لديهم أنواع أخرى.[11] إساءة استخدام المواد يزيد خطر الإصابة بخلل التوتر ,تعذر الجلوس و TD .[12,13]
هناك بعض الأدلة على وجود ارتباط بين استهلاك الكحول وتعذر الجلوس.[14,15]

جدول 1.14 الأعراض الخارج الهرمية الأكثر شيوعا

	خلل التوتر (تشنج عضلي غير مسيطر عليه)	الباركنسونية الكاذبة (بطء حركة , رعاش, الخ ..)	تعذر الجلوس (التململ)	خلل الحركة المتأخر (حركات لاإرادية غير طبيعية)
الأعراض والعلامات[17]	تشنج عضلي في أي جزء من الجسم مثال: ■ دوران العين الى الأعلى (تشنج حركي عيني) ■ انفتال الرأس والعنق إلى الجانب (صَعَر) قد لايستطيع المريض البلع أو التحدث بشكل واضح. في الحالات الشديدة فد يتقوس الظهر أو ينخلع الفك السفلي. قد يكون خلل التوتر الحاد مؤلما ومخيفا جداً	■ رعاش و/أو صمل ■ بطء حركة (ضعف في تعابير الوجه ,صوت مسطح رتيب ,حركات جسمية بطيئة ,عدم القدرة على بدء الحركة) ■ تَبَلُّدُ الذهن (تفكير بطيء) ■ إلعاب قد يُخلط بين الباركنسونية الكاذبة وبين الاكتئاب أو الأعراض السلبية للفصام.	حالة ذاتية مزعجة من التململ الداخلي مع الرغبة أو القهر للحركة[1] ■ ضرب الأرض بالقدم عند الجلوس ■ وضع ساق على ساق ثم فك الساقين بشكل مستمر ■ التأرجح من قدم إلى أخرى ■ المشي ذهاباً وإياباً بشكل مستمر قد يُخلط بين تعذر الجلوس والهياج الهذياني وقد تم ربطه مع الافتكار الانتحاري[18] والعداء تجاه الاخرين[19]	قد يحدث تنوع واسع في الحركات,[20] مثل: ■ عض أو مضغ الشفتين ■ لسان متبارز (' اصطياد الذباب') ■ حركات يد رقَصيّة (' العزف على البيانو') ■ حركات كَنعيّة رقَصيّة لا توترية في الأطراف الحركات الفموية الوجهية الشديدة قد تؤدي إلى صعوبة في التكلم ,الأكل أو التنفس. تصبح الحركات أسوء عند التعرض للشدة.
مقاييس للتقييم	ليس هناك مقياس خاص. بعض مكونات مقاييس EPs العامة.	مقياس Simpson–Angus لتقييم ال EPs [21]	مقياس Barnes لتقييم تعذر الجلوس[22]	مقياس الحركات اللاإرادية الغير الطبيعية (AIMS) [23]
الانتشار	تقريبا 10%,[24] ولكن أكثر شيوعا عند:[25] ■ الذكور الشباب ■ عند الأشخاص الذين لم يخضعو للعلاج بمضادات الذهان من قبل ■ الأدوية عالية الفاعلية (مثل haloperidol) تفاعلات عسر التوتر نادرة عند المسنين	تقريبا 20%[26] لكن أكثر شيوعا عند: ■ الإناث المسنات ■ الأشخاص الذين لديهم أذية عصبية سابقة (إصابة رأس , سكتة, إلخ...)	تنوع واسع ولكن تقريبا 25%[27] لتعذر الجلوس الحاد مع FGAs , نسبة أقل مع SGAs المسؤولية النسبية لكل مضاد ذهان على حدة لإحداث تعذر الجلوس غير مؤكدة,[28] لكن هناك إجماع على أن معدل الحدوث هو الأقل لكل من quetiapine , olanzapine و clozapine [29,30]	5% من المرضى بعد التعرض لمضادات الذهان لمدة سنة.[31] أكثر شيوعا فيما يتعلق ب: ■ العمر ■ الأمراض العاطفية ■ الفصام ■ جرعات عالية ■ EPS حادة بشكل باكر اثناء العلاج معدل حدوق أقل لدى المرضى الذين يعالجون ب SGAs [33] TD قد يكون مترافق مع عجز عصبي معرفي [34]

	خلل التوتر (تشنج عضلي غير مسيطر عليه)	الباركنسونية الكاذبة (بطء حركة , رعاش, الخ ..)	تعذر الجلوس (التململ)[16]	خلل الحركة المتأخر (حركات لاإرادية غير طبيعية)
الوقت اللازم لتطورها	خلل التوتر الحاد قد يتطور خلال ساعات من بداية تطبيق مضادات الذهان (خلال دقائق إذا ما تم تطبيقها حقناً عضلياً IM أو وريدياً IV) يتطور خلل الحركة المتأخر بعد أشهر إلى سنوات من بدء العلاج.	أيام إلى أسابيع بعد بدء العلاج بمضادات الذهان أو زيادة الجرعة	يحدث تعذر الجلوس خلال ساعات إلى أسابيع من بدء المعالجة بمضادات الذهان أو زيادة الجرعة. يدعى تعذر الجلوس الذي استمر لعدة أشهر "تعذر جلوس مزمن". يميل تعذر الجلوس المتأخر لأن يحدث بشكل متأخر من العلاج وقد يتفاقم أو يُحرض بتقليل أو سحب جرعة مضاد الذهان.[16]	أشهر إلى سنوات نسبة الحالات التي تبدي قابلية للعكس عند إيقاف مضاد الذهان غير واضحة وقد تكون معتمدة جزئياً على العمر.[20]
العلاج	أدوية مضادة للكولينات تعطى فمويا أو حقن عضلي IM أو وريدي IV اعتماداً على شدة الأعراض [20] ■ تذكر أن المريض قد لا يكون قادر على البلع ■ تشاهد الاستجابة بعد الحقن الوريدي IV خلال 5 دقائق ■ تأخذ الاستجابة بعد الحقن العضلي IM حوالي 20 دقيقة ■ قد يستجيب خلل الحركة المتأخر إلى ECT [35,36] ■ عندما لا تستجيب الأعراض الشديدة للتدابير الأبسط بما فيها التحويل إلى مضاد ذهان له ميل أقل لحدوث EPS , قد يكون ذيفان الوشيقية فعالاً. [37,38]	تتوفر عدة خيارات تبعاً للظرف السريري: ■ تقليل جرعة مضاد الذهان ■ التغيير لمضاد ذهان اخر له ميل أقل لإحداث الباركنسونية الكاذبة (انظر لمقطع المسؤولية النسبية لمضادات الذهان لإحداث التأثيرات الضارة) ■ وصف مضاد كوليني. غالبية المرضى لايحتاجون لمضادات ذهان طويلة الأمد. يجب مراجعة هذا الاستخدام على الأقل كل 3 أشهر. لا تصف الدواء في الليل (عادة ما تكون الأعراض غائبة خلال النوم)	■ تقليل جرعة مضاد الذهان ■ التغيير لمضاد ذهان اخر له ميل أقل لإحداث تعذر الجلوس (انظر لمقاطع تعذر الجلوس و المسؤولية النسبية لمضادات الذهان لإحداث التأثيرات الضارة) ■ قد يشاهد انخفاض في الأعراض مع:[39-41] propranolol منخفض الجرعة, 30-80 ملغ/يوم clonazepam, (جرعة منخفضة), مناهضات ال $5HT_2$ مثل: cyproheptadine[36],mirtazapine[40], trazodone[42,43],mianserin[44] وقد يساعد cyproheptadine[36], كما قد يساعد diphenhydramine.[45] كل ما سبق غير مرخص لهذا الاستطباب بشكل عام مضادات الكولينات غير مفيدة مالم يكن تعذر الجلوس جزء من الطيف العام ل EPS [46]	■ إيقاف مضاد الكولين إذا ما كان موصوفاً ■ تقليل جرعة مضاد الذهان ■ التغيير لمضاد ذهان اخر له ميل أقل لإحداث TD [47-50], لاحظ أن البيانات تتضارب.[51,52] ■ Clozapine هو مضاد الذهان الأرجح بأن يترافق مع تراجع في الأعراض. [53,54] قد يكون Quetiapine مفيداً أيضاً بهذا الخصوص.[55] ■ لكل من valbenazine و deutetrabenazine توازن منفعة - خطر إيجابي كعلاج إضافي [53, 56-60] ■ هناك بعض الأدلة ل tetrabenazine و ginkgo biloba [61] كعلاج إضافي. لخيارات علاجية أخرى [60,62] انظر إلى المراجعة التي قامت بها الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب والمقطع الذي يتحدث عن خلل الحركة المتأخر

المراجع

1. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; **382**:951–962.
2. Tenback DE, et al. Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; **24**:1031–1035.
3. Peluso MJ, et al. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012; **200**:387–392.
4. Zivkovic M, et al. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:593–599.
5. Cortese L, et al. Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naive schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2005; **75**:65–75.
6. Puri BK, et al. Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**:76–78.
7. Rybakowski JK, et al. Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: Results from EUFEST. Eur Neuropsychopharmacol 2014; **24**:1500–1505.
8. Cuesta MJ, et al. Spontaneous parkinsonism is asociated with cognitive impairment in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis: a 6-month follow-up study. *Schizophr Bull* 2014; **40**:1164–1173.
9. Cuesta MJ, et al. Motor abnormalities in first-episode psychosis patients and long-term psychosocial functioning. *Schizophr Res* 2018; **200**:97–103.
10. Pappa S, et al. Spontaneous Spontaneous Parkinsonism Is Associated With Cognitive Impairment in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis: A 6-Month Follow-up Study. Schizophr Bull; 2014; **40**:1164–1173.
11. Kim JH, et al. Prevalence and characteristics of subjective akathisia, objective akathisia, and mixed akathisia in chronic schizophrenic subjects. *Clin Neuropharmacol* 2003; **26**:312–316.
12. Potvin S, et al. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**:796–798.
13. Potvin S, et al. Substance abuse is associated with increased extrapyramidal symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; **113**:181–188.
14. Hansen LK, et al. Movement disorders in patients with schizophrenia and a history of substance abuse. *Human Psychopharmacology* 2013; **28**:192–197.
15. Duke PJ, et al. South Westminster schizophrenia survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *Br J Psychiatry* 1994; **164**:630–636.
16. Barnes TR, et al. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; **42**:874–878.
17. Gervin M, et al. Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. *Adv Psychiatric Treatment* 2000; **6**:332–341.
18. Seemuller F, et al. Akathisia and suicidal ideation in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:694–698.
19. Leong GB, et al. Neuroleptic-induced akathisia and violence: a review. *J Forensic Sci* 2003; **48**:187–189.
20. Owens DC. Tardive dyskinesia update: the syndrome. *B J Psych Advances* 2018; **25**:57–69.
21. Simpson GM, et al. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970; **212**:11–19.
22. Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; **154**:672–676.
23. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare; 1976:534–537.
24. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; **154 Suppl 4**:1–63.
25. Van Harten PN, et al. Acute dystonia induced by drug treatment. *Br Med J* 1999; **319**:623–626.
26. Bollini P, et al. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med* 1994; **24**:307–316.
27. Halstead SM, et al. Akathisia: prevalence and associated dysphoria in an in-patient population with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; **164**:177–183.
28. Martino D, et al. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2018; **63**:706743718777392.
29. Hirose S. The causes of underdiagnosing akathisia. *Schizophr Bull* 2003; **29**:547–558.
30. Juncal-Ruiz M, et al. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2017; **234**:2563–2570.
31. Caligiuri M. Tardive Dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association. *Hosp Community Psychiatry* 1993; **44**:190.
32. Patterson-Lomba O, et al. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: a retrospective data analysis. *BMC Neurol* 2019; **19**:174.
33. Widschwendter CG, et al. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia: update on epidemiology and management. *Curr Opin Psychiatry* 2019; **32**:179–184.
34. Caroff SN, et al. Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:295–303.
35. Yasui-Furukori N, et al. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; **10**:1209–1212.
36. Miller CH, et al. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf* 2000; **22**:73–81.

37. Havaki-Kontaxaki BJ, et al. Treatment of severe neuroleptic-induced tardive torticollis. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003; **2**:9.
38. Hennings JM, et al. Successful treatment of tardive lingual dystonia with botulinum toxin: case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; **32**:1167–1171.
39. Pringsheim T, et al. The assessment and treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Can J Psychiatry* 2018; **63**:719–729.
40. Poyurovsky M, et al. Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:305–308.
41. Salem H, et al. Revisiting antipsychotic-induced akathisia: current Issues and prospective challenges. *Curr Neuropharmacol* 2017; **15**:789–798.
42. Stryjer R, et al. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT2A antagonist trazodone. *Clin Neuropharmacol* 2003; **26**:137–141.
43. Stryjer R, et al. Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2010; **33**:219–222.
44. Stryjer R, et al. Mianserin for the rapid improvement of chronic akathisia in a schizophrenia patient. *Eur Psychiatry* 2004; **19**:237–238.
45. Vinson DR. Diphenhydramine in the treatment of akathisia induced by prochlorperazine. *J Emerg Med* 2004; **26**:265–270.
46. Rathbone J, et al. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003727.
47. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; **61 Suppl 4**:21–26.
48. Kinon BJ, et al. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28**:985–996.
49. Bai YM, et al. Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:1342–1348.
50. Tenback DE, et al. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:1130–1133.
51. Woods SW, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**:463–474.
52. Pena MS, et al. Tardive dyskinesia and other movement disorders secondary to aripiprazole. *Mov Disord* 2011; **26**:147–152.
53. Stegmayer K, et al. Tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics: prevalence, mechanisms and management strategies. *CNS Drugs* 2018; **32**:135–147.
54. Simpson GM. The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 2000; **61 Suppl 4**:39–44.
55. Peritogiannis V, et al. Can atypical antipsychotics improve tardive dyskinesia associated with other atypical antipsychotics? Case report and brief review of the literature. *J Psychopharmacol* 2010; **24**:1121–1125.
56. Hauser RA, et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017; **174**:476–484.
57. Josiassen RC, et al. Long-term safety and tolerability of valbenazine (NBI-98854) in subjects with tardive dyskinesia and a diagnosis of schizophrenia or mood disorder. *Psychopharmacol Bull* 2017; **47**:61–68.
58. Fernandez HH, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology* 2017; **88**:2003–2010.
59. Citrome L. Deutetrabenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2017; **71**.
60. Ricciardi L, et al. Treatment recommendations for tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* 2019; **64**:388–399.
61. Zhang WF, et al. Extract of ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010.
62. Bergman H, et al. Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Health Technol Assess* 2017; **21**:1–218.
63. Bhidayasiri R, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; **81**:463–469.

تعذر الجلوس

تعذر الجلوس تأثير ضار شائع نسبياً لمعظم الأدوية المضادة للذّهان ,مع أن SAGs معينة, متضمنة بعض مضادات الذّهان التي تم الموافقة عليها مؤخراً , تُبدي مسؤولية أقل لإحداث هذه الحالة. [1,2] في تحليل تجميعي لثلاث تجارب معشاة مفتوحة(randomised, open-label trials) [3] كان ورود تعذر الجلوس في FEP كالتالي: haloperidol 57% , risperidone 20% , aripiprazole 18% , ziprasidone 17% , olanzapine 4% , quetiapine 3.5% .
يتوفر كل من الدوائين Lumateperone و pimavanserin في بعض الدول فقط, تقترح البيانات التمهيدية أنه قد يكون ل lumateperone مسؤولية منخفضة لإحداث تعذر الجلوس,[4] قد يحسن pimavanserin تعذر الجلوس المحرض بالهالوبيريدول [5].
السمة الأساسية لتعذر الجلوس هي عدم ارتياح وانزعاج نفسي يتميز بإحساس بالتململ. [6,7] عادة ما يكون مصحوب مع تململ حركي ملحوظ, والذي عندما يكون شديد من الممكن أن يجعل المريض يخطي ذهاباً وإياباً ويجعله غير قادر على البقاء جالساً سوى لفترة قصيرة . [6,7] تم افتراض وجود علاقة بين التجربة الشخصية غير المريحة لتعذر الجلوس وبين الافتكار الانتحاري [8,9] ولكنها تبقى غير مؤكدة.
هناك بعض الأدلة التي تقترح أنه يمكن الوقاية من تعذر الجلوس بتجنب الجرعات العالية للأدوية المضادة للذّهان , و تجنب تعدد الأدوية المضادة للذهان و الزيادة السريعة للجرعة. [6,10-12] هناك أدلة محدودة فيما يتعلق بتوازن فائدة – خطر لأي من المعالجات الدوائية لتعذر الجلوس, حتى تلك الأكثر شيوعاً في الاستخدام, مثل التحويل لمضاد ذّهان له مسؤولية أقل لإحداث هذه الحالة, أو إضافة حاصرات بيتا الادرينالينية , أو إضافة مناهض 5-HT2A أو مضاد كوليني. [13,14]
الشكل التوضيحي التالي يقترح برنامج لخيارات المعالجة لتعذر الجلوس المستديم و المحرض بالأدوية.

المراجع

1. Demyttenaere K, et al. Medication-induced akathisia with newly approved antipsychotics in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2019; **33**:549–566.
2. Chow CL, et al. Akathisia and newer second-generation antipsychotic drugs: a review of current evidence. *Pharmacotherapy* 2020; **40**:565–574.
3. Juncal-Ruiz M, et al. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2017; **234**:2563–2570.
4. Correll CU, et al. Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; **77**:349–358.
5. Abbas A, et al. Pimavanserin tartrate: a 5-HT2A inverse agonist with potential for treating various neuropsychiatric disorders. *Exp Opin Pharmacother* 2008; **9**:3251–3259.
6. Braude WM, et al. Clinical characteristics of akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *Br J Psychiatry* 1983; **143**:139–150.
7. Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; **154**:672–676.
8. Seemuller F, et al. Akathisia and suicidal ideation in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:694–698.
9. Seemuller F, et al. The relationship of akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first-episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2012; **45**:292–296.
10. Miller CH, et al. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf* 2000; **22**:73–81.
11. Berardi D, et al. Clinical correlates of akathisia in acute psychiatric inpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; **15**:215–219.
12. Yoshimura B, et al. Incidence and predictors of acute akathisia in severely ill patients with first-episode schizophrenia treated with aripiprazole or risperidone: secondary analysis of an observational study. *Psychopharmacology* 2019; **236**:723–730.
13. Pringsheim T, et al. The assessment and treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Can J Psychiatry* 2018; **63**:719–729.
14. Stroup TS, et al. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018; **17**:341–356.
15. Fleischhacker WW, et al. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; **10**:12–21.
16. Sachdev P. The identification and management of drug-induced akathisia. *CNS Drugs* 1995; **4**:28–46.
17. Kumar R, et al. Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2009; **22**:293–299.
18. Miller DD, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008; **193**:279–288.
19. Rummel-Kluge C, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012; **38**:167–177.
20. Kane JM, et al. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:627–643.

قلّل جرعة مضاد الذهان الحالي / حوّل من المعالجة عديدة الأدوية إلى المعالجة أحادية الدواء (إن أمكن) أو ابطأ من معدل زيادة الجرعة [15,16]

فعّال ← استمر على الجرعة المخفضة

غير فعّال / غير مناسب

حوّل إلى quetiapine\olanzapine [17-19]
(أخفض جرعة فعّالة ممكنة)
(يعتبر Clozapine خيار أيضاً إذا كان الذّهان المشخص هو فصام معند على العلاج [20])

فعّال ← استمر

غير فعّال / غير مناسب للتحويل

خذْ بعين الاعتبار استخدام جرعة خفيفة من
propranolol : 30-80 ملغ/يوم [10,21,22]
(ابدأ ب 10 ملغ tds)
ملحوظة. انتبه لمضادات الاستطباب
(ربو , بطء قلب , انخفاض ضغط , إلخ.)

فعّال ← استمر إن لم يكن هناك مضاد استطباب

غير فعّال / مضاد استطباب

خذْ بعين الاعتبار استخدام جرعة خفيفة (15 ملغ)
mirtazapine أو **mianserin** (30 ملغ)
(مناهضات $5HT_{2A}$) [23-25]

فعّال ← استمر

غير فعّال / غير محمول

خذْ بعين الاعتبار استخدام **دواء مضاد مُسكاريني** [16]
(مثل benzatropine 6 ملغ/يوم)
دعم ضعيف للنجاعة [26,27] و خطر حدوث تأثيرات معرفية ضارة وتأثيرات مضادات الكولينات الضارة , لكن قد يكون فعال في حال ورود EPS أخرى [6,10,13]

فعّال ← استمر , لكن حاول السحب بعد عدة أشهر

غير فعّال / لا وجود ل EPS أخرى

خذْ بعين الاعتبار استخدام **cyproheptadine** 16 ملغ/يوم [22,28]

فعّال ← استمر إن لم يكن هناك مضاد استطباب

غير فعّال

خذْ بعين الاعتبار استخدام **benzodiazepine** [15,16]
(مثل diazepam حتى 15 ملغ/يوم , clonazepam
3-0.5 ملغ/يوم)

فعّال ← استمر , لكن حاول السحب ببطء بعد 2-4 أسابيع (خطر الاعتماد)

غير فعّال

خذْ بعين الاعتبار استخدام **clonidine** 0.2-0.8 ملغ/يوم [16,29]

فعّال ← استمر إذا كان محمول; سحب ببطء شديد

(يتبع)

(تكملة)

ملاحظات

- من الصعب أحياناً أن يشخص تعذر الجلوس بشكل مؤكد. تم اقتراح أخذ مواعيد لفحوصات جسدية سريرية ل EPS .[30,31] من الضروري لكل مريض أخذ تاريخ دقيق للأعراض , الاستجابة للدواء والتأثيرات الجانبية , المواد المستخدمة في الأمراض المرافقة.
- قيّم نجاعة كل خيار علاجي على مدى شهر واحد على الأقل . قد تُشاهد بعض التأثيرات بعد عدة أيام , لكنها قد تأخذ وقت أطول لتظهر عند الأشخاص الذين لديهم تعذر جلوس مزمن.
- اسحب علاج تعذر الجلوس السابق الغير فعّال قبل البدء بالخيار التالي في الخوارزمية.
- قد تؤخذ المشاركات العلاجية بعين الاعتبار للحالات المعندة على العلاج إذا ما تمت مراقبتها بحذر.
- تتضمن العلاجات الأخرى لتعذر الجلوس الحاد التي تم التحقيق فيها فيتامين B6 [33,32] , pregabalin [34] , diphenhydramine , trazodone [35] , zolmitriptan [23,36] .[37,38] اقرأ دائماً المنشور الأساسي قبل اعتبار أي من الخيارات العلاجية.
- تم استخدم midazolam (1.5 ملغ) حقناً بشكل ناجح لمنع تعذر الجلوس المرتبط ب metoclopramide الوريدي,[39] مما يقترح وجود تأثير علاجي نوعي ل midazolam وربما benzodiazepines عموماً.
- في بعض الحالات التي يعرف فيها أن الهياج/تعذر الجلوس تأثير جانبي قصير الأمد لمضاد الذهان حين البدء بإعطائه (مثل ما يحدث مع aripiprazole , cariprazine) قد يوصف benzodiazepines وقائي أو إنقاذي لفترة محدودة. تقترح الخبرة السريرية أن هذه الممارسة فعّالة.

21. Adler L, et al. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986; **149**:42–45.
22. Fischel T, et al. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; **21**:612–615.
23. Laoutidis ZG, et al. 5-HT2A receptor antagonists for the treatment of neuroleptic-induced akathisia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; **17**:823–832.
24. Poyurovsky M, et al. Mirtazapine – a multifunctional drug: low dose for akathisia. *CNS Spectr* 2011; **16**:63.
25. Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 2010; **196**:89–91.
26. Rathbone J, et al. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003727.
27. Baskak B, et al. The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; **27**:289–294.
28. Weiss D, et al. Cyproheptadine treatment in neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1995; **167**:483–486.
29. Zubenko GS, et al. Use of clonidine in treating neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatry Res* 1984; **13**:253–259.
30. Gervin M, et al. Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. *Adv Psychiatr Treatment* 2000; **6**:332–341.
31. Cunningham Owens DA. *Guide to the extrapyramidal side effects of antipsychotic drugs*. Cambridge University Press; 1999.
32. Miodownik C, et al. Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2006; **29**:68–72.
33. Lerner V, et al. Vitamin B6 treatment in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:1550–1554.
34. De Berardis D, et al. Reversal of aripiprazole-induced tardive akathisia by addition of pregabalin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; **25**:E9–E10.
35. Friedman BW, et al. A randomized trial of diphenhydramine as prophylaxis against metoclopramide-induced akathisia in nauseated emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009; **53**:379–385.
36. Stryjer R, et al. Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2010; **33**:219–222.
37. Gross-Isseroff R, et al. The 5-HT1D receptor agonist zolmitriptan for neuroleptic-induced akathisia: an open label preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; **20**:23–25.
38. Avital A, et al. Zolmitriptan compared to propranolol in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; **19**:476–482.
39. Erdur B, et al. A trial of midazolam vs diphenhydramine in prophylaxis of metoclopramide-induced akathisia. *Am J Emerg Med* 2012; **30**:84–91.

معالجة خلل الحركة المتأخر

خلل الحركة المتأخر (TD) مشكلة مصادفة بشكل أقل شيوعاً الآن مقارنةً مع العقود الماضية,[1,2] ربما بسبب الإدخال والانتشار الواسع لاستخدام SGAs ,[3-6] والتي لها بشكل عام خطر أقل لهذه الحالة مقارنةً مع FGAs. غالباً ما يكون علاج TD غير ناجح, لذا الوقاية , الكشف الباكر والمعالجة الباكرة أمر أساسي.[7,8] هناك دليل يقترح أن TD مرتبط مع اختلال معرفي أكبر,[7,9] باثولوجيا نفسية أكثر شدة[10,11] ومعدل وفيات أعلى.[12,13]

بينما SGAs اقل احتمالا لأن تسبب TD ,[14-19] إلا أن الحالة تحدث مع هذه الأدوية ,بمعدل وقوع اجمالي تقديري 4٪ تقريبا ,[18] مع أن مسؤولية حدوثها متنوعة بين الأفراد وبين أدوية SGA .[20-23] إحدى التحاليل التلوية (meta-analysis) قدرت الخطر السنوي لحدوث TD عند الافراد الذين يأخذون FGAs بأن يكون 3.7-12.5٪ (يعتمد على نوع الدواء) و 1.7-4.8٪ عند الذين يأخذون SGAs.[24] قد يكون خطر تطور TD متعلق بمدى شَغل مستقبلات D2 (شَغْل أكبر , خطر أكبر) بالدواء.[25] لكن البيانات من تحليل تلوي (meta-analysis) واسع ل RCTs ذوات صلة لم تدعم فكرة أن الخطر الأقل لحدوث TD عند استخدام SGAs مقارنةً مع FGAs له علاقة باستخدام جرعات عالية من الأخير.[24] هناك إشارة إلا أن ناهضات الدوبامين الجزئية (أو على الأقل aripiprazole) قد يكون لها المعدل الأقل لحدوث TD.[24] من الغير الواضح ما إذا كان خطر حدوث TD يختلف ما بين FGA وبين مستحضرات LAI ل SGA ,[26] لكن يُفترض أنه من المحتمل أن معدلات حدوث أقل مرتبطة مع LAIs ل SGA .

قد يحدث TD مع جرعات منخفضة من haloperidol (و مع غياب وجود اضطراب حركي حاد سابق[27]) و بعد استخدام مناهضات الدوبامين الأخرى مثل metoclopramide .[28]

لوحظ TD أيضاً عندى مرضى لم يتلقوا علاجاً قط في كل من النوبة الأولى للفصام[29,30] و الفصام المؤكد[31].

المعالجة – الخطوات الأولى

توصي معظم السُلطات بسحب أي مضاد كوليني موصوف بشكل مشترك وتقليل جرعة مضاد الذهان كخطوات أولى لدى أولئك الذين لديهم علامات TD مبكرة[32,33] (بالرغم من أن تقليل الجرعة قد يُسيئ من TD في البداية). لكن Cochrane وجدت تأييد قليل لتخفيض الجرعة[34] أو سحب المضاد الكوليني[35] ولا توصي الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب بتخفيض الجرعة.[36] مع ذلك, يعتبر سحب مضاد الذهان الموصوف ممارسة شائعة عند بداية مشاهدة TD واستبداله بآخر ملاحظ أن له مسؤولية أقل لهذه الحالة. لكن هناك دليل محدود على فائدة التحويل إلى أي SGA معين.[36]

من المرجح أن استخدام clozapine[32,37] هو الأكثر تأييداً بهذا الخصوص, لكن قد يكون quetiapine, والذي هو الاخر مناهض دوباميني مخططي ضعيف, فعالاً أيضاً ,[38-44] ويعتبر olanzapine[39-42,45,46] و aripiprazole[47] خيارات محتملة أخرى. هناك القليل من البيانات المدعمة بخصوص risperidone,[48] لكن لايعتبر استخدامه لدى مريض لديه TD مؤكد خيار منطقي ,نظراً لأنه من المرجح بأن يكون ل risperidone ارتباط أكبر لحدوث اضطراب حركي حاد مقارنة مع olanzapine,clozapine و quetiapine.

المعالجة – أدوية إضافية

نظراً لأنه لا يوجد أدلة كافية لكي يُوصى بخفض الجرعة كعلاج ل TD , ولأنه ليس من المستحسن دائماً تبديل أو سحب مضاد الذهان, غالباً ما يتم استخدام أدوية إضافية . تحليل تلوي صدر عام 2020 [49] وجد فائدة واضحة فقط في مثبطات VMAT-2 الثلاثة المرخصة, فيتامين E , amantadine وفيتامين B6 (pyridoxine). الجدول 1.15 يعدد أدوية TD الإضافية الموصوفة الأكثر شيوعاً.

الجدول 1.15 أدوية الخيار الأول (مرتبة أبجدياً ; لا وجود لتفضيل ضمني)

الدواء	تعليقات
Amantadin[49-52]	نادراً ما يستخدم لكن على ما يبدو فعال بجرعة 100-300 ملغ في اليوم
Benzodiazepines[32,33]	يستخدم بشكل واسع ل TD, لكن مراجعة Cochrane اعتبرت أن أدلة النجاعة المحدودة غير حاسمة.[53] قد يكون الاستخدام المتقطع ضروري لتجنب تحمل التأثيرات. الأشيع استخداماً clonazepam 1-4 ملغ/يوم و diazepam 6-25 ملغ/يوم, مع وجود أدلة داعمة أفضل للأول [36,54]
Deutetrabenazine [8,52,55–57]	Deutetrabenazine (مثبط VMAT-2) فعال أيضا كعلاج لTD. مرخص لعلاج TD في الولايات المتحدة الأمريكية.[58] له أدلة داعمة أفضل مقارنة مع tetrabenazine. عمر نصف أطول مقارنة مع tetrabenazine لكنه ما يزال بحاجة أن يُأخذ مرتين في اليوم. معدل منخفض لحدوث تأثيرات نفسية و عصبية. الجرعة هي 12-48 ملغ/يوم
Ginkgo biloba[52,59]	محمول بشكل جيد. توصلت مراجعة Cochrane إلا أنه وبالرغم من أن Ginko biloba يستطيع تقليل أعراض TD , إلا أن الأدلة المتوفرة لا تبرر استخدامه الروتيني كعلاج.[60] أظهر تحليل تلويّ (meta-analysis) لثلاث RCTs صينية تأثير جيد بجرعة 240 ملغ/يوم[61]
Pyridoxine[62]	مدعوم من قبل Cochrane [63] وتحليل تلويّ (meta-analysis).[49] الجرعة – حتى 400 ملغ/يوم
Tetrabenazine[64,65]	مرخص فقط لعلاج حالات TD المتوسطة إلى الشديدة في المملكة المتحدة. قد يحدث كل من الاكتئاب , النعاس, الباركنسونية و تعذر الجلوس.[54,66] الجرعة هي 25-200 ملغ/يوم. Reserpine (نموذج تأثير مشابه) فعال أيضا لكنه نادراً إن لم يكن مطلقاً ما يستخدم
Valbenazine [8,56,60,67-70]	تدعم الأدلة أن ل Valbenazine (مثبط VMAT-2) نسبة فائدة-خطر ملائمة كعلاج لTD . مرخص لعلاج TD في الولايات المتحدة الأمريكية.[71] جرعة من 80 ملغ مرة واحدة يومياً فعالة والبروفايل القلبي الوعائي سليم. نسبة وقوع منخفضة للاكتئاب و تعذر الجلوس
Vitamin E [49,72]	دراسات عديدة لكنها لم تستطع أن تؤكد نجاعته بشكل قاطع. تقترح Cochrane وجود أدلة فقط لإبطاء تدهور TD.[8,73] الجرعة في مجال 400-1600 وحدة دولية/يوم

المعالجة – خيارات أخرى ممكنة

العدد الكبير لعلاجات TD المقترحة تعكس بلا شك الفعالية المحدودة بعض الشيء للعلاجات المعيارية, على الأقل قبل إدخال Valbenazine و deutetrabenazine . يُعدد الجدول 1.16 بعض من هذه العلاجات المفترضة وفق تسلسل أبجدي.

الجدول 1.16 خيارات أخرى لعلاج TD

الدواء	تعليقات
حموض الأمينية [74]	استخدامها مدعوم بدراسة صغيرة معشاة مضبوطة بالغُفُل (randomised, placebo-controlled trial) . خطر سمية منخفض
ذيفان الوشيقية [75-78]	تقارير حالة (Case reports) عن نجاحه في خلل الحركة الموضع. حاليا ربما يعتبر العلاج المختار للأعراض البؤرية التي تسبب العجز أو الكرب
مناهضات الكالسيوم[79]	عدد قليل من الدراسات المنشورة لكن لا تستخدم بشكل واسع. رفضها Cochrane. [80] تحليل تلوي (metaanalysis) وجد أنه لا تأثير لها [49]
Donepezil [81-83]	مدعوم بدراسة مفتوحة وحيدة و سلاسل حالات (case series) . RCT وحيدة سلبية (n=12) . الجرعة هي 10 ملغ/يوم . لا دليل واضح على نجاعة rivastigmine أو galantamine [84]
زيوت السمك [85,86]	تأييد محدود جدا لاستخدام EPA بجرعة 2 غ/يوم
Fluvoxamine [87]	ثلاث تقارير حالة (case reports). الجرعة هي 100 ملغ/يوم. احذر من التداخلات
Gabapentin [88]	أعطى ثِقَل للنظرية التي تنص على أن الآليات التي تؤثر على GABA تحسن TD . الجرعة هي 900-1200 ملغ/يوم .بيانات غير حاسمة فيما يتعلق ببقية ضاهيات GABA [89]
Levetiracetam [90-93]	ثلاثة دراسة حالة (case studies) منشورة. RCT واحدة . الجرعة حتى 3000 ملغ/يوم
Melatonin [94]	استخدامه مدعوم بتحليل تلوي (meta-analysis) لأربعة دراسات.[95] عادة جيد التحمل. الجرعة هي 10 ملغ/يوم. هناك بعض الأدلة على أن النمط الجيني لمستقبلات الميلاتونين يحدد خطر حدوث TD[96]
Naltrexone [97]	قد يكون فعالاً عند إضافته إلى benzodiazepines . جيد التحمل الجرعة هي 200 ملغ/يوم
Ondansetron [98,99]	أدلة محدودة لكن سميته قليلة. الجرعة حتى 12ملغ/يوم
Propranolol [100-102]	سابقا كان علاج واسع الاستخدام نسبياً. دراسات مفتوحة (Open-label studies) فقط و ربما دراسة معشاة استباقية (prospective randomized trial) وحيدة مكفولة. الجرعة هي 40-120 ملغ/يوم. احذر من مضادات الاستطباب (الربو,بطء القلب,انخفاض الضغط)
Quercetin [103]	مركب نباتي يعتقد بأنه مضاد تأكسد. بعض تقارير الحالة (case reports) الواعدة [103-105]
Sodium oxybate [106]	دراسة حالة وحيدة (case report) . كانت الجرعة 8 غ/يوم
التحريض المغناطيسي المتكرر عبر القحف (rTMS) [107-108]	تقترح بيانات RCT على مرضى لديهم "المتلازمة المتأخرة" إمكانية أن يكون rTMS عالي التواتر لنصفي الكرة المخية علاج ملائم عندما لا يستجيب TD إلى علاجات "الخط الأول"[107]
Zolpidem [109]	ثلاثة تقارير حالة (case reports). الجرعة هي 10-30 ملغ في اليوم

المراجع

1. Merrill RM, et al. Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. *BMC Psychiatry* 2013; **13**:152.
2. Kane JM, et al. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988; **8**:52s–56s.
3. De Leon J. The effect of atypical versus typical antipsychotics on tardive dyskinesia: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; **257**:169–172.
4. Halliday J, et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 23: movement disorders. 20-year review. *Br J Psychiatry* 2002; **181**:422–427.
5. Kane JM. Tardive dyskinesia circa 2006. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:1316–1318.
6. Eberhard J, et al. Tardive dyskinesia and antipsychotics: a 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; **21**:35–42.
7. Wu JQ, et al. Tardive dyskinesia is associated with greater cognitive impairment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; **46**:71–77.
8. Ricciardi L, et al. Treatment recommendations for tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* 2019; **64**:388–399.
9. Strassnig M, et al. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. *CNS Spectr* 2018; **23**:370–377.
10. Yuen O, et al. Tardive dyskinesia and positive and negative symptoms of schizophrenia. A study using instrumental measures. *Br J Psychiatry* 1996; **168**:702–708.
11. Ascher-Svanum H, et al. Tardive dyskinesia and the 3-year course of schizophrenia: results from a large, prospective, naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:1580–1588.
12. Dean CE, et al. Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index. *Br J Psychiatry* 2009; **194**:360–364.
13. Chong SA, et al. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**:5–8.
14. Beasley C, et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999; **174**:23–30.
15. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; **61 Suppl 4**:21–26.
16. Correll CU, et al. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:414–425.
17. Dolder CR, et al. Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients. *Biol Psychiatry* 2003; **53**:1142–1145.
18. Correll CU, et al. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008; **21**:151–156.
19. Carbon M, et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:e264–e278.
20. Keck ME, et al. Ziprasidone-related tardive dyskinesia (Letter). *Am J Psychiatry* 2004; **161**:175–176.
21. Maytal G, et al. Aripiprazole-related tardive dyskinesia. *CNS Spectr* 2006; **11**:435–439.
22. Fountoulakis KN, et al. Amisulpride-induced tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 2006; **88**:232–234.
23. Sachdev P. Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; **38**:445–449.
24. Carbon M, et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2018; **17**:330–340.
25. Yoshida K, et al. Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Schizophr Res* 2014; **153**:184–188.
26. Saucedo Uribe E, et al. Preliminary efficacy and tolerability profiles of first versus second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020; **129**:222–233.
27. Oosthuizen PP, et al. Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:1075–1080.
28. Kenney C, et al. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. *J Clin Pharmacol* 2008; **48**:379–384.
29. Pappa S, et al. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 2009; **39**:1065–1076.
30. Puri BK, et al. Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**:76–78.
31. McCreadie RG, et al. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2002; **181**:135–137.
32. Duncan D, et al. Tardive dyskinesia: how is it prevented and treated? *Psychiatric Bull* 1997; **21**:422–425.
33. Simpson GM. The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 2000; **61 Suppl 4**:39–44.
34. Bergman H, et al. Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **2**:Cd000459.
35. Bergman H, et al. Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **1**:Cd000204.
36. Bhidayasiri R, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; **81**:463–469.
37. Pardis P, et al. Clozapine and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychopharmacology* 2019; **33**:1187–1198.
38. Vesely C, et al. Remission of severe tardive dyskinesia in a schizophrenic patient treated with the atypical antipsychotic substance quetiapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; **15**:57–60.

39. Alptekin K, et al. Quetiapine-induced improvement of tardive dyskinesia in three patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; **17**:263–264.
40. Nelson MW, et al. Adjunctive quetiapine decreases symptoms of tardive dyskinesia in a patient taking risperidone. *Clin Neuropharmacol* 2003; **26**:297–298.
41. Emsley R, et al. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:696–701.
42. Bressan RA, et al. Atypical antipsychotic drugs and tardive dyskinesia: relevance of D2 receptor affinity. *J Psychopharmacology* 2004; **18**:124–127.
43. Sacchetti E, et al. Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics: a 124-week case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; **18**:357–359.
44. Gourzis P, et al. Quetiapine in the treatment of focal tardive dystonia induced by other atypical antipsychotics: a report of 2 cases. *Clin Neuropharmacol* 2005; **28**:195–196.
45. Soutullo CA, et al. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: a report of two cases. *J Clin Psychopharmacol* 1999; **19**:100–101.
46. Kinon BJ, et al. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28**:985–996.
47. Chan CH, et al. Switching antipsychotic treatment to aripiprazole in psychotic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a 24-week follow-up study. *Int Clin Psychopharmacol* 2018; **33**:155–162.
48. Bai YM, et al. Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:1342–1348.
49. Artukoglu BB, et al. Pharmacologic treatment of tardive dyskinesia: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Psychiatry* 2020; **81**:19r12798.
50. Angus S, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1997; **17**:88–91.
51. Pappa S, et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2010; **33**:271–275.
52. Bhidayasiri R, et al. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 2018; **389**:67–75.
53. Bergman H, et al. Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **1**:Cd000205.
54. Rana AQ, et al. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther* 2013; **7**:1329–1340.
55. Cummings MA, et al. Deuterium tetrabenazine for tardive dyskinesia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2018; **11**:214–220.
56. Solmi M, et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2018; **12**:1215–1238.
57. Claassen DO, et al. Deutetrabenazine for tardive dyskinesia and chorea associated with Huntington's disease: a review of clinical trial data. *Exp Opin Pharmacother* 2019; **20**:2209–2221.
58. Citrome L. Deutetrabenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2017; **71**:e13030.
59. Zhang WF, et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:615–621.
60. Soares-Weiser K, et al. Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **3**:Cd000208.
61. Zheng W, et al. Extract of Ginkgo biloba for tardive dyskinesia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 2016; **49**:107–111.
62. Lerner V, et al. Vitamin B(6) in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 2001; **158**:1511–1514.
63. Adelufosi AO, et al. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
64. Jankovic J, et al. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; **48**:358–362.
65. Leung JG, et al. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother* 2011; **45**:525–531.
66. Kenney C, et al. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007; **22**:193–197.
67. Hauser RA, et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017; **174**:476–484.
68. Kane JM, et al. Efficacy of valbenazine (NBI-98854) in treating subjects with tardive dyskinesia and schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacol Bull* 2017; **47**:69–76.
69. Josiassen RC, et al. Long-term safety and tolerability of valbenazine (NBI-98854) in subjects with tardive dyskinesia and a diagnosis of schizophrenia or mood disorder. *Psychopharmacol Bull* 2017; **47**:61–68.
70. Lindenmayer JP, et al. A long-term, open-label study of valbenazine for tardive dyskinesia. *CNS Spectr* 2020: [Epub ahead of print].
71. Citrome LL. Medication Options and Clinical Strategies for Treating Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2020; **81**:TV18059BR18052C.
72. Zhang XY, et al. The effect of vitamin E treatment on tardive dyskinesia and blood superoxide dismutase: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:83–86.
73. Soares-Weiser K, et al. Vitamin E for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **1**:Cd000209.

74. Richardson MA, et al. Efficacy of the branched-chain amino acids in the treatment of tardive dyskinesia in men. *Am J Psychiatry* 2003; **160**:1117–1124.
75. Tarsy D, et al. An open-label study of botulinum toxin A for treatment of tardive dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1997; **20**:90–93.
76. Brashear A, et al. Comparison of treatment of tardive dystonia and idiopathic cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Mov Disord* 1998; **13**:158–161.
77. Hennings JM, et al. Successful treatment of tardive lingual dystonia with botulinum toxin: case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; **32**:1167–1171.
78. Beckmann YY, et al. Treatment of intractable tardive lingual dyskinesia with botulinum toxin. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:250–251.
79. Essali A, et al. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Cd000206.
80. Essali A, et al. Calcium channel blockers for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **3**:Cd000206.
81. Caroff SN, et al. Treatment of tardive dyskinesia with donepezil. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**:128–129.
82. Bergman J, et al. Beneficial effect of donepezil in the treatment of elderly patients with tardive movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:107–110.
83. Ogunmefun A, et al. Effect of donepezil on tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**:102–104.
84. Tammenmaa-Aho I, et al. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **3**:Cd000207.
85. Emsley R, et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2006; **84**:112–120.
86. Vaddadi K, et al. Tardive dyskinesia and essential fatty acids. *Int Rev Psychiatry* 2006; **18**:133–143.
87. Albayrak Y, et al. Beneficial effects of sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia and tardive akathisia in patients with schizophrenia: report of three cases. *Psychiatry Investig* 2013; **10**:417–420.
88. Hardoy MC, et al. Gabapentin in antipsychotic-induced tardive dyskinesia: results of 1-year follow-up. *J Affect Disord* 2003; **75**:125–130.
89. Alabed S, et al. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **4**:Cd000203.
90. McGavin CL, et al. Levetiracetam as a treatment for tardive dyskinesia: a case report. *Neurology* 2003; **61**:419.
91. Meco G, et al. Levetiracetam in tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2006; **29**:265–268.
92. Woods SW, et al. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:546–554.
93. Chen PH, et al. Rapid improvement of neuroleptic-induced tardive dyskinesia with levetiracetam in an interictal psychotic patient. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:205–207.
94. Shamir E, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; **58**:1049–1052.
95. Sun CH, et al. Adjunctive melatonin for tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017; **29**:129–136.
96. Lai IC, et al. Analysis of genetic variations in the human melatonin receptor (MTNR1A, MTNR1B) genes and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2011; **12**:143–148.
97. Wonodi I, et al. Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:441–445.
98. Sirota P, et al. Use of the selective serotonin 3 receptor antagonist ondansetron in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2000; **157**:287–289.
99. Naidu PS, et al. Reversal of neuroleptic-induced orofacial dyskinesia by 5-HT3 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2001; **420**:113–117.
100. Perenyi A, et al. Propranolol in the treatment of tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1983; **18**:391–394.
101. Pitts FN, Jr. Treatment of tardive dyskinesia with propranolol. *J Clin Psychiatry* 1982; **43**:304.
102. Hatcher-Martin JM, et al. Propranolol therapy for Tardive dyskinesia: a retrospective examination. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; **32**:124–126.
103. Naidu PS, et al. Reversal of haloperidol-induced orofacial dyskinesia by quercetin, a bioflavonoid. *Psychopharmacology* 2003; **167**:418–423.
104. Naidu PS, et al. Quercetin, a bioflavonoid, attenuates haloperidol-induced orofacial dyskinesia. *Neuropharmacology* 2003; **44**:1100–1106.
105. Naidu PS, et al. Reversal of reserpine-induced orofacial dyskinesia and cognitive dysfunction by quercetin. *Pharmacology* 2004; **70**:59–67.
106. Berner JE. A case of sodium oxybate treatment of tardive dyskinesia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:862.
107. Khedr EM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tardive syndromes: double randomized clinical trial. *J Neur Trans* 2019; **126**:183–191.
108. Brambilla P, et al. Transient improvement of tardive dyskinesia induced with rTMS. *Neurology* 2003; **61**:1155.
109. Waln O, et al. Zolpidem improves tardive dyskinesia and akathisia. *Mov Disord* 2013; **28**:1748–1749.

زيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان

زيادة الوزن ,عامل خطر استقلابي قلبي, هي تأثير جانبي شائع لمضادات الذهان.[1] الآلية وراء زيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان غير مفهومة بشكل جيد,[2] رغم أن عوامل مثل مناهضات $5HT_{2c}$, مناهضات H_1 ,مناهضات D_2 , وزيادة اللِبتين المصلي (مما يؤدي إلى إزالة تحسس اللِبتين) [3-5] من الشائع أن تكون متواطئة. ليس هناك أي دليل على أن هذه الأدوية تمارس أي تأثير استقلابي مباشر: يبدو أن زيادة الوزن ناجمة عن زيادة استهلاك الطعام و في بعض الحالات نقص في صرف الطاقة. [6,7] يبدو أن خطر زيادة الوزن مرتبط بالاستجابة السريرية [8,9] (رغم أن هذا الارتباط قد يكون صغير جداً لكي يكون له أهمية سريرية) , والذي قد يكون لها أساس وراثي.[11] قد تكون زيادة الوزن أكثر وضوحاً عند المرضى الذين لم يتلقوا علاج بمضادات الذهان من قبل وخلال المراحل المبكرة من علاج المرض النفسي, [12-14] وقد تكون النساء بخطر أكبر مقارنة مع الرجال.[15,16]

تقريباً كل مضادات الذهان المتوفرة قد تم ربطها مع زيادة الوزن,[12] مع ذلك فإن متوسط الزيادة في وزن الجسم يختلف بشكل كبير ما بين هذه الأدوية.وهناك أيضا تنوع ملحوظ ما بين الأفراد الذين تم علاجهم , فبعضهم يخسر وزناً, وبعضهم لا يكسب أي وزن والبعض الآخر يكسب وزناً بشكل كبير. وبالتالي فإن معرفة متوسط زيادة الوزن المبلغ عنها لدواء معين قد لا يكون مُنبئ مفيد لكمية الوزن التي قد يكتسبها الفرد. تقييم المسؤولية النسبية لمضادات الذهان المختلفة لإحداث زيادة الوزن مبني بشكل كبير على دراسات قصيرة الأمد. وبالرغم من هذه المحددات, فإن النتائج من تحاليل تلوية مباشرة وغير مباشرة تقترح أنه يمكن تجميع هذه الأدوية في ثلاث مجموعات بناءً على مسؤليتها النسبية لإحداث زيادة الوزن [17] (انظر للجدول 1.17)

الجدول 1.17 زيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان [18-25]

الدواء	خطر/مدى زيادة الوزن
Clozapine	عالي
Olanzapine	
Chlorpromazine	متوسط
Iloperidone	
Sertindole	
Quetiapine	
Risperidone	
Paliperidone	
Amisulpride	منخفض
Asenapine	
Brexpiprazole	
Aripiprazole	
Cariprazine	
Haloperidol	
Lumateperone	
Lurasidone	
Sulpiride	
Trifluoperazine	
Ziprasidone	

انظر للمقطع التالي لنصائح من أجل تدبير زيادة الوزن المحدثة بمضادات الذهان

المراجع

1. Barton BB, et al. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Exp Opin Drug Saf* 2020; **19**:295–314.
2. Correll CU, et al. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011; **17**:97–107.
3. Nielsen MO, et al. Striatal reward activity and antipsychotic-associated weight change in patients with schizophrenia undergoing initial treatment. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:121–128.
4. Ragguett RM, et al. Association between antipsychotic treatment and leptin levels across multiple psychiatric populations: an updated meta-analysis. *Human Psychopharmacology* 2017; **32**:e2631.
5. Reynolds GP, et al. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacology* 2017; 269881117722987.
6. Benarroch L, et al. Atypical antipsychotics and effects on feeding: from mice to men. *Psychopharmacology* 2016; **233**:2629–2653.
7. Cuerda C, et al. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr* 2014; **68**:146–152.
8. Sharma E, et al. Association between antipsychotic-induced metabolic side-effects and clinical improvement: a review on the Evidence for 'metabolic threshold'. *Asian J Psychiatr* 2014; **8**:12–21.
9. Garcia-Rizo C. Antipsychotic-induced weight gain and clinical improvement: a psychiatric paradox. *Frontiers in Psychiatry* 2020; **11**:560006.
10. Hermes E, et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2011; **128**:166–170.
11. Zhang JP, et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016; **42**:1418–1437.
12. Bak M, et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; **9**:e94112.
13. McEvoy JP, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; **164**:1050–1060.
14. Foley DL, et al. Cardiometabolic risk indicators that distinguish adults with psychosis from the general population, by age and gender. *PLoS One* 2013; **8**:e82606.
15. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull* 2009; **35**:937–948.
16. Santini I, et al. The metabolic syndrome in an Italian psychiatric sample: a retrospective chart review of inpatients treated with antipsychotics. *Riv Psichiatr* 2016; **51**:37–42.
17. Cooper SJ, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacology* 2016; **30**:717–748.
18. Rummel-Kluge C, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; **123**:225–233.
19. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; **382**:951–962.
20. Cutler AJ, et al. Long-term safety and tolerability of iloperidone: results from a 25-week, open-label extension trial. *CNSSpectr* 2013; **18**:43–54.
21. McEvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **311**:1978–1987.
22. Lao KS, et al. Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs* 2016; **30**:1043–1054.
23. Leucht S, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017; **174**:927–942.
24. Garay RP, et al. Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries. *Exp Opin Pharmacother* 2016; **17**:921–936.
25. Musil R, et al. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Exp Opin Drug Saf* 2015; **14**:73–96.

معالجة زيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان

تعتبر زيادة الوزن تأثير ضار هام لتقريباً كل مضادات الذهان ولها عواقب واضحة على الصورة الذاتية , الإمراضية و معدل الوفيات. لذلك فإن الوقاية والعلاج من الأمور التي نوعا ما مُلحة سريرياً.

المراقبة

يجب على الأقل كحد أدنى وَزنْ وتسجيل الأوزان بشكل واضح لدى المرضى الذين يبدأون المعالجة بمضادات الذهان أو الذين يغيرون أدويتهم. في الحالة المثالية فإنه يجب أيضا تسجيل مشعر كتلة الجسم (BMI) ومحيط الخصر. [1,2] يوصى في المرحلة المبكرة من المعالجة بمراقبة وزن الجسم كل أسبوع أو أسبوعين للأشهر الستة الأولى على الأقل. [2,3]

زيادة الوزن السريعة بشكل مبكر من المعالجة (مثل زيادة بمقدار ≤ 5٪ فوق القيمة القاعدية بعد شهر من المعالجة) تتنبئ بشكل قوي بحدوث زيادة وزن طويلة الأمد ويجب أن تستدعي اعتبارات للقيام بإجراءات وقائية أو تصحيحية. [4-6] في المعالجة المستمرة بمضادات الذهان ,يُوصى بالقياس السنوي للوزن كحد أدنى. [2,3,7] في الممارسة السريرية, فإن مراقبة زيادة الوزن والتأثيرات الجانبية الاستقلابية الأخرى لدى الأشخاص الذين يعالجون بمضادات الذهان بشكل مستمر محدودة ومتقلبة, تفشل في تحقيق أفضل ممارسة مُوصى بها. [8-13]

المعالجة والوقاية

تتناول معظم المؤلفات ذات الصلة في هذا الخصوص محاولات لإنقاص الوزن المكتسب من خلال المعالجة عن طريق الأدوية ,على الرغم من أنه في الوقت الحالي هناك بيانات مفيدة تقترح بأن التدخل المبكر يستطيع الوقاية أو التخفيف من زيادة الوزن.[14,15]

عندما تحدث زيادة الوزن , تتضمن الخيارات البدئية تبديل الأدوية أو إنشاء برامج سلوكية (أو كليهما). دائما ما يحمل تبديل الأدوية خطر النكس و عدم الاستمرارية في العلاج , [16] لكن هناك دعم قوي إلى حداً ما للتحويل إلى aripiprazole [17,18] , Ziprasidone [19-21] أو lurasidone [22,23] كطريقة لمعاكسة زيادة الوزن. من الممكن أن يكون التحويل إلى مضادات ذهان أخرى لها ميل أقل لإحداث زيادة الوزن مفيداً أيضاً. [2,24,25]

يعتبر aripiprazole كمساعد خياراً آخر : حيث لوحظ حدوث انخفاض في الوزن عندما تمت إضافة aripiprazole إلى مضادات ذهان مثل clozapine و olanzapine. [15,26]

قد يكون للإيقاف التام للمعالجة بمضادات الذهان ارتباط بخسارة الوزن, [27,28] لكن هذا الإجراء غير ملائم سريرياً للغالبية العظمى من الناس الذين يعانون من فصام متعدد النوب. لاحظ أنه, في حين أن بعضاً من استراتيجيات التحويل والإضافة قد تقلل من الزيادة الإضافية للوزن أو تسهل خسارة الوزن, لكن التأثير الإجمالي بسيط عموما والعديد من المرضى يستمرون بالبقاء مفرطي الوزن. غالبا ما يتطلب اجراء تداخلات إضافية في نمط الحياة حينما يكون BMI ضمن أو يتجه للمجال الطبيعي.

تم اقتراح تشكيلة من التداخلات في نمط الحياة وقُيمت بنتائج جيدة. [2,14,29-32] تتنوع هذه المداخلات, لكنها بشكل أساسي " برامج سلوكية لنمط الحياة " تهدف لتحسين النظام الغذائي وزيادة النشاط البدني. أظهرت تحاليل تلوية (Meta-analyses) ل RCTs تأثير قوي لهذه التداخلات الغير دوائية على كل من الوقاية و التدخل. [14,30]

يجب أخذ الطرق الدوائية بعين الاعتبار فقط حين تفشل استراتيجيات المعالجة السلوكية أو حين يفشل التحويل إلى دواء له مسؤولية أقل لإحداث زيادة الوزن أو حينما تشكل البدانة خطر جسدي فوري وواضح على المريض . تم تعداد بعض الخيارات الدوائية لمعالجة زيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان في الجدول 1.18 . بعض المعالجات التي نُصح بها في الإصدارات السابقة (مثل مناهضات H_2) تمت إزالتها من هذا الجدول لأن الأدلة لاتدعم استخدامها بعد الآن.

يرجح الآن بأن Metformin هو الدواء المختار للوقاية والمعالجة في زيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان , بالرغم من أنه في نهاية المطاف قد يتم إثبات أن ناهضات GLP-1 أكثر فاعلية وأفضل تحملاً. قد يكون لجراحة البدانة دور في بعض الحالات النادرة الشديدة التي فشلت فيها كل الطرق الأخرى ; [33] لكن لا يعرف مدى نجاعة جراحة البدانة في زيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان. [2]

الجدول 1.18 المعالجة الدوائية لزيادة الوزن المُحدثة بمضادات الذهان (مرتبة أبجدياً)

الدواء	تعليقات
Amantadine [34,35] (100-300 ملغ/يوم)	قد يخفف من زيادة الوزن المتعلقة ب olanzapine .يبدو بأنه جيد التحمل بصرف النظر عن الأرق و عدم الارتياح البطني. قد (على الأقل,نظرياً) يفاقم الذهان.الأدلة المسندة محدودة جداً لكي توصي به [2]
Alpha-lipoic acid [36-38] (1200 ملغ/يوم)	قد تؤدي المكملات إلى خسارة وزن صغيرة قصيرة الأمد.بيانات محدودة فيما يخص كسب الوزن المُحدث بمضادات الذهان . لايوصى به
إضافة Aripiprazole [15,32,39] (5-15 ملغ/يوم)	تظهر RCTs أن له تأثيرات مفيدة على خسارة الوزن و ربما معالم استقلابية أخرى حين استخدامه كعلاج مساعد ل clozapine أو olanzapine. يبدو أن استخدامه كعلاج مساعد آمن ومن الغير مرجح بأن يفاقم الذهان. يوصى به كخيار ممكن فيما يتعلق بزيادة الوزن المرتبطة ب clozapine أو olanzapine . لا يُوصى باستخدامه مع الأدوية المضادة للذهان الأخرى
Betahistine [40,41] (48 ملغ/يوم)	قد يخفف من زيادة الوزن المتعلقة ب olanzapine . بيانات محدودة. لايُوصى به
Bupropion [42,43] (amfebutamone)	يبدو أنه فعال في البدانة عندما يشترك مع نظام غذائي محدود الكالوري. يبدو أنه لا يفاقم أعراض الذهان, على الأقل حين استخدامه للإقلاع عن التدخين.[44] القليل من البيانات لتأثيراته على كسب الوزن المُحدث بالأدوية . لايُوصى به
Bupropion + naltrexone [45] (Contrave/Mysimba)	تمت الموافقة على هذه المشاركة لتدبير الوزن كإضافة على النظام الغذائي و التمارين. لا بيانات بخصوص كسب الوزن المُحدث بالأدوية . لا يُوصى به, لكن لا ينبغي استبعاده
Fluvoxamine [46-48] (50 ملغ/يوم)	سابقا كانت البيانات متضاربة لكن أوضحت إحدى ال RCT قصيرة الأمد أنه يخفف زيادة الوزن المُحدثة ب clozapine (ربما مرتبطة بنسبة clozapine إلى norclozapine أعلى). التعاطي المشترك يزيد بشكل ملحوظ مستويات clozapine , مما يتطلب حذر شديد. الأدلة المسندة محدودة جداً لكي توصي به
Liraglutide [49,50] (3 ملغ/يوم عن طريق الحقن تحت الجلد)	ناهض ل GLP-1 تمت الموافقة عليه سابقاً لاستخدامه في السكري من النمط الثاني وحاليا تمت الموافقة على استخدامه كمضاد بدانة لدى المرضى غير السكريين. جرعة إنقاص الوزن (3 ملغ/يوم) أعلى مقارنةً مع الجرعة المستخدمة للسكري (≥ 1.8 ملغ). بيانات محدودة فيما يتعلق بزيادة الوزن المُحدثة بالأدوية. أظهرت إحدى ال RCT خسارة وزن مهمة عند مرضى مفرطي الوزن لديهم مقدمة السكري ومستقرين على olanzapine أو clozaoine .[49] له تأثيرات مفيدة على معالم استقلابية أخرى. محمول بشكل جيد لكنه قد يسبب اضطرابات GI . خيار مُوصى به لدى مرضى مقدمة السكري/السكري و في حالة زيادة الوزن المُحدثة ب clozapine . ناهضات GLP-1 الأخرى تم الموافقة عليها فقط لاستخدامها في السكري كما أنه لها مجال جرعة محدود أكثر. قد يكون Exenatide LA (ناهض GLP-1 لمرة واحدة أسبوعياً) فعال في إنقاص الوزن لدى المرضى المعالجين ب clozapine [51] لكن ربما ليس مع مضادات الذهان الأخرى [52]

الجدول 1.18 (تكملة)

الدواء	تعليقات
Metformin [2,32,53,54] (500-2000 ملغ/يوم)	حاليا تدعم قاعدة معطيات هامة (عند المرضى غير السكريين) استخدام metformin في كل من إنقاص وعكس الزيادة الوزنية التي سببتها مضادات الذهان (بشكل أساسي olanzapine). له تأثيرات مفيدة على معالم استقلابية أخرى. عليه بعض الدراسات السلبية, لكن أظهرت تحاليل تلوية (Meta-analyses) أن تأثيره هام وواضح. منذ ذلك الحين نُشرت RCT إيجابية واحدة [55] ودراسة واسعة [56] عن الأطفال والمراهقين الذين لديهم ASD. يعتبر مثالي لدى الأشخاص الذين لديهم زيادة وزنية و سكري أو متلازمة المبيض متعدد الكيسات. انتبه إلى أن العلاج ب metformin يزيد من خطر عوز فيتامين B_{12} [57]
Melatonin [58-60] (حتى 5 ملغ في الليل)	تظهر RCT صغيرة أنه يخفف من زيادة الوزن المُحدثة ب olanzapine. تظهر دراسات أخرى نتائج سلبية. يعتبر تأثيره, إن كان له تأثير من الأساس, صغيرا
Methylcellulose (1500 ملغ ac)	قديم الطراز ومستحضر غير مستساغ إلى حداً ما. لا بيانات فيما يتعلق بزيادة الوزن المُحدثة بالأدوية لكنه كان يستخدم سابقاً بشكل واضح وواسع. كما أنه يعمل أيضاً كمُسْهِل مشكل للكتلة, لذا قد يكون ملائم للاستخدام في زيادة الوزن المُحدثة ب clozapine
Modafinil [61,62] (حتى 300 ملغ/يوم)	له بيانات إيجابية محدودة و RCT سلبية واحدة لاستخدامه في زيادة الوزن المُحدثة ب clozapine . لا يُوصى به
Naltrexone [63,64] (25-50 ملغ/يوم)	له بعض النتائج الإيجابية لكن أدلته مقتصرة على اثنتين RCTs ارتياديتين (pilot RCTs) . لا يُوصى به
Orlistat [65-70] (120 ملغ pc/ac tds)	له تأثير مُعول عليه في البدانة, خاصة إذا ما اشترك معه تحديد للكالوري. عدد قليل من البيانات المنشورة فيما يخص زيادة الوزن المُحدثة بالأدوية لكنه يستخدم بشكل واسع في الممارسة مع بعض من النجاح. لوحظ عند القيام بالدراسات على زيادة الوزن المُحدثة ب clozapine أو olanzapine [69,70] بأنه يؤثر على الرجال فقط. تأثيراته محدودة جداً حين استخدامه بدون تقييد للكالوري لدى المرضى النفسيين. يؤدي فشل الالتزام بالحمية قليلة الدهون إلى إسهال دهني و من المحتمل سوء امتصاص للأدوية المأخوذة فموياً . عموما,يعتبر خيار جيد في حالة زيادة الوزن المُحدثة ب clozapine حيث أنه يقلل كل من الوزن وحدوث الإمساك [71]
Reboxetine [15] (4-8 ملغ يومياً)	يخفف من زيادة الوزن المُحدثة ب olanzapine . يعكس بعض التغيرات الاستقلابية. [72] فعال عند مشاركته مع betahistine
Topiramate [32,54,73,74] (حتى 300 ملغ يومياً)	يخفض الوزن بشكل موثوق حتى عندما تكون الزيادة مُحدث بالأدوية. يقترح تحليل تلوي ل RCTs بأن له تأثير أكبر على الوقاية مقارنة مع تأثيره كعلاج. قد تظهر مشاكل بسبب ميل topiramate لإحداث التركين, تخليط و اعتلال معرفي. قد يكون له خصائص مضادة للذهان
Zonisamide [75] (100-600 ملغ/يوم)	دواء مضاد للصرع مع خصائص لإنقاص الوزن. أظهرت RCT بأن 150 ملغ في اليوم أدت إلى نقص هام في الوزن لدى الأشخاص الذين يتلقون SGAs.أظهرت RCT أخرى بأنه (حتى 600 ملغ في اليوم) خفف زيادة الوزن المُحدثة ل olanzapine. أشيع مشاكله التركين , الإسهال و اعتلال معرفي. لايوصى به

ASD اضطرابات طيف التوحد. bd, bis in die (مرتين في اليوم) ; ac, ante cibum (قبل الوجبات) ; pc, post cibum (بعد الوجبات) ; tds, ter die sumendum (ثلاث مرات في اليوم)

المراجع

1. Marder SR, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1334–1349.
2. Cooper SJ, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacology* 2016; **30**:717–748.
3. Galletly C, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; **50**:410–472.
4. American Diabetes Association, et al. Consensus Development Conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**:596–601.
5. Vandenberghe F, et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment. *J Clin Psychiatry* 2015; **76**:e1417–e1423.
6. Lipkovich I, et al. Early evaluation of patient risk for substantial weight gain during olanzapine treatment for schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder. *BMC Psychiatry* 2008; **8**:78.
7. National Institute for Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Quality standard [QS80]. 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/qs80.
8. Barnes TR, et al. Screening for the metabolic syndrome in community psychiatric patients prescribed antipsychotics: a quality improvement programme. *Acta Psychiatr Scand* 2008; **118**:26–33.
9. Mitchell AJ, et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012; **42**:125–147.
10. Barnes TR, et al. Screening for the metabolic side effects of antipsychotic medication: findings of a 6-year quality improvement programme in the UK. *BMJ Open* 2015; **5**:e007633.
11. Crawford MJ, et al. Assessment and treatment of physical health problems among people with schizophrenia: national cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 2014; **205**:473–477.
12. Hammoudeh S, et al. Risk factors of metabolic syndrome among patients receiving antipsychotics: a retrospective study. *Community Ment Health J* 2020; **56**:760–770.
13. Ward T, et al. Who is responsible for metabolic screening for mental health clients taking antipsychotic medications? *Int J Ment Health Nurs* 2018; **27**:196–203.
14. Bruins J, et al. The effects of lifestyle interventions on (long-term) weight management, cardiometabolic risk and depressive symptoms in people with psychotic disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; **9**:e112276.
15. Mizuno Y, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014; **40**:1385–1403.
16. Stroup TS, et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011; **168**:947–956.
17. Mukundan A, et al. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Systematic Rev* 2010; CD006629.
18. Barak Y, et al. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes* 2011; **2011**:898013.
19. Weiden PJ, et al. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:595–600.
20. Montes JM, et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; **31**:383–388.
21. Karayal ON, et al. Switching from quetiapine to ziprasidone: a sixteen-week, open-label, multicenter study evaluating the effectiveness and safety of ziprasidone in outpatient subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Psychiatr Pract* 2011; **17**:100–109.
22. McEvoy JP, et al. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:170–179.
23. Stahl SM, et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:507–515.
24. Gupta S, et al. Weight decline in patients switching from olanzapine to quetiapine. *Schizophr Res* 2004; **70**:57–62.
25. Ried LD, et al. Weight change after an atypical antipsychotic switch. *Ann Pharmacother* 2003; **37**:1381–1386.
26. Galling B, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017; **16**:77–89.
27. De Kuijper G, et al. Effects of controlled discontinuation of long-term used antipsychotics on weight and metabolic parameters in individuals with intellectual disability. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:520–524.
28. Chen EY, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**:c4024.
29. Werneke U, et al. Behavioural management of antipsychotic-induced weight gain: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2003; **108**:252–259.
30. Caemmerer J, et al. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2012; **140**:159–168.
31. Rice J, et al. Integrative management of metabolic syndrome in youth prescribed second-generation antipsychotics. *Med Sci* 2020; **8**:34.
32. Vancampfort D, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019; **18**:53–66.

33. Manu P, et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015; **132**:97–108.
34. Praharaj SK, et al. Amantadine for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012; **2**:151–156.
35. Zheng W, et al. Amantadine for antipsychotic-related weight gain: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2017; **37**:341–346.
36. Kucukgoncu S, et al. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2017; **18**:594–601.
37. Kim E, et al. A preliminary investigation of alpha-lipoic acid treatment of antipsychotic drug-induced weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:138–146.
38. Ratliff JC, et al. An open-label pilot trial of alpha-lipoic acid for weight loss in patients with schizophrenia without diabetes. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2015; **8**:196–200.
39. Zheng W, et al. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:628–636.
40. Barak N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of betahistine to counteract olanzapine-associated weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:253–256.
41. Lian J, et al. Ameliorating antipsychotic-induced weight gain by betahistine: mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Res* 2016; **106**:51–63.
42. Gadde KM, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001; **9**:544–551.
43. Jain AK, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002; **10**:1049–1056.
44. Tsoi DT, et al. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2**:CD007253.
45. Greig SL, et al. Naltrexone ER/Bupropion ER: a review in obesity management. *Drugs* 2015; **75**:1269–1280.
46. Hinze-Selch D, et al. Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight. *Psychopharmacology* 2000; **149**:163–169.
47. Lu ML, et al. Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2018; **193**:126–133.
48. Lu ML, et al. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:766–771.
49. Larsen JR, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017; **74**:719–728.
50. Mayfield K, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists combating clozapine-associated obesity and diabetes. *J Psychopharmacology* 2016; **30**:227–236.
51. Siskind D, et al. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes with exenatide (CODEX) in adults with schizophrenia: a randomised controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2017; **20**:1050–1055.
52. Ishoy PL, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2017; **19**:162–171.
53. Zheng W, et al. Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:x499–x509.
54. Wang C, et al. Outcomes and safety of concomitant topiramate or metformin for antipsychotics-induced obesity: a randomized-controlled trial. *Ann General Psychiatry* 2020; **19**:68.
55. Anagnostou E, et al. Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:928–937.
56. Handen BL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of metformin for the treatment of overweight induced by antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: open-label extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; **56**:849–856.e846.
57. Chapman LE, et al. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016; **42**:316–327.
58. Agahi M, et al. Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2017; **12**:9–15.
59. Wang HR, et al. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; **31**:301–306.
60. Porfirio MC, et al. Can melatonin prevent or improve metabolic side effects during antipsychotic treatments? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; **13**:2167–2174.
61. Henderson DC, et al. Effects of modafinil on weight, glucose and lipid metabolism in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; **130**:53–56.
62. Roerig JL, et al. An exploration of the effect of modafinil on olanzapine associated weight gain in normal human subjects. *Biol Psychiatry* 2009; **65**:607–613.
63. Taveira TH, et al. The effect of naltrexone on body fat mass in olanzapine-treated schizophrenic or schizoaffective patients: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *J Psychopharmacology* 2014; **28**:395–400.

64. Tek C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone to counteract antipsychotic-associated weight gain: proof of concept. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:608–612.
65. Sjostrom L, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; **352**:167–172.
66. Hilger E, et al. The effect of orlistat on plasma levels of psychotropic drugs in patients with long-term psychopharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2002; **22**:68–70.
67. Pavlovic ZM. Orlistat in the treatment of clozapine-induced hyperglycemia and weight gain. *Eur Psychiatry* 2005; **20**:520.
68. Carpenter LL, et al. A case series describing orlistat use in patients on psychotropic medications. *Med Health R I* 2004; **87**:375–377.
69. Joffe G, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:706–711.
70. Tchoukhine E, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine treated patients with overweight or obesity: a 16-week open-label extension phase and both phases of a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:326–330.
71. Chukhin E, et al. In a randomized placebo-controlled add-on study orlistat significantly reduced clozapine-induced constipation. *IntClinPsychopharmacol* 2013; **28**:67–70.
72. Amrami-Weizman A, et al. The effect of reboxetine co-administration with olanzapine on metabolic and endocrine profile in schizophrenia patients. *Psychopharmacology* 2013; **230**:23–27.
73. Correll CU, et al. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**:e746–e756.
74. Zheng W, et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2016; **134**:385–398.
75. Buoli M, et al. The use of zonisamide for the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2017; **40**:85–92.

المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان

المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان (NMS) هي اضطراب حاد في التنظيم الحراري والتحكم العصبي الحركي. تتميز بحدوث صمل عضلي , فرط حرارة , تبدلات وعي , وخلل وظيفي ذاتي , تالي للتعرض لدواء مضاد للذهان , لكن هناك تغاير كبير في التظاهر السريري. [1-4]
بالرغم من أنها تُشاهد كمتلازمة حادة شديدة ,فإنه قد يكون ل NMS, في العديد من الحالات القليل من الأعراض والعلامات الصريحة, وكذلك فقد يمثل NMS "الكامل" شكل شديد من مجال من الأعراض الغير مرتبطة بالخباثة.[5] بالتأكيد , فإن زيادة غير عرضية في كيناز الكرياتين (CK) المصلي شائعة بشكل كبير.[6]
تحدث NMS بشكل نادر ولكنها تأثير ضار لمضادات الذهان يحتمل أن يكون جدياً أو حتى قاتلاً , لكون مضادات الذهان أدوية لها خصائص مناهضة لمستقبلات الدوبامين.[1] تتضمن عوامل الخطور لتطور هذه الحالة الذكور, التجفاف, الإنهاك, التخليط/الهياج . [4,7] يبدو أن الذكور الشباب البالغين بخطر على وجه الخصوص بينما من المرجح أن تكون هذه الحالة قاتلة عند الأشخاص الأكبر.[4,8]
من الصعب تحديد معدلات الحدوث والوفاة وعلى الأرجح فإنها تتفاوت نتيجة لتغير أنظمة الأدوية وزيادة التعرف على NMS .بناء على بيانات من برنامج لسلامة الأدوية,من 1993 إلى 2015, فإنه تم حساب معدل الوقوع الإجمالي على كونه 0.16٪ .أبلغت دراسة مشابهة تغطي الفترة 2004-2017 [10] بمعدل وقوع قدره 0.11٪ .يبدو بأن ل FGAs عالية الفاعلية معدلات الوقوع الأعلى, بينما SGAs و FGAs منخفضة الفاعلية لهما معدلات وقوع أقل. [3,9,11] مع ذلك, فإنه تم الإبلاغ بأن معظم الأدوية المضادة للذهان المتوفرة مرتبطة مع هذه المتلازمة,[12-19] ويتضمن ذلك SGAs تم إدخالها حديثاً مثل ziprasidone, [20,21] iloperidone,[22] aripiprazole, [23-26] paliperidone [27] (يتضمن paliperidone palmitate[28]), asenapine, [29] و risperidone. [30] على الأرجح فإن معدل الوفيات أقل مع SGAs مقارنةً مع FGAs, [3,31-33] رغم أن الصورة السريرية متماثلة في الأساس,[32] عدا كون الصمل و الحمى أقل شيوعاً.[3,32] حتى وقت كتابة هذا الكتاب , لم يتم بعد ربط NMS مع brexpiprazole, cariprazine , pimavanserin أو lumateperone. [34]
قد تشاهد NMS مع أدوية أخرى أيضاً, مثل مضادات الاكتئاب, [35-38] valproate, [39,40] phenytoin [41] و الليثيوم.[42] قد يزيد الوصف المشترك ل SSRIs [43] أو مثبطات كولينستيراز [44,45] مع الأدوية المضادة للذهان من خطر حدوث NMS. قد تتشارك المتلازمات من نوع NMS المُحدثة بالمشاركة SSRI/SGA بالأعراض والإمراضية مع متلازمة السيروتونين.[46] يُوصى ب Benzodiazepines كعلاج ل NMS, [47] لكن تم الإبلاغ عن ارتباط ما بين استخدامهم و حدوث NMS, ربما خُلطَ في تشخيصها أو فُسرَت بحدوث أعراض شبيهة بNMS حين سحب benzodiazepine. [11,48,49] أحياناً يشاهد NMS لدى الأشخاص الذين تم إعطائهم مناهضات دوبامين ليست نفسية التأثير مثل metoclopramide (الجدول 1.19). [50]

جدول 1.19 المتلازمة الخبيثة للدواء المضادّ للذُّهان

العلامات والأعراض[9,51-53] (يختلف التظاهر بشكل كبير)	حمى، تعرق غزير، صمل، تخليط، تغير مستوى الوعي، تغير في ضغط الدم، تسرع القلب ارتفاع الكرياتين كيناز، كثرة الكريات البيضاء، تبدل في اختبارات وظائف الكبد
عوامل الخطورة[8,11,48,52,53,55-57]	FGAs عالية الفعالية، زيادة الجرعة الحديثة أو السريعة، تخفيض الجرعة السريع، الانسحاب المفاجئ لمضادات الكولين، الإفراط الدوائي بمضاد الذهان الذهان، أمراض الدماغ العضوية، الكحولية، داء باركنسون، فرط نشاط الدرق، الهياج الحركي النفسي، التخلف العقلي جنس ذكر، عمر أصغر الهياج، الجفاف
العلاجات[9,52,58-60] (التوصيات التوجيهية لعلاج NMS غير متجانسة وتستند إلى أدلة محدودة [47])	**في وحدة الطب النفسي:** سحب الأدوية المضادة للذهان، مراقبة درجة الحرارة، النبض، ضغط الدم. خذ البنزوديازيبينات بعين الاعتبار إن لم تكن موصوفة مسبقا - حيث تم استخدام lorazepam عضلي[61] **في الوحدة الطبية/وحدة A&E:** معالجة الجفاف(إماهة)، وbromocriptine + dantrolene، والتهدئة بالبنزوديازيبينات، والتهوية الاصطناعية إذا لزم الأمر كما تم استخدام L-dopa، apomorphine، carbamazepine، من بين العديد من الأدوية الأخرى. قد يكون العلاج بالصدمات الكهربائية ECT فعالاً في علاج NMS، حتى بعد فشل العلاج الدوائي[62,63]
إعادة البدء بمضادات الذهان[41,52,58,64]	سيكون العلاج المضاد للذهان مطلوبًا في معظم الحالات وترتبط إعادة التحدي(إعادة اعطاؤه مجددا) بمخاطر مقبولة التوقف عن تناول الأدوية المضادة للذهان لمدة 5 أيام على الأقل، ويفضل أكثر. امنح وقتًا حتى تختفي أعراض وعلامات ال NMS بشكل كامل ابدأ بجرعة صغيرة جدًا وقم بزيادة الجرعة ببطء شديد مع المراقبة الدقيقة لدرجة الحرارة والنبض وضغط الدم. يمكن استخدام مراقبة CK ولكنّها مثيرة للجدل.[53,65]تعتبر المراقبة الدقيقة للعلامات الفيزيائية والكيميائية الحيوية فعالة في الحد من التطور إلى" NMS المتطور بشكل كامل" "full-blown" فكر في استخدام دواء مضاد للذهان لا علاقة له هيكليًا بالأدوية المرتبطة سابقًا بـ NMS أو دواء ذو ألفة منخفضة للدوبامين (Quetiapine أو Clozapine). يمكن أيضًا أخذ Aripiprazole في الاعتبار،[68] ولكنه يتمتع بنصف عمر طويل في البلازما وقد تم ربطه بزيادة خطر الإصابة بـNMS[11] تجنب الأدوية المضادة للذهان LAI/depot (من أي نوع) وFGAs عالية الفعالية

المراجع

1.Caroff SN, et al. Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am 1993; 77:185–202.
2.Gurrera RJ, et al. Thermoregulatory dysfunction in neuroleptic malignant syndrome. Biol Psychiatry 1996; 39:207–212.
3.Belvederi Murri M, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. Drugs in R&D 2015; 15:45–62.
4.Ware MR, et al. Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis and management. Prim Care Companion CNS Disord 2018; 20.
5.Bristow MF, et al. How 'malignant' is the neuroleptic malignant syndrome? BMJ 1993; 307:1223–1224.
6.Meltzer HY, et al. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. Neuropsychopharmacology 1996; 15:395–405.
7.Keck PE, Jr., et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:914–918.
8.Gurrera RJ. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. Acta Psychiatr Scand 2017; 135:398–408.
9.Schneider M, et al. Neuroleptic malignant syndrome: evaluation of drug safety data from the AMSP program during 1993–2015. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2020; 270:23–33.
10.Lao KSJ, et al. Antipsychotics and risk of neuroleptic malignant syndrome: a population-based cohort and case-crossover study. CNS Drugs 2020; 34:1165–1175.
11.Su YP, et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand 2014; 130:52–60.
12.Sing KJ, et al. Neuroleptic malignant syndrome and quetiapine (Letter). Am J Psychiatry 2002; 159:149–150.
13.Suh H, et al. Neuroleptic malignant syndrome and low-dose olanzapine (Letter). Am J Psychiatry 2003; 160:796.
14.Gallarda T, et al. Neuroleptic malignant syndrome in an 72-year-old-man with Alzheimer's disease: a case report and review of the literature. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10 Suppl 3:357.
15.Stanley AK, et al. Possible neuroleptic malignant syndrome with quetiapine. Br J Psychiatry 2000; 176:497.
16.Sierra-Biddle D, et al. Neuropletic malignant syndrome and olanzapine. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:704–705.
17.Hasan S, et al. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. Am J Psychiatry 1998; 155:1113–1116.
18.Tsai JH, et al. Zotepine-induced catatonia as a precursor in the progression to neuroleptic malignant syndrome. Pharmacotherapy 2005; 25:1156–1159.
19.Gortney JS, et al. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. Ann Pharmacother 2009; 43:785–791.
20.Leibold J, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with ziprasidone in an adolescent. Clin Ther 2004; 26:1105–1108.
21.Borovicka MC, et al. Ziprasidone- and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. Ann Pharmacother 2006; 40:139–142.
22.Guanci N, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with iloperidone administration. Psychosomatics 2012; 53:603–605.
23.Spalding S, et al. Aripiprazole and atypical neuroleptic malignant syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43:1457–1458.
24.Chakraborty N, et al. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19:351–353.
25.Rodriguez OP, et al. A case report of neuroleptic malignant syndrome without fever in a patient given aripiprazole. J Okla State Med Assoc 2006; 99:435–438.
26.Srephichit S, et al. Neuroleptic malignant syndrome and aripiprazole in an antipsychotic-naive patient. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:94–95.
27.Duggal HS. Possible neuroleptic malignant syndrome associated with paliperidone. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2007; 19:477–478.
28.Langley-degroot M, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with paliperidone long-acting injection: a case report. J Clin Psychopharmacol 2016; 36:277–279.
29.Singh N, et al. Neuroleptic malignant syndrome after exposure to asenapine: a case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010; 12:e1.
30.Mall GD, et al. Catatonia and mild neuroleptic malignant syndrome after initiation of long-acting injectable risperidone: case report. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:572–573.
31.Ananth J, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2004; 65:464–470.
32.Trollor JN, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. Br J Psychiatry 2012; 201:52–56.
33.Nakamura M, et al. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. J Clin Psychiatry 2012; 73:427–430.
34.Orsolini L, et al. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. Exp Opin Drug Saf 2020; 19:981–998.
35.Kontaxakis VP, et al. Neuroleptic malignant syndrome after addition of paroxetine to olanzapine. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:671–672.
36.Young C. A case of neuroleptic malignant syndrome and serotonin disturbance. J Clin Psychopharmacol 1997; 17:65–66.
37.June R, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with nortriptyline. Am J Emerg Med 1999; 17:736–737.
38.Lu TC, et al. Neuroleptic malignant syndrome after the use of venlafaxine in a patient with generalized anxiety disorder. J Formos Med Assoc 2006; 105:90–93.
39.Verma R, et al. An atypical case of neuroleptic malignant syndrome precipitated by valproate. BMJ Case Rep 2014; 2014:bcr2013202578.
40.Menon V, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome in a young male precipitated by oral sodium valproate. Aust N Z J Psychiatry 2016; 50:1208–1209.

41.Shin HW, et al. Neuroleptic malignant syndrome induced by phenytoin in a patient with drug-induced Parkinsonism. Neurol Sci 2014; 35:1641–1643.
42.Gill J, et al. Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. Pharmacotherapy 2003; 23:811–815.
43.Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. Ann Pharmacother 2008; 42:1290–1297.
44.Stevens DL, et al. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome in a patient receiving concomitant rivastigmine therapy. Pharmacotherapy 2008; 28:403–405.
45.Warwick TC, et al. Neuroleptic malignant syndrome variant in a patient receiving donepezil and olanzapine. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4:170–174.
46.Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? Curr Drug Saf 2009; 4:84–93.
47.Schönfeldt-Lecuona C, et al. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines: a comparative analysis. Pharmacopsychiatry 2020; 53:51–59.
48.Nielsen RE, et al. Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. Can J Psychiatry 2012; 57:512–518.
49.Kishimoto S, et al. Postoperative neuroleptic malignant syndrome-like symptoms improved with intravenous diazepam: a case report. J Anesth 2013; 27:768–770.
50.Wittmann O, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide use in a boy: case report and review of the literature. Am J Ther 2016; 23:e1246–e1249.
51.Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1999; 156:169–180.
52.Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1985; 142:1137–1145.
53.Hermesh H, et al. High serum creatinine kinase level: possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychopharmacol 2002; 22:252–256.
54.Picard LS, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome: diagnostic controversies and considerations. Pharmacotherapy 2008; 28:530–535.
55.Viejo LF, et al. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. Acta Psychiatr Scand 2003; 107:45–49.
56.Spivak B, et al. Neuroleptic malignant syndrome during abrupt reduction of neuroleptic treatment. Acta Psychiatr Scand 1990; 81:168–169.
57.Spivak B, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11:207–209.
58.Olmsted TR. Neuroleptic malignant syndrome: guidelines for treatment and reinstitution of neuroleptics. South Med J 1988; 81:888–891.
59.Lattanzi L, et al. Subcutaneous apomorphine for neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 2006; 163:1450–1451.
60.Kuhlwilm L, et al. The neuroleptic malignant syndrome – a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. Acta Psychiatr Scand 2020; 142:233–241.
61.Francis A, et al. Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? CNS Spectr 2000; 5:54–57.
62.BMJ Best Practice. Neuroleptic malignant syndrome. 2020; https://bestpractice.bmj.com/topics/engb/990/pdf/990/Neuroleptic%20malig nant%20syndrome.pdf.
63.Morcos N, et al. Electroconvulsive therapy for neuroleptic malignant syndrome: a case series. J Ect 2019; 35:225–230.
64.Wells AJ, et al. Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22:475–480.
65.Klein JP, et al. Massive creatine kinase elevations with quetiapine: report of two cases. Pharmacopsychiatry 2006; 39:39–40.
66.Shiloh R, et al. Precautionary measures reduce risk of definite neuroleptic malignant syndrome in newly typical neuroleptic-treated schizophrenia inpatients. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18:147–149.
67.Hatch CD, et al. Failed challenge with quetiapine after neuroleptic malignant syndrome with conventional antipsychotics. Pharmacotherapy 2001; 21:1003–1006.
68.Trutia A, et al. Neuroleptic rechallenge with aripiprazole in a patient with previously documented neuroleptic malignant syndrome. J Psychiatr Pract 2008; 14:398–402.

الجامود

هناك نوعان فرعيان من الجامود، شكل متخلف أو ذهولي مع انخفاض السلوك الحركي النفسي وشكل مثار، يتميز بالهياج والقتالية والاندفاع وفرط النشاط بلا هدف واضح.[1,2] يميل الأول إلى الظهور على شكل ذهول: تشمل السمات الرئيسية الخرس (عدم القدرة على التحدث)، والصمل، والتخلف الحركي النفسي الملحوظ، والسلبية، وأخذ وضعية، والمرونة الشمعية، والجُمدَة. على الرغم من ارتباط الذهول تاريخيًا بالفصام، إلا أنه يظهر أيضًا في حالات نفسية أخرى مثل الاكتئاب، وبشكل أقل شيوعًا، الهوس،[3-8] الكحول[9] أو انسحاب البنزوديازيبين[10] واضطراب التحويل.[3,4,11-17] إذا ترك الذهول النفسي دون علاج، فإن المضاعفات الصحية الجسدية لا يمكن تجنبها وتتطور بسرعة. العلاج الفوري أمر بالغ الأهمية لمنع حدوث مضاعفات خطيرة مثل الجفاف، والخثار الوريدي، والانصمام الرئوي، وذات رئة، والموت في نهاية المطاف.[18]

يمكن أن يتسبب مجموعة متنوعة من الحالات الجهازية والعصبية والسمية في متلازمة الجامود، تتضمن اضطرابات تطورية مثل التوحد، وحالات تنكسية عصبية[19,20] وما يلي:

- النزوف تحت العنكبوتية
- اضطرابات العقد القاعدية
- حالة صرعية غير اختلاجية
- حالات الخرس المُنحبِسة والمتعذرة الحركة
- الاضطرابات الغدية والاستقلابية، مثل داء ويلسون[21]
- متلازمة برادر-ويلي
- متلازمة الأنتي فوسفوليبيد[22]
- التهاب الدماغ المناعي الذاتي[23]
- مرض الذئبة الحمامية الجهازية[24]
- الانتانات (خاصة انتانات الجهاز العصبي المركزي)
- الخرف
- حالات الانسحاب الدوائي وحالات الانسمام الدوائي، مثل ما يحدث بعد الانسحاب المفاجئ من Clozapine والانسحاب من zolpidem، والبنزوديازيبينات[25] والعديد من الأدوية غير النفسية، بما في ذلك الأدوية المستخدمة في الأورام.

يعتمد علاج الذهول في سياق الجامود إلى حد ما على سببه، ولكن يجب أن يشمل عادةً البنزوديازيبينات. البنزوديازيبينات وحدها هي الأدوية المفضلة للذهول الذي يحدث في سياق الاضطرابات العاطفية واضطرابات التحويل.[5,6,26] من المفترض أن البنزوديازيبينات قد تعمل عن طريق زيادة انتقال GABAergic أو تقليل مستويات العامل التغذوي العصبي المشتق من الدماغ.[27] إنّ معظم التجارب السريرية مع lorazepam. إنّ العديد من المرضى يستجيبون للجرعات المعيارية (تصل إلى 4 ملغ في اليوم)، ولكن قد تكون هناك حاجة لجرعات أعلى ومتكررة أكثر (بين 8 ملغ و 24 ملغ في اليوم).[28] دراسة رقابية observational study صغيرة للمرضى الذين يعانون من ذهول جامودي في سياق اضطراب المزاج،[5] إما اضطراب اكتئابي كبير أو اضطراب ثنائي القطب، استخدم بروتوكول علاج diazepam - lorazepam وأبلغ عن استجابة في 10 من 12 مريضًا تم علاجهم بـlorazepam العضلي 2-4 ملغ. وفي دراسة أخرى باستخدام بروتوكول مشابه جدًا، تم تحقيق تحسن الأعراض لدى 18 من أصل 21 مريضًا يعانون من الجامود الناجم عن حالات طبية عامة أو سوء استخدام المواد.[29] عندما تكون البنزوديازيبينات فعالة، فإن فائدتها تكون سريعة الظهور. قد تتنبأ جرعة اختبار من zolpidem (10 ملغ) بالاستجابة للبنزوديازيبينات،[30]

وقد تؤمن الجرعات المتكررة من zolpidem علاجًا فعالًا.[31,32] كما تم استخدام lorazepam الوريدي للتنبؤ بالاستجابة.[33]

قد يكون الجامود في الفصام أقل احتمالاً إلى حد ما في الاستجابة للبنزوديازيبينات وحدها، حيث تحدث استجابة في 40-50%[34] من الحالات. أظهرت تجربة مزدوجة التعمية تصالبية مضبوطة بالغفل (A double-blind, placebo-controlled, cross-over trial) باستخدام lorazepam حتى 6 ملغ في اليوم، عدم وجود أي تأثير على الأعراض الجامودية المزمنة لدى المرضى الذين يعانون من الفصام الثابت،[35] بشكل مشابه للتأثير الضعيف لlorazepam في تجربة غير معشاة non-randomised trial.[36] بحثت مراجعة Cochrane [37] عن التجارب السريرية المعشاة ذات الشواهد RCTs التي تلقى فيها الأشخاص المصابون بالفصام أو غيره من حالات SMI المشابهة البنزوديازيبينات أو أي علاج آخر ذي صلة بالجامود. كانت دراسة واحدة فقط مؤهلة، والتي شملت 17 مشاركًا تم علاجهم ب lorazepam أو oxazepam: ولم يكن هناك فرق واضح في التأثير. لاحظ المؤلفون أنه لا توجد بيانات متاحة عن البنزوديازيبينات مقارنة بالعلاج الوهمي أو الرعاية المعيارية.

هناك تعقيد آخر في الفصام وهو التشخيص التفريقي، والذي يتضمن الآثار الجانبية خارج الهرمية والمتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان (NMS). يستمر النقاش حول أوجه التشابه والاختلاف بين الذهول الجامودي في الذهان ومتلازمة NMS.[38-41] وقد تمت صياغة مصطلحين – الجامود المميت والجامود الخبيث[42] لوصف الذهول، الذي يصاحبه عدم استقرار ذاتي أو ارتفاع حرارة. لا يمكن تمييز هذه الحالة المميتة عن NMS، سواء سريريًا أو عن طريق الفحوص المخبرية، مما يؤدي إلى اقتراح بأن NMS قد يكون شكلاً مختلفًا من الجامود الخبيث.[43] ومع ذلك، ربما يمكن استبعاد NMS في غياب أي اعطاء سابق أو حديث من مضادات الدوبامين.

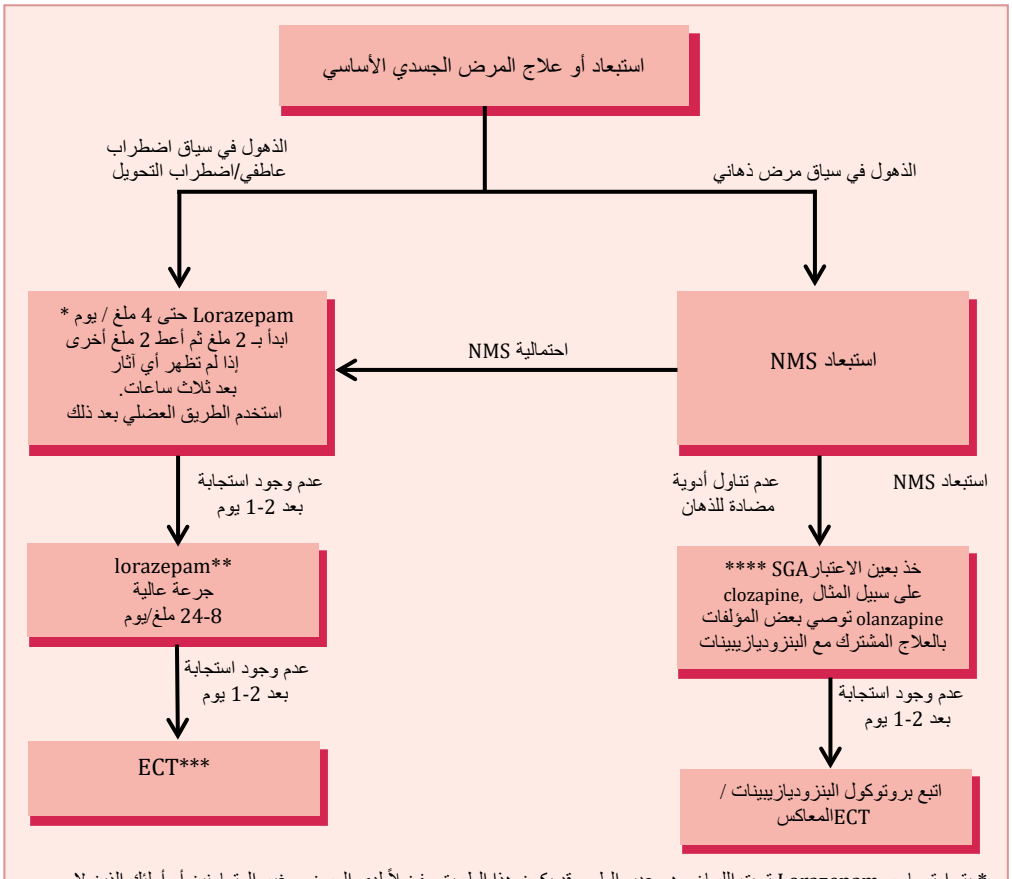
تشير الغالبية العظمى من الأدلة المنشورة مؤخرًا وكذلك على مدار العقود السابقة إلى أن العلاج بالصدمات الكهربائية الفوري ECT يظل العلاج الأكثر نجاحًا للجامود.[33,36,44-60] تم التعرف على الجامود المستجيب للعلاج بالصدمات الكهربائية في سياق NMS، والهوس الهذياني، والأذيات الذاتية في التوحد، والتهاب الدماغ الحوفي.[41] في حين أنه تم اقتراح أن الاستجابة للعلاج بالصدمات الكهربائية قد تكون أقل في المرضى الذين يعانون من الفصام (أو في أولئك الذين تم علاجهم بأدوية مضادة للذهان) مقارنة بالمرضى الذين يعانون من اضطرابات المزاج،[61] العلاج بالصدمات الكهربائية لا يزال يعتبر العلاج المفضل للفصام الجامودي الذي فشل في الاستجابة لتجربة كافية للعلاج بالبنزوديازيبينات.[62] في الجامود الخبيث، ينبغي بذل كل جهد لزيادة أثر العلاج بالصدمات الكهربائية عن طريق استخدام جرعات تنبيه ضخمة لتحريض نوبات معممة.[63] يجب إعطاء الأولوية لاحتياجات الصحة الجسدية والحصول على الرعاية الطبية للمرضى الداخليين عند الضرورة، خاصة بالنسبة لأولئك الذين يظهرون عدم الاستقرار الذاتي والذين لا يمكن تدبير مدخولهم الغذائي في الرعاية النفسية.

وينبغي النظر بعناية في استخدام الأدوية المضادة للذهان. يوصي بعض المؤلفين بتجنب مضادات الذهان تمامًا عند مرضى الجامود، على الرغم من وجود تقارير حالة لعلاج ناجح باستخدام Aripiprazole، وRisperidone، وOlanzapine، وZiprasidone، وClozapine.[64-69] من المحتمل أنّ معظم الأدلة تدعم Clozapine وOlanzapine. يمكن أن يكون العلاج المشترك بالبنزوديازيبينات فعّالاً عندما يفشل كل منها على حدة.[70]

عند التفكير في استخدام الأدوية المضادة للذهان، يجب الأخذ في عين الاعتبار تاريخ المريض، وتشخيصه السابق واستجابته السابقة للعلاج المضاد للذهان، واحتمال أن يؤدي عدم الالتزام إلى حدوث ذهول. تجدر الإشارة إلى أن الحالات الصحية الجسدية، كما في الأمثلة المذكورة سابقًا في هذا القسم، يمكن أن تظهر بصورة سريرية تشبه الجامود، مما يستدعي علاج الحالة الطبية الأساسية (مثل الذئبة [72]).

يجب تجنب الأدوية المضادة للذهان عندما يتطور الذهول أثناء العلاج بها، وذلك إذا كانت هناك علامات واضحة على NMS، وكان صمل العضلات مصحوب بعدم الاستقرار الذاتي. عندما يمكن استبعاد NMS، ويحدث الذهول في سياق عدم الالتزام بالدواء المضاد للذهان، يوصى بإعادة تناول الأدوية المضادة للذهان مبكرًا مع الأخذ في الاعتبار البنزوديازيبينات كعلاج مساعد. قد يكون هذا ذا صلة بشكل خاص عند حدوث أعراض جامودية بعد التوقف عن تناول Clozapine.[25,73] كما تم ذكر حالات من الجامود بعد انسحاب من علاج طويل الأمد بالبنزوديازيبين.[25]

خوارزمية علاج الذهول الجامودي[74]



* يتم امتصاص Lorazepam تحت اللسان وهو عديم الطعم. قد يكون هذا الطريق مفضلاً لدى المرضى غير المتعاونين أو أولئك الذين لا يستطيعون البلع.

** يمكن هنا أخذ daizepam أو lorazepam عن طريق الوريد بعين الاعتبار.

*** لا تنتظر لإعطاء ECT إذا كان هناك خطر كبير على الحياة.

**** هناك قدر كبير من عدم اليقين بشأن استخدام مضادات الذهان في الذهول الجامودي. يمكن لمضادات الذهان أن تحفز الجامود[75] (وخطر الإصابة بـ NMS في الفصام الجامودي أعلى بكثير مقارنة بالفصام غير الجامودي[76]). النهج البديل هو استخدام مضادات الذهان إما بمجرد حل حالة الجامود أو عندما تفشل البنزوديازيبينات أو الصدمات الكهربائية، ويكون هناك مرض ذهاني واضح.[74]

جدول 1.20 تم الإبلاغ عن أدوية غير البنزوديازبينات كعلاج للجامود/الذهول

مُدرج بالترتيب الأبجدي - لا يتضمن الترتيب أي تصنيف أو رأي
الأدوية المضادة للذهان[64-69,77-80]
▪ Aripiprazole ▪ Clozapine ▪ Olanzapine ▪ Risperidone ▪ Ziprasidone
علاجات تجريبية* [6,7,31,32,53,81-86]
▪ Amantadine ▪ Amitriptyline ▪ Carbamazepine ▪ Fluoxetine ▪ Fluvoxamine ▪ Lithium ▪ Memantine ▪ Methylphenidate ▪ Mirtazapine ▪ Tramadol ▪ Valproate ▪ zolpidem

*اقرأ دائمًا الأدبيات الطبية الأساسية قبل استخدام أي من الأدوية المدرجة في هذا القسم.

المراجع

1.Morrison JR. Catatonia. Retarded and excited types. Arch Gen Psychiatry 1973; 28:39–41.
2.Walther S, et al. Structure and neural mechanisms of catatonia. Lancet Psychiatry 2019; 6:610–619.
3.Takacs R, et al. Catatonia in affective disorders. Curr Psychiatry Rev 2013; 9:101–105.
4.Mangas MCC, et al. P-167 – catatonia in bipolar disorder. Eur Psychiatry 2012; 27 Suppl 1:1.
5.Huang YC, et al. Rapid relief of catatonia in mood disorder by lorazepam and diazepam. Biomed J 2013; 36:35–39.
6.Vasudev K, et al. What works for delirious catatonic mania? BMJ Case Rep 2010; 2010.
7.Neuhut R, et al. Resolution of catatonia after treatment with stimulant medication in a patient with bipolar disorder. Psychosomatics 2012; 53:482–484.
8.Ghaffarinejad AR, et al. Periodic catatonia. Challenging diagnosis for psychiatrists. Neurosciences 2012; 17:156–158.
9.Oldham MA, et al. Alcohol and sedative-hypnotic withdrawal catatonia: two case reports, systematic literature review, and suggestion of a potential relationship with alcohol withdrawal delirium. Psychosomatics 2016; 57:246–255.
10.Banerjee D. Etizolam withdrawal catatonia: the first case report. Asian J Psychiatr 2018; 37:32–33.
11.Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. Acta Psychiatr Scand Suppl 2013; 1–47.
12.Bartolommei N, et al. Catatonia: a critical review and therapeutic recommendation. J Psychopathology 2012; 18:234–246.
13.Lee J. Dissociative catatonia: dissociative-catatonic reactions, clinical presentations and responses to benzodiazepines. Aust N Z J Psychiatry 2011; 45:A42.
14.Suzuki K, et al. Hysteria presenting as a prodrome to catatonic stupor in a depressive patient resolved with electroconvulsive therapy. J ECT 2006; 22:276.
15.Alwaki A, et al. Catatonia: an elusive diagnosis. Neurology 2013; 80 Suppl 1:P05.127.
16.Dhadphale M. Eye gaze diagnostic sign in hysterical stupor. Lancet 1980; 2:374–375.
17.Gomez J. Hysterical stupor and death. Br J Psychiatry 1980; 136:105–106.
18.Petrides G, et al. Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. Biol Psychiatry 1997; 42:375–381.
19.Mazzone L, et al. Catatonia in patients with autism: prevalence and management. CNS Drugs 2014; 28:205–215.

20.Dhossche DM, et al. Catatonia in psychiatric illnesses, in SH Fatemi, PJ Clayton, eds. The medical basis of psychiatry. Totowa, NJ: Humana Press; 2008:471–486.
21.Shetageri VN, et al. Case report: catatonia as a presenting symptom of Wilsons disease. Indian J Psychiatry 2011; 53 Suppl 5:S93–S94.
22.Cardinal RN, et al. Psychosis and catatonia as a first presentation of antiphospholipid syndrome. Br J Psychiatry 2009; 195:272.
23.Rogers JP, et al. Catatonia and the immune system: a review. Lancet Psychiatry 2019; 6:620–630.
24.Pustilnik S, et al. Catatonia as the presenting symptom in systemic lupus erythematosus. J Psychiatr Pract 2011; 17:217–221.
25.Lander M, et al. Review of withdrawal catatonia: what does this reveal about clozapine? Trans Psychiatry 2018; 8:139.
26.Sienaert P, et al. Adult catatonia: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. Neuropsychiatry 2013; 3:391–399.
27.Huang TL, et al. Lorazepam reduces the serum brain-derived neurotrophic factor level in schizophrenia patients with catatonia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33:158–159.
28.Fink M, et al. Neuroleptic malignant syndrome is malignant catatonia, warranting treatments efficacious for catatonia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30:1182–1183.
29.Lin CC, et al. The lorazepam and diazepam protocol for catatonia due to general medical condition and substance in liaison psychiatry. PLoS One 2017; 12:e0170452.
30.Javelot H, et al. Zolpidem test and catatonia. J Clin Pharm Ther 2015; 40:699–701.
31.Bastiampillai T, et al. Treatment refractory chronic catatonia responsive to zolpidem challenge. Aust N Z J Psychiatry 2016; 50:98.
32.Peglow S, et al. Treatment of catatonia with zolpidem. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013; 25:E13.
33.Bush G, et al. Catatonia. II: Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. Acta Psychiatr Scand 1996; 93:137–143.
34.Rosebush PI, et al. Catatonia: re-awakening to a forgotten disorder. Mov Disord 1999; 14:395–397.
35.Ungvari GS, et al. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. Psychopharmacology 1999; 142:393–398.
36.Dutt A, et al. Phenomenology and treatment of Catatonia: a descriptive study from north India. Indian J Psychiatry 2011; 53:36–40.
37.Gibson RC, et al. Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia and other serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD006570.
38.Luchini F, et al. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: two disorders on a same spectrum? Four case reports. J Nerv Ment Dis 2013; 201:36–42.
39.Mishima T, et al. [Diazepam-responsive malignant catatonia in a patient with an initial clinical diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: a case report]. Brain Nerve 2011; 63:503–507.
40.Rodriguez S, et al. Neuroleptic malignant syndrome or catatonia? A case report. J Crit Care Med 2020; 6:190–193.
41.Fink M. Expanding the catatonia tent: recognizing electroconvulsive therapy responsive syndromes. J Ect 2020: [Epub ahead of print].
42.Mann SC, et al. Catatonia, malignant catatonia, and neuroleptic malignant syndrome. Curr Psychiatry Rev 2013; 9:111–119.
43.Taylor MA, et al. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. Am J Psychiatry 2003; 160:1233–1241.
44.Cristancho P, et al. Successful use of right unilateral ECT for catatonia: a case series. J Ect 2014; 30:69–72.
45.Philbin D, et al. Catatonic schizophrenia: therapeutic challenges and potentially a new role for electroconvulsive therapy? BMJ Case Rep 2013; 2013.
46.Takebayashi M. [Electroconvulsive therapy in schizophrenia]. Nihon Rinsho 2013; 71:694–700.
47.Oviedo G, et al. Trends in the administration of electroconvulsive therapy for schizophrenia in Colombia: Descriptive study and literature review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013; 263 Suppl 1:S98.
48.Pompili M, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. SchizophrRes 2013; 146:1–9.
49.Ogando Portilla N, et al. Electroconvulsive therapy as an effective treatment in neuroleptic malignant syndrome: purposely a case. Eur Psychiatry 2013; 28 Suppl 1:1.
50.Unal A, et al. Effective treatment of catatonia by combination of benzodiazepine and electroconvulsive therapy. J Ect 2013; 29:206–209.
51.Kaliora SC, et al. The practice of electroconvulsive therapy in Greece. J ECT 2013; 29:219–224.
52.Girardi P, et al. Life-saving electroconvulsive therapy in a patient with near-lethal catatonia. Riv Psichiatr 2012; 47:535–537.
53.Kumar V, et al. Electroconvulsive therapy in pregnancy. Indian J Psychiatry 2011; 53 Suppl 5:S100–S101.
54.Weiss M, et al. Treatment of catatonia with electroconvulsive therapy in adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 2012; 22:96–100.
55.Bauer J, et al. Should the term catatonia be explicitly included in the ICD-10 description of acute transient psychotic disorder F23.0? Nord J Psychiatry 2012; 66:68–69.
56.Mohammadbeigi H, et al. Electroconvulsive therapy in single manic episodes: a case series. Afr J Psychiatry 2011; 14:56–59.
57.Dragasek J. [Utilisation of electroconvulsive therapy in treatment of depression disorders]. Psychiatrie 2011; 15:1211–1219.
58.Sienaert P, et al. A clinical review of the treatment of catatonia. Front Psychiatry 2014; 5:181.
59.Luchini F, et al. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: efficacy and predictors of response. World J Psychiatry 2015; 5:182–192.
60.Lloyd JR, et al. Electroconvulsive therapy for patients with catatonia: current perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat 2020; 16:2191–2208.
61.Van Waarde JA, et al. Electroconvulsive therapy for catatonia: treatment characteristics and outcomes in 27 patients. J Ect 2010; 26:248–252.
62.Jain A, et al. Catatonic Schizophrenia. StatPearls. Treasure Island (FL): statPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. 2020.
63.Kellner CH, et al. Electroconvulsive therapy for catatonia. Am J Psychiatry 2010; 167:1127–1128.
64.Van Den EF, et al. The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. Eur Psychiatry 2005; 20:422–429.
65.Caroff SN, et al. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2002; 63 Suppl 4:12–19.
66.Guzman CS, et al. Treatment of periodic catatonia with atypical antipsychotic, olanzapine. Psychiatry Clin Neurosci 2008; 62:482.

67.Babington PW, et al. Treatment of catatonia with olanzapine and amantadine. Psychosomatics 2007; 48:534–536.
68.Bastiampillai T, et al. Catatonia resolution and aripiprazole. Aust N Z J Psychiatry 2008; 42:907.
69.Strawn JR, et al. Successful treatment of catatonia with aripiprazole in an adolescent with psychosis. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17:733–735.
70.Spiegel DR, et al. A case of schizophrenia with catatonia resistant to lorazepam and olanzapine monotherapy but responsive to combination treatment: is it time to consider using select second-generation antipsychotics earlier in the treatment algorithm for this patient type? Clin Neuropharmacol 2019; 42:57–59.
71.Cevher Binici N, et al. Response of catatonia to amisulpride and lorazepam in an adolescent with schizophenia. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018; 28:151–152.
72.Grover S, et al. Catatonia in systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. Lupus 2013; 22:634–638.
73.Bilbily J, et al. Catatonia secondary to sudden clozapine withdrawal: a case with three repeated episodes and a literature review. Case Rep Psychiatry 2017; 2017:2402731.
74.Rosebush PI, et al. Catatonia and its treatment. Schizophr Bull 2010; 36:239–242.
75.Caroff SN, et al. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. Neurol Clin 2011; 29:127–148, viii.
76.Funayama M, et al. Catatonic stupor in schizophrenic disorders and subsequent medical complications and mortality. Psychosom Med 2018; 80:370–376.
77.Voros V, et al. [Use of aripiprazole in the treatment of catatonia]. NeuropsychopharmacolHung 2010; 12:373–376.
78.Yoshimura B, et al. Is quetiapine suitable for treatment of acute schizophrenia with catatonic stupor? A case series of 39 patients. Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9:1565–1571.
79.Todorova K. Olanzapine in the treatment of catatonic stupor – two case reports and discussion. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22 Suppl 2:S326.
80.Prakash O, et al. Catatonia and mania in patient with AIDS: treatment with lorazepam and risperidone. Gen Hosp Psychiatry 2012; 34:321–326.
81.Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2009; 21:371–380.
82.Obregon DF, et al. Memantine and catatonia: a case report and literature review. J Psychiatr Pract 2011; 17:292–299.
83.Hervey WM, et al. Treatment of catatonia with amantadine. Clin Neuropharmacol 2012; 35:86–87.
84.Consoli A, et al. Lorazepam, fluoxetine and packing therapy in an adolescent with pervasive developmental disorder and catatonia. J Physiol Paris 2010; 104:309–314.
85.Lewis AL, et al. Malignant catatonia in a patient with bipolar disorder, B12 deficiency, and neuroleptic malignant syndrome: one cause or three? J Psychiatr Pract 2009; 15:415–422.
86.Padhy SK, et al. The catatonia conundrum: controversies and contradictions. Asian J Psychiatr 2014; 7:6–9.

تغيرات ECG – تطاول QT

المقدمة

ترتبط العديد من الأدوية نفسية التأثير بتغيرات في تخطيط القلب الكهربائي وبعضها يرتبط سببيًا باضطرابات نظم بطينية خطيرة وبالموت القلبي المفاجئ. على وجه التحديد، بعض مضادات الذهان تغلق قنوات البوتاسيوم القلبية وتسبب تطاول فترة QT القلبية، وهو عامل خطر لاضطربات نظم بطينية torsade de pointes (تفاوت الذرى)، والذي يكون مميتًا في بعض الأحيان.[1]

أشارت دراسات حالة-شاهد إلى أن استخدام معظم مضادات الذهان يرتبط بزيادة في معدل الموت القلبي المفاجئ.[2-8] ربما يكون هذا الخطر نتيجة احداث مضادات الذهان لاضطرابات نظم،[9,10] على الرغم من أن الفصام نفسه قد يكون مرتبطًا مع تطاول فترة QT.[11] ومع ذلك، أظهرت دراسة أجريت على مرضى النوبة الأولى أن استخدام مضادات الذهان أدى إلى تطاول واضح في فترة QT بعد 2-4 أسابيع.[12] تكون فترة QT أطول لدى المرضى المصابين بالفصام عنها في مجموعة الشاهد (على سبيل المثال، 418 مللي ثانية مقابل 393 مللي ثانية في إحدى الدراسات[13] وفي دراسة حديثة تم تحديد فترة QTc المطولة في 7.6% من المرضى النفسيين الذين أجروا تخطيط قلب كهربائي.[14]

بشكل عام، من المحتمل أن يكون الخطر مرتبطًا بالجرعة، وعلى الرغم من أن الخطر المطلق منخفض، فهو أعلى بكثير من خطر ندرة المحببات المميتة، على سبيل المثال مع Clozapine.[9] وضع أحد التقارير عن الحالات التي تم جمعها بواسطة قاعدة بيانات وطنية خطر TdP بين 0 و19.2 حالة لكل 100.000 مريض في السنة، اعتمادًا على مضاد الذهان الفردي وعمر المرضى.[15] إن تأثير التعدد الدوائي المضاد للذهان على فترة QT غير مؤكد إلى حد ما،[16] لكن مدى تطاول فترة QT ربما يدل على فعالية الجرعة الكليّة.[17]

إن مراقبة تخطيط القلب الكهربائي للتغيرات التي تحدثها الأدوية في حالة الصحة العقلية معقدة بسبب عدد من العوامل. قد يكون لدى الأطباء النفسيين خبرة محدودة في تفسير ECG، على سبيل المثال، ولا تزال لديهم خبرة أقل في قياس فترات QT يدويًا. حتى أطباء القلب يظهرون موثوقية متباينة في قياس QT تصل حتى 20 مللي ثانية.[18] أصبحت الآن أجهزة تخطيط القلب المحوسبة ذاتية القراءة متاحة على نطاق واسع وتعوض بعض النقص في الخبرة، ولكن النماذج المختلفة تستخدم خوارزميات مختلفة وصيغ تصحيح مختلفة.[19] بالإضافة إلى ذلك، قد لا تكون أجهزة تخطيط القلب متاحة بسهولة في جميع المجالات السريرية كما هو الحال في الطب العام. أيضًا، قد لا يكون هناك وقت كافٍ لتحديد تخطيط القلب الكهربائي (ECG) في العديد من المناطق (مثل المرضى الخارجيين). وأخيرًا، قد يكون من الصعب إجراء تحديد تخطيط القلب الكهربائي (ECG) لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب حاد والمرضى غير المتعاونين جسديًا.

تعتبر مراقبة تخطيط القلب الكهربائي (ECG) أمرًا ضروريًا لجميع المرضى الذين وصف لهم مضادات الذهان. ينبغي إجراء تقدير لفترة QT_C عند القبول في وحدات المرضى الداخليين (في المملكة المتحدة، يوصى بهذا في إرشادات NICE لمرض الفصام[20]) وسنويًا بعد ذلك.

تطاول QT

- تعد فترة QT القلبية (التي يشار إليها عادةً باسم QT_c – QT المصححة لمعدل ضربات القلب) مؤشرًا مفيدًا، ولكنه غير دقيق لخطر حدوث تفاوت الذرى وزيادة معدل الوفيات القلبية.[21] قد تعطي عوامل وطرق التصحيح المختلفة قيمًا مختلفة بشكل ملحوظ.[22]
- تعكس فترة QT بشكل عام مدة عودة الاستقطاب القلبي. يؤدي إطالة مدة عودة الاستقطاب إلى عدم تجانس

المراحل الكهربائية في البنى البطينية المختلفة (ظاهرة تُعرف باسم التبعثر)، والتي بدورها تسمح بظهور حالات إزالة الاستقطاب المبكرة (EADs) والتي قد تثير انقباضة خارجة بطينية وتفاوت الذرى. لقد تم تطوير قياسات (نسبة تبعثر QT، زمن تبعثر عودة استقطاب الجدار) والتي قد تتنبأ بشكل أفضل بعدم انتظام ضربات القلب.[13]

- هناك بعض الجدل حول الارتباط الدقيق بين فترة QTc وخطر اضطرابات نظم قلبية. تشير أدلة محدودة للغاية إلى أن الخطر يرتبط بشكل كبير بمدى التطاول خارج الحدود الطبيعية (440 مللي ثانية للرجال، 470 مللي ثانية للنساء)، على الرغم من وجود استثناءات معروفة، والتي يبدو أنها تدحض هذه النظرية[23] (بعض الأدوية تطيل فترة QT دون زيادة التبعثر). تربط الأدلة الأقوى قيم QTc التي تزيد عن 500 مللي ثانية بزيادة واضحة في خطر حدوث لا نظميات قلبية.[24] قد تكون فترات QT التي تزيد عن 650 مللي ثانية أكثر احتمالية للتسبب بتفاوت الذرى.[25] على الرغم من بعض الشكوك، يظل تحديد فترة QTc مقياسًا مهمًا في تقدير خطر اضطرابات النظم القلبية والموت المفاجئ.
- قد يكون للمكونات الفردية للفترة QT أهمية خاصة. لقد تبين أن الزمن من بداية موجة t إلى ذروة موجة t هو جانب مهم من تطاول فترة QT المرتبطة بالوفيات القلبية المفاجئة؛[26] ومن ذروة موجة t حتى نهاية الفترة يمكن أن تنبئ أيضًا باضطرابات نظم قلبية.[13]
- قياسات وتقييم فترة QTc معقدة بسبب:
  - صعوبة في تحديد نهاية الموجة T، لا سيما في حالة وجود موجات U (وهذا ينطبق على كل من أجهزة تخطيط القلب اليدوية وذاتية القراءة).[24]
  - التباين الوظيفي الطبيعي في فترة QTc: يختلف QT باختلاف الجنس، والوقت من اليوم، وتناول الطعام، وشرب الكحول، والدورة الشهرية، واتجاهات تخطيط القلب، الخ.[22,23]
  - تباين في مدى تطاول فترة QTc المحرض بالأدوية بسبب التغيرات في مستويات البلازما. يكون تطاول QTc أكثر ظهوراً عند مستويات الدواء القصوى في البلازما وأقل وضوحًا عند المستويات الدنيا.[22,23]

تغيرات تخطيط القلب الكهربائي الأخرى

وتشمل التغيرات الأخرى الناجمة عن مضادات الذهان الرجفان الأذيني، وموجات P العملاقة، وتغيرات موجة T، وحصار القلب.[23]

تحديد المخاطر

صنفت الأدوية هنا وفقًا للبيانات المتوفرة حول تأثيرها على فترة QTc القلبية (كما هو مذكور، وغالبًا ما يستخدم صيغة تصحيح بازيت). الأدوية "عديمة التأثير" هي تلك الأدوية التي لم يتم الإبلاغ عن تطاول فترة QTc فيها سواء بالجرعات العلاجية أو بالجرعات الزائدة. الأدوية "منخفضة التأثير" هي تلك التي تم الإبلاغ عن تطاول شديد في فترة QTc فيها فقط بعد تناول جرعة زائدة أو حيث تمت ملاحظة زيادات صغيرة (أقل من 10 مللي ثانية وسطيا) بالجرعات السريرية. الأدوية "متوسطة التأثير" هي تلك التي لوحظ أنها تطيل فترة QTc بمقدار > 10 مللي ثانية وسطياً عند إعطائها بجرعات سريرية عادية أو أنّه يوصى بمراقبة تخطيط القلب بشكل رسمي في بعض الظروف. الأدوية "عالية التأثير" هي تلك الأدوية التي لها متوسط تطاول فترة QTc (عادةً > 20 مللي ثانية عند الجرعات السريرية العادية).

لاحظ أنه، كما هو موضح أعلاه، فإن التأثير على فترة QTc قد لا يعني بالضرورة خطر حدوث تفاوت الذرى أو الموت المفاجئ،[27] على الرغم من افتراض ذلك في كثير من الأحيان. (مثال جيد هنا هو Ziprasidone – دواء ذو تأثير معتدل على فترة QTc ولكن مع وجود دليل ضئيل على احداثه سمية قلبية[28]). لاحظ أيضًا أن التصنيف تقريبي حتماً نظرًا للصعوبات المرتبطة بقياسات QTc. أخيرًا، ضع في اعتبارك أن الاختلافات في تأثيرات الأدوية المختلفة المضادة للذهان على فترة QT نادرًا ما تصل إلى دلالة إحصائية، حتى في التحليل الجمعي (الجدول 1.21).[29]

خارج هذه الإرشادات، يتم توجيه القراء إلى دراسة RISQ-PATH،[30] التي توفر نظام نقاط للتنبؤ بتطاول فترة QT(إلى أعلى من المجال الطبيعي) لدى أي مريض. يتمتع RISQ-PATH بقيمة تنبؤية سلبية بنسبة 98%، مما يسمح بتقليل المراقبة لدى المرضى ذوي الخطورة المنخفضة. تستخدم طريقة RISQ-PATH تصنيف CredibleMeds لتأثيرات الدواء على فترة QT وهذا أيضًا موصى به.[31]

جدول 1.21 تأثيرات مضادات الذهان على الفترة QTC

عديمة التأثير	متوسطة التأثير
*Brexpiprazole	****Amisulpride
*Cariprazine	Chlorpromazine
Lurasidone	Haloperidol
*Lumateperone	Iloperidone
	Levomepromazine
ضعيفة التأثير	Melperone
**Aripiprazole	Pimavanserin
Asenapine	Quetiapine
Clozapine	Ziprasidone
Flupentixol	
Fluphenazine	**عالية التأثير**
Perphenazine	أي مضاد ذهان وريدي
Prochlorperazine	Pimozide
***Olanzapine	Sertindole
Paliperidone	أي دواء أو مجموعة من الأدوية المستخدمة بجرعات
Risperidone	تتجاوز الحد الأقصى الموصى به
Sulpiride	
	غير معروفة التأثير
	Loxapine
	Pipotiazine
	Trifluoperazine
	Zuclopenthixol

*خبرة سريرية محدودة (قد يظهر ارتباط بتطاول فترةQT)

**تم الإبلاغ عن حالة واحدة من تفاوت الذرى (TDP)،[62] حالتين من تطاول فترةQT ،[63,64] والارتباط مع TDP الموجود في دراسة قاعدة البيانات.[65] تشير بيانات المتطوعين الأصحاء إلى أن الAripiprazole يسبب تطاول QTc بحوالي 8 مللي ثانية.[66] قد يزيد Aripiprazole من تبعثرQT.[67]

***حالات معزولة من تطاول[37] QTC.[68] ولها تأثيرات على قناة الأيونية القلبية، I_{Kr}،[69] تشير البيانات الأخرى إلى عدم وجود تأثير علىQTC.[23,35,36,70]

****TDP شائع في الجرعات الزائدة،[25,71] ارتباط قوي مع TDP في الجرعات السريرية.[65]

يبقى Aripiprazole في المجموعة ذات التأثير المنخفض بعد أن تم وضعه في السابق في فئة "بلا تأثير". البيانات متناقضة إلى حد ما، حيث أظهرت معظم الدراسات انخفاضًا في ارتباط فترة QTc مع استخدام Aripiprazole[52] حتى عند الأطفال والمراهقين.[72] ومع ذلك، ألقت البيانات اللاحقة[62,63,65,66,73] بظلال من الشك على افتراضات سلامة القلب. ومن المثير للاهتمام، أن ورقة بحثية لتقارير تحليلية paper analysis reports صدرت عام 2020 ل 400000 مريض داخلي على مدار 20 عامًا، وجدت أن Aripiprazole كان لديه أقل معدل للحوادث القلبية (0.06%) من بين جميع مضادات الذهان.[74]

يظل Lurasidone ضمن مجموعة "عديمة تأثير"، على الرغم من أن إحدى الدراسات المذكورة في التصنيف الأمريكي US labelling تشير إلى تطاول فترة QT بمقدار 7.5 ملغ لدى الأشخاص الذين يتلقون 120 ملغ (111 ملغ) يوميًا. أولئك الذين تلقوا 600 ملغ (555 ملغ) يومياً أظهروا تغيراً أقل (+4.6 مللي ثانية).

تتناقض هذه النتائج إلى حد ما مع تلك المستمدة من الدراسات التي أجريت على المرضى، والتي تشير بشكل موحد إلى عدم وجود تأثير أو تأثير ضئيل.[76–78] ربما يتم تفسير هذا التباين من خلال استخدام عوامل تصحيح مختلفة والتغيير العشوائي، كما يظهر غالبًا في المرضى الذين عولجوا بالعلاج الغفل[78] و كما يقترح النقص الواضح في التأثير المرتبط بالجرعة. لم يتم الإبلاغ عن أي حالات QTc > 500 مللي ثانية أو TDP مع Lurasidone على حد علمنا.

يبقى Brexpiprazole في مجموعة "عديمة تأثير"، لكن انتبه إلى أن إحدى الدراسات التي أجريت على 16 مريضًا وجدت زيادة في QTc (صيغة هودجز) بمقدار 10.1 مللي ثانية وزيادة مهمة في زمن تبعثر عودة الاستقطاب عبر الجدار.[13] جميع البيانات الأخرى تشير إلى عدم وجود تأثير.

عوامل الخطر الأخرى

يرتبط عدد من العوامل الوظيفية/المرضية بزيادة خطر حدوث تغيرات في فترة QT وحدوث اضطراب نظم (الجدول 1.22) وترتبط العديد من الأدوية غير نفسية التأثير بتطاول فترة QT (الجدول 1.23).[24] يبدو أن عوامل الخطر الإضافية هذه موجودة دائمًا تقريبًا في حالات TDP المحرض بمضادات الذهان.[79]

جدول 1.22 عوامل الخطر الوظيفية لتطاول QT وحدوث اضطرابات النظم

قلبية
متلازمة QT الطويلة
تباطؤ ضربات القلب
الداء القلبي الاقفاري
التهاب العضلة القلبية
احتشاء العضلة القلبية
ضخامة البطين الأيسر
استقلابية
نقص البوتاسيوم
نقص المغنيزيوم
نقص الكالسيوم
أخرى
جهد بدني شديد
توتر أو صدمة
فقد الشهية العصبي – قد يكون الأطفال وكبار السن أكثر عرضة لتغيرات فترة QT
جنس الإناث

ملاحظة: يتم ملاحظة تطاول فترة QTc المرتبطة بنقص البوتاسيوم بشكل أكثر شيوعًا في حالات القبول الذهاني الحاد.[80] أيضًا، كن على علم بأن هناك عددًا من العوامل الجسدية والوراثية التي قد لا يتم اكتشافها في الفحص الروتيني ولكنها ربما تعرض المرضى لاضطرابات نظم قلبية.[81,82]

مراقبة ECG

قياس فترة QTc لدى جميع المرضى الموصوف لهم مضادات للذهان:

- عند القبول
- إذا كان هناك شذوذ سابق أو عامل خطر إضافي معروف، فيجب إجراءه في الفحص الجسدي السنوي

جدول 1.23 الأدوية غير نفسية التأثير المرتبطة بتطاول QT
(انظر Crediblemeds.org للحصول على أحدث المعلومات)

الصادات الحيوية	مضادات اللانظميات
Erythromycin Clarithromycin Ampicillin Co-trimoxazole Pentamidine (some four quinolones affect QTc – see manufacturers' literature)	Quinidine Disopyramide Procainamide Sotalol Amiodarone Bretylium
مضادات الملاريا	**أخرى**
Chloroquine Mefloquine Quinine	Amantadine Cyclosporin Diphenhydramine Hydroxyzine Methadone Nicardipine Tamoxifen

ملاحظة: قد تثير شادات β2 ومحاكيات الودي torsade de pointes في المرضى الذين يعانون من تطاول QTc.

فكر في قياس فترة QTc خلال أسبوع من الحصول على جرعة علاجية من مضادات الذهان الموصوفة حديثًا والمرتبطة بخطر متوسط أو مرتفع لتطاول فترة QTc أو مضادات الذهان المشتركة الموصوفة حديثًا (الجدول 1.24).

التثبيط الاستقلابي

عادةً ما يعتمد تأثير الأدوية على فترة QTc على مستوى الدواء في البلازما. ولذلك فإن التفاعلات الدوائية مهمة، خاصة عندما يؤدي تثبيط الاستقلاب إلى زيادة مستويات الدواء في البلازما مما يؤثر على QTc. وتشمل مثبطات الاستقلاب شائعة الاستخدام fluvoxamine وfluoxetine وparoxetine وvalproate.

جدول 1.24 تدبير تطاول QT في المرضى الذين يتلقون أدوية مضادة للذهان

QTc	الإجراء	مراجعة طبيب قلبية
<440 ملي. ثا (للرجال) أو <470 ملي.ثا (للنساء)	لا شيء إلا إذا كان شكل الموجة T غير طبيعي	يؤخذ بالاعتبار إذا وجد شك
<440 ملي.ثا (للرجال) أو> 470 ملي.ثا (للسيدات) ولكن أقل من 500 ملي.ثا	فكر في انقاص الجرعة أو تبديل لدواء أقل تأثيراً; كرر إجراء ECG	يؤخذ بالاعتبار
>500 ملي.ثا	كرر إجراء ECG. أوقف الدواء (الأدوية) المسببة وانتقل إلى الدواء الأقل تأثيرًا	مباشرة
شكل غير طبيعي للموجة T	مراجعة العلاج. فكر في تقليل الجرعة أوالتحول إلى دواء ذي تأثير أقل	مباشرة

عوامل الخطر القلبية الوعائية الأخرى

يعد خطر اضطراب النظم المحرض دوائياً والموت القلبي المفاجئ بالأدوية نفسية التاثير أحد الاعتبارات المهمة. فيما يتعلق بأمراض القلب والأوعية الدموية، لاحظ أن عوامل الخطر الأخرى مثل التدخين والسمنة وضعف تحمل الجلوكوز تمثل خطرًا أكبر بكثير على مراضة ووفيات المرضى مقارنة بالنتائج غير المؤكدة لتغيرات QT. انظر الأقسام ذات الصلة لمناقشة هذه المشاكل.

ملخص

- في غياب البيانات الحاسمة، نفترض أن جميع مضادات الذهان مرتبطة بالموت القلبي المفاجئ.
- نصف أقل جرعة ممكنة وتجنب التفاعلات الدوائية/الاستقلابية.
- إجراء تخطيط القلب الكهربائي عند القبول، وفي حال وجود شذوذ سابق أو عامل خطر إضافي، يجرى في الفحص السنوي.
- فكر في قياس فترة QTc خلال أسبوع من إعطاء جرعة علاجية من مضادات الذهان المتوسطة/عالية الخطورة.

المراجع

1.Sicouri S, et al. Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. Arrhythm Electrophysiol Rev 2018; 7:199–209.
2.Reilly JG, et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. Br J Psychiatry 2002; 180:515–522.
3.Murray-Thomas T, et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. Cardiovasc Psychiatry Neurol 2013; 2013:247486.
4.Ray WA, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:1161–1167.
5.Hennessy S, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. BMJ 2002; 325:1070.
6.Straus SM, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Intern Med 2004; 164:1293–1297.
7.Liperoti R, et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. Arch Intern Med 2005; 165:696–701.
8.Ray WA, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009; 360:225–235.
9.Schneeweiss S, et al. Antipsychotic agents and sudden cardiac death–how should we manage the risk? N Engl J Med 2009; 360:294–296.
10.Nakagawa S, et al. Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study. J Intern Med 2006; 260:451–458.
11. Fujii K, et al. QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. PLoSOne 2014; 9:e98555.
12.. Zhai D, et al. QTc interval lengthening in first-episode schizophrenia (FES) patients in the earliest stages of antipsychotic treatment. Schizophr Res 2017; 179:70–74.
13.Okayasu H, et al. Effects of antipsychotics on arrhythmogenic parameters in schizophrenia patients: beyond corrected QT interval. Neuropsychiatr Dis Treat 2021; 17:239–249.
14. Ansermot N, et al. Prevalence of ECG abnormalities and risk factors for QTc interval prolongation in hospitalized psychiatric patients. Ther Adv Psychopharmacol 2019; 9:2045125319891386.
15. Danielsson B, et al. Drug use and torsades de pointes cardiac arrhythmias in Sweden: a nationwide register-based cohort study. BMJ Open 2020; 10:e034560.
16.Takeuchi H, et al. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: a systematic review. Can J Psychiatry 2015; 60:215–222.
17.. Barbui C, et al. Antipsychotic dose mediates the association between polypharmacy and corrected QT interval. PLoS One 2016; 11:e0148212.
18. Goldenberg I, et al. QT interval: how to measure it and what is 'normal'. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17:333–336.
19. Nielsen J, et al. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. CNS Drugs 2011; 25:473–490.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guidance [CG178]. 2014 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.
21.Malik M, et al. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. Drug Saf 2001; 24:323–351.
22.Haddad PM, et al. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002; 62:1649–1671.
23. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. Acta Psychiatr Scand 2003; 107:85–95.
24. Botstein P. Is QT interval prolongation harmful? A regulatory perspective. Am J Cardiol 1993; 72:50B-52B.
25.Joy JP, et al. Prediction of torsade de pointes from the QT interval: analysis of a case series of amisulpride overdoses. Clin Pharmacol Ther 2011; 90:243–245.

26.O'Neal WT, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). Circ Arrhythmia Electrophysiol 2017; 10:e005485
27. Witchel HJ, et al. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:58–77.
28.Strom BL, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry 2011; 168:193–201.
29. Chung AK, et al. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. J Psychopharmacology 2011; 25:646–666.
30. Vandael E, et al. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. Int J Clin Pharm 2017; 39:424–432.
31. CredibleMeds®. CredibleMeds. 2021; https://www.crediblemeds.org.
32. Hui WK, et al. Melperone: electrophysiologic and antiarrhythmic activity in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15:144–149.
33. Glassman AH, et al. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001; 158:1774–1782.
34. Warner B, et al. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. Adverse Drug React Toxicol Rev 2002; 21:189–203.
35. Harrigan EP, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:62–69.
36.Lindborg SR, et al. Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. Psychiatry Res 2003; 119:113–123.
37. Dineen S, et al. QTc prolongation and high-dose olanzapine (Letter). Psychosomatics 2003; 44:174–175.
38.Gupta S, et al. Quetiapine and QTc issues: a case report (Letter). J Clin Psychiatry 2003; 64:612–613.
39.Su KP, et al. A pilot cross-over design study on QTc interval prolongation associated with sulpiride and haloperidol. Schizophr Res 2003; 59:93–94.
40. Chong SA, et al. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. Human Psychopharmacology 2003; 18:647–649.
41. Stollberger C, et al. Antipsychotic drugs and QT prolongation. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20:243–251.
42. Isbister GK, et al. Amisulpride deliberate self-poisoning causing severe cardiac toxicity including QT prolongation and torsades de pointes. Med J Aust 2006; 184:354–356.
43.Ward DI. Two cases of amisulpride overdose: a cause for prolonged QT syndrome. Emerg Med Australas 2005; 17:274–276.
44. Vieweg WV, et al. Torsade de pointes in a patient with complex medical and psychiatric conditions receiving low-dose quetiapine. Acta Psychiatr Scand 2005; 112:318–322.
45.Huang BH, et al. Sulpiride induced torsade de pointes. Int J Cardiol 2007; 118:e100–e102.
46. Kane JM, et al. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:S29–S35.
47.Kim MD, et al. Blockade of HERG human K+ channel and IKr of guinea pig cardiomyocytes by prochlorperazine. Eur J Pharmacol 2006; 544:82–90.
48. Meltzer H, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week placebo-controlled studies. J Clin Psychiatry 2006; 69:817–829.
49. Chapel S, et al. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. J Clin Pharmacol 2009; 49:1297–1308.
50. Ozeki Y, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010; 34:401–405.
51. Girardin FR, et al. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study. Am J Psychiatry 2013; 170:1468–1476.
52. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382:951–962.
53.Grande I, et al. QTc prolongation: is clozapine safe? Study of 82 cases before and after clozapine treatment. Human Psychopharmacology 2011; 26:397–403.
54.Hong HK, et al. Block of hERG K+ channel and prolongation of action potential duration by fluphenazine at submicromolar concentration. Eur J Pharmacol 2013; 702:165–173.
55. Vieweg WV, et al. Risperidone, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a systematic review of case reports. Psychopharmacology 2013; 228:515–524.
56.Suzuki Y, et al. QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. HumPsychopharmacol 2012; 27:39–42.
57. Polcwiartek C, et al. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a meta-analytic approach. Psychopharmacology 2015; 232:3297–3308.
58. Danielsson B, et al. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults – a Swedish nationwide study. Br J Clin Pharmacol 2016; 81:773–783.
59. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. Adv Ther 2013; 30:114–126.
60.Das S, et al. Brexpiprazole: so far so good. Ther Adv Psychopharmacol 2016; 6:39–54.
61. Meyer JM, et al. Lurasidone: a new drug in development for schizophrenia. Expert Opinion on Investigational Drugs 2009; 18:1715–1726.
62. Nelson S, et al. Torsades de pointes after administration of low-dose aripiprazole. AnnPharmacother 2013; 47:e11.
63.Hategan A, et al. Aripiprazole-associated QTc prolongation in a geriatric patient. J Clin Psychopharmacol 2014; 34:766–768.

64. Suzuki Y, et al. Dose-dependent increase in the QTc interval in aripiprazole treatment after risperidone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35:643–644.
65. Raschi E, et al. The contribution of national spontaneous reporting systems to detect signals of torsadogenicity: issues emerging from the ARITMO project. Drug Saf 2016; 39:59–68.
66. Belmonte C, et al. Evaluation of the relationship between pharmacokinetics and the safety of aripiprazole and its cardiovascular effects in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol 2016; 36:608–614.
67. Germano E, et al. ECG parameters in children and adolescents treated with aripiprazole and risperidone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 51:23–27.
68. Su KP, et al. Olanzapine-induced QTc prolongation in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. Schizophr Res 2004; 66:191–192.
69.Morissette P, et al. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. Journal of Psychopharmacology 2007; 21:735–741.
70. Bar KJ, et al. Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:694–698.
71. Berling I, et al. Prolonged QT risk assessment in antipsychotic overdose using the qt nomogram. Ann Emerg Med 2015; 66:154–164.
72.Jensen KG, et al. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015; 54:25–36.
73. Karz AJ, et al. Effects of aripiprazole on the QTc: a case report. J Clin Psychiatry 2015; 76:1648–1649.
74. Friedrich ME, et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013. Int J Neuropsychopharmacol 2020; 23:67–75.
75. Sunovion Pharmaceuticals Inc. Highlights of Prescribing Information: LATUDA (lurasidone hydrochloride) tablets. 2019; http://www.latuda. com/LatudaPrescribingInformation.pdf.
76. Potkin SG, et al. Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Schizophr Res 2011; 132:101–107.
77.Nakamura M, et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2009; 70:829–836.
78.Meltzer HY, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. Am J Psychiatry 2011; 168:957–967.
79. Hasnain M, et al. Quetiapine, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a review of case reports. Ther Adv Psychopharmacol 2014; 4:130–138.
80. Hatta K, et al. Prolonged QT interval in acute psychotic patients. Psychiatry Res 2000; 94:279–285.
81.Priori SG, et al. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. Circulation 1999; 99:529–533.
82.Frassati D, et al. Hidden cardiac lesions and psychotropic drugs as a possible cause of sudden death in psychiatric patients: a report of 14 cases and review of the literature. Can J Psychiatry 2004; 49:100–105.

تأثير الأدوية المضادة للذهان على شحوم البلازما

تعد معدلات المراضة والوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية أعلى لدى الأشخاص المصابين بالفصام مقارنة بعموم السكان.[1] يعد شذوذ شحميات الدم أحد عوامل الخطر المؤكدة لأمراض القلب والأوعية الدموية إلى جانب السمنة وارتفاع ضغط الدم والتدخين والداء السكري ونمط الحياة الخمول. على وجه التحديد، يتم تضمين انخفاض الكولسترول HDL وارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية في تعريف المتلازمة الاستقلابية.[2] لدى غالبية المرضى المصابين بالفصام العديد من عوامل الخطر هذه ويمكن اعتبارهم "معرضين لخطر كبير" للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. يعتبر شذوذ شحميات الدم قابل للعلاج، ومن المعروف أن التداخل العلاجي يقلل من معدلات المراضة والوفيات.[3] العلاج العدواني مهم بشكل خاص لدى الأشخاص المصابين بداء السكري، حيث يزيد معدل انتشاره بمقدار 2 إلى 3 أضعاف عن المعايير السكانية لدى الأشخاص المصابين بالفصام (انظر القسم الخاص بمرض السكري).

تأثير الأدوية المضادة للذهان على الشحميات

تظهر الأدوية المضادة للذهان تباينًا ملحوظًا في تأثيرها على الكوليسترول الكلي، وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، وكوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL)، والشحوم الثلاثية.[4] فيما يتعلق بـ FGAs، من المعروف أن الفينوثيازين يرتبط بزيادة في الشحوم الثلاثية وكوليسترول LDL وانخفاض في كوليسترول HDL[5]، ولكن حجم هذه التأثيرات غير محدد بشكل جيد.[6] يبدو أن Haloperidol له تأثير ضئيل على مستويات الدهون.[5] على الرغم من وجود بيانات أكثر نسبيًا تتعلق ببعض SGAs، إلا أنها مستمدة من مجموعة متنوعة من المصادر ويتم الإبلاغ عنها بطرق مختلفة، مما يجعل من الصعب مقارنة الأدوية مباشرة. في حين أن مستويات الكولسترول يمكن أن ترتفع، يبدو أن التأثير الأكثر أهمية لهذه الأدوية هو على الشحوم الثلاثية. ترتبط الشحوم الثلاثية المرتفعة بشكل عام بالسمنة والسكري. من البيانات المتاحة، يبدو أن Clozapine وOlanzapine[4,7] لديهما ميل أكبر لزيادة الشحوم، في حين أن الQuetiapine وRisperidone لهما ميل معتدل.[8,9] يبدو أن Aripiprazole وLurasidone وZiprasidone لها تأثير سلبي ضئيل على نسبة الشحوم في الدم[4,7,10-15] وقد تعكس بشكل متواضع شذوذ شحميات الدم المرتبط بمضادات الذهان السابقة.[14,16,17] بالنسبة لCariprazine وBrexpiprazole، يبدو أيضًا أن التأثيرات على نسبة الشحوم في البلازما محدودة نسبيًا.[4,18-21] يسبب Iloperidone بعض الزيادة في الوزن ولكن قد لا يكون له تأثير مكافئ على الكوليسترول أو الشحوم الثلاثية.[4,22,23] تشير بيانات RCT سابقة إلى أن اللوميتبيرون لا يرتبط بأي تأثيرات هامة على نسبة الكوليسترول في البلازما أو الشحوم الثلاثية على المدى القصير، مقارنة مع الدواء الغفل.[24]

Olanzapine

لقد ثبت أن Olanzapine يزيد من مستويات الشحوم الثلاثية بنسبة 40٪ على المدى القصير (12 أسبوعًا) والمتوسط (16 شهرًا).[25,26] قد تستمر المستويات في الارتفاع لمدة تصل إلى عام.[27] وقد ارتفع مستوى الشحوم الثلاثية لدى ما يصل إلى ثلثي المرضى الذين عولجوا بدواء Olanzapine.[28] وقد يصاب أقل من 10٪ بفرط ثلاثي غليسريد الدم الشديد.[29] في حين أن زيادة الوزن في سياق تناول دواء Olanzapine يرتبط بشكل عام بزيادة كل من الكوليسترول[26,30] والشحوم الثلاثية،[29] فإن فرط ثلاثي غليسريد الدم الشديد يمكن أن يحدث بشكل مستقل عن زيادة الوزن.[29] في إحدى الدراسات، اكتسب المرضى الذين عولجوا باستخدام Olanzapine أو Risperidone قدرًا مماثلاً من الوزن، ولكن في مرضى Olanzapine زادت مستويات الشحوم الثلاثية في الدم بمقدار أربعة أضعاف (105 ملغ/ دل) مقارنة مع مرضى الRisperidone (32 ملغ/دل).[31] يبدو أن الQuetiapine [32] له تأثيرات أكثر اعتدالا من الOlanzapine، على الرغم من تضارب البيانات.[33]

وجدت دراسة حالة-شاهد التي أجريت في UK أن المرضى المصابين بالفصام الذين عولجوا باستخدام Olanzapine كانوا أكثر عرضة بخمس أضعاف للإصابة بفرط ليبيدات الدم من أولئك الذين لم يتعرضوا لمضادات الذهان وأكثر عرضة بثلاث أضعاف للإصابة بفرط ليبيدات الدم من المرضى الذين يتلقون FGAs.[34]

كان العلاج بالRisperidone لا يرتبط بزيادة احتمالية الإصابة بفرط شحميات الدم مقارنة بعدم التعرض لمضادات الذهان أو العلاج باستخدام FGA.

Clozapine

لقد تبين أن متوسط مستويات الشحوم الثلاثية يتضاعف وأن مستويات الكوليسترول تزيد بنسبة 10% على الأقل بعد 5 سنوات من العلاج بالClozapine.[35] المرضى الذين يتم علاجهم بالClozapine لديهم مستويات من الشحوم الثلاثية تعادل تقريبًا ضعف تلك الموجودة في المرضى الذين يعالجون بأدوية FGA.[36,37] كما أنّ مستويات الكوليسترول في الدم تزداد أيضاً.

يجب توخي الحذر بشكل خاص قبل وصف Clozapine أو Olanzapine للمرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة أو مرض السكري أو أنهم يعانون من فرط شحميات الدم مسبقًا.[38]

المسح والرصد

يجب قياس مستوى الليبيدات لدى جميع المرضى عند خط الأساس، وبعد 3 أشهر من بدء العلاج باستخدام دواء جديد مضاد للذهان، ثم سنويًا. يجب أن يتم قياس نسبة الدهون في الدم لدى أولئك الذين تم وصفهم Clozapine وOlanzapine كل 3 أشهر خلال السنة الأولى من العلاج، ثم سنويًا. من غير المحتمل حدوث تغيرات مهمة سريريًا في الكوليسترول على المدى القصير، ولكن من الممكن أن تزداد الشحوم الثلاثية بشكل كبير.[39] في الممارسة العملية، ينتشر شذوذ شحميات الدم على نطاق واسع في المرضى الذين يتلقون علاجًا طويل الأمد بمضادات الذهان بغض النظر عن الدواء الموصوف أو التشخيص.[40-42] إن المسح عن هذا التأثير الجانبي الخطير المحتمل للأدوية المضادة للذهان ليس روتينيًا بعد في الممارسة السريرية،[43] ولكن يوصى به بشدة من قبل NICE.[44]

يُعد فرط ثلاثي غليسريد الدم الشديد (المستوى الصيامي > 5 مللي مول/ل) أحد عوامل خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس. لاحظ أن شذوذ شحميات الدم الناجم عن مضادات الذهان يمكن أن يحدث بشكل مستقل عن زيادة الوزن.[45]

التدبير السريري لشذوذ شحميات الدم

قد يستفيد المرضى الذين يعانون من ارتفاع نسبة الكوليسترول من النصائح الغذائية وتغييرات نمط الحياة و/أو العلاج باستخدام الستاتينات.[46,47]

يتوفر الخطوط العريضة للمقاربة المنهجية لتشخيص وتدبير فرط كوليستيرول الدم،[49] استنادًا إلى إرشادات NICE.[50] علاوة على ذلك، يمكن العثور على جداول المخاطر وإرشادات العلاج في كتيب الوصفات الوطني البريطاني (BNF). تدعم الأدلة علاج تركيزات الكوليسترول المنخفضة التي تصل إلى 4 مللي مول/ل في المرضى عاليي الخطورة،[51] وهذا هو أعلى مستوى موصى به من قبل NICE للوقاية الثانوية من حوادث القلب والأوعية الدموية.[52] لا تقدم NICE أي توصيات بشأن المستويات الهدف للوقاية الأولية، ولكن النصائح الحديثة تشجع على استخدام الستاتينات لأي شخص معرض لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة تزيد عن 10% لمدة عشر سنوات.[52] يمكن تقليل خطر الإصابة بأمراض القلب الاكليلية والسكتة الدماغية بمقدار الثلث عن طريق خفض نسبة الكوليسترول إلى ما يصل إلى 3.5 مليمول/ل. عندما يرتفع مستوى الشحوم الثلاثية وحدها، فإن اتباع نظام غذائي منخفض الدهون المشبعة، وتناول زيت السمك والألياف هي علاجات فعالة،[27,53,54] على الرغم من عدم وجود دليل على انخفاض معدل الوفيات. يجب فحص هؤلاء المرضى بحثًا عن IGT والداء السكري.

إذا حدث ارتفاع متوسط إلى شديد في نسبة الشحوم في الدم أثناء العلاج بمضادات الذهان، فيجب أن يؤخذ في الاعتبار في المقام الأول التحول إلى دواء آخر مضاد للذهان أقل احتمالاً في التسبب لهذه المشكلة. على الرغم من أنه لا يوصى به كاستراتيجية في المرضى الذين يعانون من أمراض مقاومة للعلاج، فقد تبين أن فرط ثلاثي غليسريد الدم الناجم عن Clozapine ينعكس بعد التحول إلى دواء Risperidone.[55]

قد يكون هذا صحيحًا في أساليب التبديل الأخرى ولكن البيانات نادرة. يبدو أن Aripiprazole وغيره من منبهات D2 الجزئية هي العلاجات المفضلة لدى أولئك الذين يعانون من شذوذ شحميات الدم الناجم عن مضادات الذهان (lumateperone وZiprasidone خيارات خارج UK).[17,57] هناك أدلة تشير إلى أن Aripiprazole كعلاج مساعد قد يكون له آثار مفيدة على قياسات الكوليسترول في البلازما والشحوم الثلاثية عند اعطائه مع Clozapine أو Olanzapine [16,47,58] وأن metformin المشارك مع الأدوية المضادة للذهان قد يحسن مستويات الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية [47,59] (راجع الإرشادات الجمعية البريطانية للأدوية النفسية ذات الصلة[47] لمناقشة المخاطر والفوائد المحتملة لهاتين الاستراتيجيتين).

ملخص

المراقبة	
الأدوية	**جدول المراقبة المقترح**
Clozapine Olanzapine	قياس مستوى الشحوم الصيامي عند خط الأساس، ثم كل ثلاث أشهر لمدة عام، ثم سنويا
أدوية مضادة للذهان أخرى	قياس مستوى الشحوم الصيامي عند خط الأساس، 3 أشهر، ثم سنويًا[57]

المراجع

1.Brown S, et al. Causes of the excess mortality of schizophrenia. Br J Psychiatry 2000; 177:212–217.

2.Alberti KG, et al. The metabolic syndrome–a new worldwide definition. Lancet 2005; 366:1059–1062.

3.Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362:717–731.

4.Pillinger T, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020; 7:64–77.

5.Sasaki J, et al. Lipids and apolipoproteins in patients treated with major tranquilizers. Clin Pharmacol Ther 1985; 37:684–687.

6.Henkin Y, et al. Secondary dyslipidemia: inadvertent effects of drugs in clinical practice. JAMA 1992; 267:961–968.

7.Chaggar PS, et al. Effect of antipsychotic medications on glucose and lipid levels. J Clin Pharmacol 2011; 51:631–638.

8.Smith RC, et al. Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized five month study. Schizophr Res 2010; 120:204–209.

9.Perez-Iglesias R, et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naive population. Schizophr Res 2009; 107:115–121.

10. Olfson M, et al. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. Am J Psychiatry 2006; 163:1821–1825.

11.L'Italien GJ, et al. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo. J Clin Psychiatry 2007; 68:1510–1516.

12.Fenton WS, et al. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2006; 163:1697–1704.

13.Meyer JM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. Schizophr Res 2008; 101:273–286.

14.Potkin SG, et al. Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Schizophr Res 2011; 132:101–107.

15.Correll CU, et al. Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study. CNS Spectr 2016; 21:393–402.

16.Fleischhacker WW, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13:1115–1125.

17.Chen Y, et al. Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. J Psychopharmacol 2012; 26:1201–1210.

18. Lao KS, et al. Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. CNS Drugs 2016; 30:1043–1054.

19.Earley W, et al. Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: a pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies. J Affect Disord 2017; 215:205–212.

20. McEvoy J, et al. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia: a review of this novel serotonin-dopamine activity modulator. Clin Schizophr Relat Psychoses 2016; 9:177–186.

21.Correll CU, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Am J Psychiatry 2015; 172:870–880.

22.Citrome L. Iloperidone: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability, regulatory affairs, and an opinion. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010; 6:1551–1564.

23.Cutler AJ, et al. Long-term safety and tolerability of iloperidone: results from a 25-week, open-label extension trial. CNS Spectr 2013; 18:43–54.
24.Correll CU, et al. Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2020; 77:349–358.
25.Sheitman BB, et al. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. Am J Psychiatry 1999; 156:1471–1472.
26.Osser DN, et al. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. J Clin Psychiatry 1999; 60:767–770.
27.Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. J Clin Psychiatry 2001; 62 Suppl 27:27–34.
28.Melkersson KI, et al. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. J Clin Psychiatry 2000; 61:742–749.
29.Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. J Clin Psychopharmacol 2001; 21:369–374.
30.Kinon BJ, et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2001; 62:92–100.
31.Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. J Clin Psychiatry 2002; 63:425–433.
32.Atmaca M, et al. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2003; 64:598–604.
33.De Leon J, et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. Schizophr Res 2007; 92:95–102.
34.Koro CE, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:1021–1026.
35.Henderson DC, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000; 157:975–981.
36.Ghaeli P, et al. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. Am J Health Syst Pharm 1996; 53:2079–2081.
37.Spivak B, et al. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. Clin Neuropharmacol 1998; 21:245–250.
38.Baptista T, et al. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia: comments on the Meyer paper. J Clin Psychopharmacol 2002; 22:536–537.
39.Meyer JM, et al. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. Schizophr Res 2004; 70:1–17.
40.Paton C, et al. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. Acta Psychiatr Scand 2004; 110:299–305.
41.De Hert M, et al. The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. Int J Methods Psychiatr Res 2010; 19:195–210.
42.Jin H, et al. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoisestratified randomization. J Clin Psychiatry 2013; 74:10–18.
43.Barnes TR, et al. Screening for the metabolic side effects of antipsychotic medication: findings of a 6-year quality improvement programme in the UK. BMJ Open 2015; 5:e007633.
44.National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guidance 178 [CG178]. 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.
45.Birkenaes AB, et al. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:132–137.
46.Ojala K, et al. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. J Psychopharmacol 2008; 22:33–38.
47.Cooper SJ, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. J Psychopharmacol 2016; 30:717–748.
48.Tse L, et al. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension. Int Clin Psychopharmacol 2014; 29:125–137.
49.Ryan A, et al. Dyslipidaemia and cardiovascular risk. BMJ 2018; 360:k835.
50.Rabar S, et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014; 349:g4356.
51.Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360:7–22.
52.National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline [CG181] 2014 (Last updated 2016); https://www.nice.org.uk/Guidance/CG181.
53.Caniato RN, et al. Effect of omega-3 fatty acids on the lipid profile of patients taking clozapine. Aust N Z J Psychiatry 2006; 40:691–697.
54.Freeman MP, et al. Omega-3 fatty acids for atypical antipsychotic-associated hypertriglyceridemia. Ann Clin Psychiatry 2015; 27:197–202.
55.Ghaeli P, et al. Elevated serum triglycerides with clozapine resolved with risperidone in four patients. Pharmacotherapy 1999; 19:1099–1101.
56.Weiden PJ. Switching antipsychotics as a treatment strategy for antipsychotic-induced weight gain and dyslipidemia. J Clin Psychiatry 2007; 68 Suppl 4:34–39.
57.Newcomer JW, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. J Clin Psychiatry 2008; 69:1046–1056.
58.Henderson DC, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. J Clin Psychopharmacol 2009; 29:165–169.
59.Jiang WL, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced dyslipidemia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Trans Psychiatry 2020; 10:117.

الداء السكري وعدم تحمل الغلوكوز

الفصام

يرتبط الفصام بمعدلات عالية نسبيًا لمقاومة الأنسولين ومرض السكري[1,2] - وهي ملاحظة تسبق اكتشاف مضادات الذهان واستخدامها على نطاق واسع.[3-5] تعتبر تدخلات نمط الحياة (وزن أقل، المزيد من النشاط) فعالة في الوقاية من مرض السكري[6,7] ويجب أخذها في الاعتبار لجميع الأشخاص الذين تم تشخيصهم بالفصام.

مضادات الذهان

البيانات المتعلقة بمرض السكري واستخدام الأدوية المضادة للذهان عديدة ولكنها ليست كاملة تماماً.[8-12] المشكلة الرئيسية هي أنه في حين تفترض دراسات الحدوث والانتشار إجراء مسح كامل أو موحد للداء السكري، إلا أنه من غير المرجح أن يحدث هذا في الممارسة السريرية.[8] العديد من الدراسات لا تأخذ في الاعتبار العوامل الأخرى التي تؤثر على خطر الإصابة بمرض السكري.[11] ولذلك يصعب إثبات الاختلافات الصغيرة بين الأدوية، ولكنها قد تكون غير مهمة على أية حال: فمن المحتمل أن يزداد الخطر بالنسبة لجميع المصابين بالفصام الذين يتلقون أي دواء مضاد للذهان.

الآليات المشاركة في تطور الداء السكري المرتبط بالأدوية المضادة للذهان غير واضحة، ولكنها قد تشمل مناهضة $5HT_{2A}$ / $5HT_{2C}$، وزيادة ليبيدات البلازما، وزيادة الوزن ومقاومة الليبتين.[13] قد تحدث مقاومة الأنسولين في غياب زيادة الوزن.[14]

مضادات الذهان من الجيل الأول

ارتبطت مشتقات Phenothiazine منذ فترة طويلة بضعف تحمل الغلوكوز والداء السكري.[15] تم الإبلاغ عن زيادة كبيرة في انتشار مرض السكري بعد إدخال أدوية FGA واستخدامها على نطاق واسع.[16] يبدو أن معدل انتشار ضعف تحمل الغلوكوز يكون أعلى مع aliphatic phenothiazines منه مع Fluphenazine أو Haloperidol.[17] كما تم الإبلاغ عن فرط سكر الدم مع FGAs أخرى، مثل Loxapine،[18] وغيرها من البيانات تؤكد وجود ارتباط مع Haloperidol.[19] حتى أن بعض الدراسات تشير إلى أن FGAs لا تختلف عن SGAs في ميلها إلى التسبب في الداء السكري،[20,21] في حين تشير دراسات أخرى إلى حدوث زيادة متواضعة ولكن ذات دلالة إحصائية للداء السكري مع SGAs.[22]

مضادات الذهان من الجيل الثاني

Clozapine

يرتبط الClozapine بقوة بفرط سكر الدم وضعف تحمل الجلوكوز والحماض الكيتوني السكري.[23] يبدو أن خطر الإصابة بمرض السكري أعلى مع Clozapine مقارنة مع SGAs أو FGAs الأخرى، خاصة في المرضى الأصغر سنا،[24-27] على الرغم من أن هذه ليست نتيجة متسقة.[28,29]

قد يصاب ما يصل إلى ثلث المرضى بالداء السكري بعد 5 سنوات من العلاج بالClozapine.[30] تحدث العديد من حالات مرض السكري في الأشهر الستة الأولى من العلاج، وبعضها خلال شهر،[31] وبعضها فقط بعد سنوات عديدة.[29] كما تم الإبلاغ عن حالات الوفاة بسبب الحماض الكيتوني.[31] لا يرتبط الداء السكري المتعلق ب Clozapine بالضرورة بالسمنة أو بالتاريخ العائلي لمرض السكري،[23,32] على الرغم من أن هذه العوامل تزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالداء السكري عند تناول Clozapine.[33]

يبدو أن Clozapine يزيد من مستويات الأنسولين في البلازما بطريقة تعتمد على مستوى Clozapine.[34,35] وقد ثبت أنه أكثر احتمالًا منFGAs لزيادة نسبة الغلوكوز في البلازما والأنسولين بعد تحدي الجلوكوز الفموي.[36] يعد اختبار الداء السكري ضروريًا نظرًا لارتفاع معدل انتشاره من مرض السكري لدى الأشخاص الذين يتلقون Clozapine.[37]

Olanzapine

كما هو الحال مع Clozapine، يرتبط Olanzapine بقوة بضعف تحمل الغلوكوز والسكري والحماض الكيتوني السكري.[38] يبدو أن Olanzapine وClozapine يحفزان مقاومة الأنسولين بشكل مباشر.[39,40] كما تم الإبلاغ عن أن خطر الإصابة بالداء السكري يكون أعلى مع Olanzapine مقارنة بأدوية FGA.[41] وجود خطر خاص أيضاً لدى المرضى الأصغر سنا. [25] لم يتم تحديد المسار الزمني لتطور مرض السكري ولكن يبدو أن ضعف تحمل الجلوكوز يحدث حتى في غياب السمنة والتاريخ العائلي لمرض السكري. [23,32] من المحتمل أن يكون Olanzapine أكثر احداثاً لمرض السكري من Risperidone.[42-46] يرتبط Olanzapine أيضًا بمستويات أعلى من الغلوكوز والأنسولين في البلازما من تلك التي تظهر مع أدوية FGAs (بعد اختبار تحميل الجلوكوز عن طريق الفم).[36,47]

Risperidone

تم ربط Risperidone، بشكل رئيسي في تقارير الحالة، بضعف تحمل الجلوكوز،[48] مرض السكري[49] والحماض الكيتوني.[50] عدد التقارير عن مثل هذه الآثار الضارة أقل بكثير من تلك الموجودة مع Clozapine أو Olanzapine.[51] اقترحت دراسة واحدة على الأقل أن التغيرات في الغلوكوز الصيامي أقل شيوعًا بشكل ملحوظ مع Risperidone منه مع Olanzapine،[42] لكن دراسات أخرى لم تكشف عن أي فرق.[52]

لا يبدو أن Risperidone أكثر احتمالاً من أدوية FGA للارتباط بالداء السكري،[25,41,43] على الرغم من أنه قد يكون هناك خطر متزايد لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 40 عامًا. [25] ومع ذلك، فقد لوحظ أن Risperidone يؤثر سلبًا على الغلوكوز الصيامي وغلوكوز البلازما (بعد تحدي الجلوكوز) مقارنة بالمستويات التي شوهدت لدى متطوعين أصحاء (ولكن ليس بالمقارنة مع المرضى الذين يتناولون FGAs).[36]

Quetiapine

مثل دواء Risperidone، تم ربط Quetiapine بحالات ظهور للداء السكري والحماض الكيتوني.[53-55] مرة أخرى، عدد التقارير أقل بكثير من عدد التقارير مع Olanzapine أو Clozapine. يبدو أن Quetiapine أكثر احتمالية من أدوية FGA للارتباط بمرض السكري.[25,56] أظهرت دراستان أن Quetiapine مساوي لOlanzapine في الإصابة بالداء السكري.[52,57] قد يكون خطر الQuetiapine مرتبطًا بالجرعة، ترتبط الجرعات اليومية من 400 ملغ أو أكثر بشكل واضح بالتغيرات في نسبة HbA_{1C}.[58]

SGAs أخرى

يبدو أن Amisulpride لا يرفع نسبة الجلوكوز في البلازما [59] ويبدو أنه لا يرتبط بمرض السكري. [60] هناك حالة واحدة مسجلة من الحماض الكيتوني تحدث في مريض عند اعطاء الدواء المرتبط بالسكري بشكل وثيق، Sulpiride.[61] بيانات Aripiprazole [62-65] وZiprasidone [67,66].....

تشير إلى أنه ولا واحد من الادوية يغير توازن الجلوكوز .قد يعمل Aripiprazole أيضًا على عكس مرض السكري الناجم عن أدوية أخرى[68] (على الرغم من الإبلاغ عن الحماض الكيتوني مع Aripiprazole [69-71]) أكدت دراسة كبيرة للحالات والشواهد (case–control study) أن amisulpride و aripiprazole لا يزيدان من خطر الإصابة بمرض السكري.[72] يوصى بهذه الأدوية الثلاثة (amisulpride وaripiprazole و ziprasidone) لأولئك الذين لديهم تاريخ من مرض السكري أو استعداد للإصابة به أو كبديل لمضادات الذهان الأخرى المعروف أنها مسببة لمرض السكري .تشير البيانات إلى أن lurasidone [73،74] أو asenapine [75،76] ليس لهما أي تأثير على توازن الجلوكوز .وبالمثل، تشير البيانات الأولية إلى وجود تأثيرات ضئيلة ل دوائي brexpiprazole [77] و cariprazine [78، 79] على تحمل الجلوكوز بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مقدمات مرض السكري أو مرض السكري والذين يعالجون ب clozapine أو olanzapine أو quetiapine ، يوصى بالتحول إلى الأدوية المضادة للذهان مع انخفاض خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، مثل aripiprazole ، brexpiprazole ، cariprazine ، lurasidone أو ziprasidone .[80]

يبدو أنه لا يوجد تأثير ل Lumateperone على مستويات الجلوكوز [81] ولكن الخبرة السريرية إذا كانت محدودة.

التنبؤ بمرض السكري المرتبط بمضادات الذهان

يزداد خطر الإصابة بمرض السكري إلى حد أكبر بكثير لدى البالغين الأصغر سنًا مقارنة بكبار السن [82،83] (الذين قد لا تظهر الأدوية المضادة للذهان أي خطر متزايد بالنسبة لهم [84]). يبدو أن مرضى الفئة الأولى معرضون بشكل خاص لتطور مرض السكري، مع مجموعة متنوعة من الأدوية المضادة للذهان. [85-87] أثناء العلاج، يبدو أن الزيادة السريعة في الوزن وارتفاع الدهون الثلاثية في البلازما تنبئ بتطور مرض السكري.

المراقبة

يعد مرض السكري مشكلة متنامية في المجتمع الغربي وله ارتباط قوي بالسمنة والعمر (الأكبر) والتحصيل التعليمي (الأقل) وبعض المجموعات العرقية. يزيد مرض السكري بشكل ملحوظ من الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية، إلى حد كبير نتيجة لتصلب الشرايين.[91] وبالمثل، استخدام الأدوية المضادة للذهان يزيد أيضًا من الوفيات القلبية الوعائية.[92-94] لذلك يعد التدخل لتقليل مستويات الجلوكوز في البلازما وتقليل عوامل الخطر الأخرى (السمنة، فرط كوليستيرول الدم) ضروريًا. [95]

لا يوجد إجماع واضح على ممارسة مراقبة مرض السكري لأولئك الذين يتلقون مضادات الذهان،[96] وتختلف التوصيات الواردة في الإرشادات الرسمية اختلافًا كبيرًا.[97] نظرًا للحالة الخطيرة المعروفة السابقة لاختبار مرض السكري في المملكة المتحدة [98-100,8] ،وأماكن أخرى،[101]، هناك جدل حول الاختبارات التي يتم إجراؤها بالضبط ومتى يبدو أنها تخطئ الهدف .هناك حاجة ماسة لتحسين المراقبة بأي وسيلة، وبالتالي يتم دعم أي اختبارات لمرض السكري - بما في ذلك نسبة الجلوكوز في البول والجلوكوز العشوائي في البلازما .

من الناحية المثالية، على الرغم من ذلك، يجب على جميع المرضى إجراء اختبارات تحمل الجلوكوز عن طريق الفم (OGTT) لأن هذه هي الطريقة الأكثر حساسية للكشف. [102،103] اختبارات الجلوكوز الصيامي في البلازما (FPG)أقل حساسية ولكن يوصى بها. [104] أي خلل في FPG يجب أن يثير OGTT. غالبًا ما يكون من الصعب إجراء اختبارات الصيام عند المرضى المصابين بأمراض حادة وغير المنظمين، لذلك يمكن أيضًا استخدام قياس الجلوكوز العشوائي في البلازما أو الهيموجلوبين الغلوكوزي (HbA1C) الصيام غير مطلوب .يُعرف HbA1C الآن كأداة مفيدة للكشف عن مرض السكري ومراقبته. [105] يجب بعد ذلك تحديد تكرار المراقبة من خلال العوامل الجسدية (مثل زيادة الوزن) وعوامل الخطر المعروفة (مثل التاريخ العائلي لمرض السكري، واضطرابات الدهون، وحالة التدخين). الحد الأدنى المطلق هو

إجراء فحص سنوي لمرض السكري لجميع المرضى .بالإضافة إلى ذلك، يجب أن يُطلب من جميع المرضى البحث عن علامات وأعراض مرض السكري والإبلاغ عنها (التعب، عدوى المبيضات، بوال العطش)

علاج مرض السكري المرتبط بمضادات الذهان

غالبًا ما يكون التحول إلى دواء مضاد للذهان مع انخفاض خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية فعالاً في عكس التغيرات في تحمل الجلوكوز .في هذا الصدد، فإن الدليل الأكثر إقناعًا هو التحول إلى aripiprazole [106، 107] ولكن أيضًا إلى ziprasidone [107] وربما lurasidone. [74] يوصى بخلاف ذلك بالعلاجات القياسية المضادة لمرض السكر. [80] قد يكون ل Pioglitazone [108] فائدة خاصة ولكن لوحظت الإمكانات السمية الكبدية لهذا الدواء .يتم استخدام منبهات GLP-1 مثل liraglutide بشكل متزايد

الجدول 1.25 المراقبة الموصى بها لمرض السكري لدى المرضى الذين يتلقون الأدوية المضادة للذهان

المراقبة الموصى بها	بشكل مثالي	الحد الأدنى
بشكل اساسي	OGTT أو FPG HbA_{1C} إذا كان الصيام غير ممكن	الجلوكوز في البول (UG) الجلوكوز العشوائي في البلازما(RPG)
بشكل مستمر	جميع الأدوية: OGTT أو FPG + HbA_{1C} عند عمر 4-6 أشهر ثم كل 12 شهرًا . بالنسبة ل clozapine و olanzapine أو في حالة وجود عوامل خطر أخرى: OGTT أو FPG بعد شهر واحد، ثم كل 4-6 أشهر لإجراء الفحص المنتظم المستمر، يعد اختبار HbA_{1C} اختبارًا مناسبًا . لاحظ أن هذا الاختبار غير مناسب للكشف عن التغير قصير الامد .	UG أو RPG كل 12 شهر , مع مراقبة الأعراض

FPG , الجلوكوز الصيامي في البلازما ; OGTT , اختبار تحمل الجلوكوز عبر الفم ; RPG, جلوكوز البلازما العشوائي

ملخص: مضادات الذهان ـ خطر الإصابة بمرض السكري وضعف تحمل الجلوكوز

عالي الخطورة	olanzapine , Clozapine
متوسط الخطورة	phenothiazines , risperidone , Quetiapine
منخفض الخطورة	FGAs عالية الفاعلية (مثل haloperidol)
الأقل خطورة	, cariprazine , brexpiprazole , asenapine , amisulpride , Aripiprazole ziprasidone , lurasidone , lumateperone

المراجع

1. Schimmelbusch WH, et al. The positive correlation between insulin resistance and duration of hospitalization in untreated schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1971; **118**:429–436.
2. Waitzkin L. A survey for unknown diabetics in a mental hospital. I. Men under age fifty. *Diabetes* 1966; **15**:97–104.
3. Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease. II. The schizophrenia (dementia praecox) groups. *Arch Neurol Psychiatry* 1926; **16**:414–419.
4. Braceland FJ, et al. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945; **102**:108–110.
5. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry Suppl* 2004; **47**:S64–S66.
6. Knowler WC, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; **374**:1677–1686.

7. Glechner A, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; **12**:393–408.
8. Taylor D, et al. Testing for diabetes in hospitalised patients prescribed antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2004; **185**:152–156.
9. Haddad PM. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. *Br J Psychiatry Suppl* 2004; **47**:S80–S86.
10. Bushe C, et al. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry* 2004; **184**:S87–S93.
11. Gianfrancesco F, et al. The influence of study design on the results of pharmacoepidemiologic studies of diabetes risk with antipsychotic therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2006; **18**:9–17.
12. Hirigo AT, et al. The magnitude of undiagnosed diabetes and Hypertension among adult psychiatric patients receiving antipsychotic treatment. *Diabetol Metab Syndr* 2020; **12**:79.
13. Buchholz S, et al. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J* 2008; **38**:602–606.
14. Teff KL, et al. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes* 2013; **62**:3232–3240.
15. Arneson GA. Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J Neuropsychiatr* 1964; **5**:181.
16. Lindenmayer JP, et al. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; **62 Suppl 23**:30–38.
17. Keskiner A, et al. Psychotropic drugs, diabetes and chronic mental patients. *Psychosomatics* 1973; **14**:176–181.
18. Tollefson G, et al. Nonketotic hyperglycemia associated with loxapine and amoxapine: case report. *J Clin Psychiatry* 1983; **44**:347–348.
19. Lindenmayer JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; **160**:290–296.
20. Carlson C, et al. Diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United Kingdom. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; **16**:366–375.
21. Ostbye T, et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in a large outpatient population: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; **14**:407–415.
22. Smith M, et al. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; **192**:406–411.
23. Mir S, et al. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; **16**:63–74.
24. Lund BC, et al. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001; **58**:1172–1176.
25. Sernyak MJ, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:561–566.
26. Gianfrancesco FD, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**:920–930.
27. Guo JJ, et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**:1055–1061.
28. Wang PS, et al. Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J Clin Psychopharmacol* 2002; **22**:236–243.
29. Sumiyoshi T, et al. A comparison of incidence of diabetes mellitus between atypical antipsychotic drugs: a survey for clozapine, risperidone, olanzapine, and quetiapine (Letter). *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:345–348.
30. Henderson DC, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; **157**:975–981.
31. Koller E, et al. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001; **111**:716–723.
32. Sumiyoshi T, et al. The effect of hypertension and obesity on the development of diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotic drugs (Letter). *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:452–454.
33. Zhang R, et al. The prevalence and clinical-demographic correlates of diabetes mellitus in chronic schizophrenic patients receiving clozapine. *Human Psychopharmacology* 2011; **26**:392–396.
34. Melkersson KI, et al. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**:783–791.
35. Melkersson K. Clozapine and olanzapine, but not conventional antipsychotics, increase insulin release in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; **14**:115–119.
36. Newcomer JW, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**:337–345.
37. Lamberti JS, et al. Diabetes mellitus among outpatients receiving clozapine: prevalence and clinical-demographic correlates. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:900–906.
38. Wirshing DA, et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; **44**:778–783.
39. Engl J, et al. Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells. *Mol Psychiatry* 2005; **10**:1089–1096.
40. Vestri HS, et al. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2007; **32**:765–772.
41. Koro CE, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; **325**:243.
42. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**:425–433.

43. Gianfrancesco F, et al. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:328–335.
44. Leslie DL, et al. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1709–1711.
45. Duncan E, et al. Relative risk of glucose elevation during antipsychotic exposure in a Veterans Administration population. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; **22**:1–11.
46. Meyer JM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008; **101**:273–286.
47. Ebenbichler CF, et al. Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:1436–1439.
48. Mallya A, et al. Resolution of hyperglycemia on risperidone discontinuation: a case report. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**:453–454.
49. Wirshing DA, et al. Risperidone-associated new-onset diabetes. *Biol Psychiatry* 2001; **50**:148–149.
50. Croarkin PE, et al. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics* 2000; **41**:369–370.
51. Koller EA, et al. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003; **23**:735–744.
52. Lambert BL, et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006; **164**:672–681.
53. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; **16**:77–89.
54. Koller EA, et al. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:857–863.
55. Nanasawa H, et al. Development of diabetes mellitus associated with quetiapine: a case series. *Medicine* 2017; **96**:e5900.
56. Citrome L, et al. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv* 2004; **55**:1006–1013.
57. Bushe C, et al. Comparison of metabolic and prolactin variables from a six-month randomised trial of olanzapine and quetiapine in schizophrenia. *J Psychopharmacology* 2010; **24**:1001–1009.
58. Guo Z, et al. A real-world data analysis of dose effect of second-generation antipsychotic therapy on hemoglobin A1C level. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; **35**:1326–1332.
59. Vanelle JM, et al. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression. *Eur Psychiatry* 2006; **21**:523–530.
60. De Hert MA, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; **83**:87–93.
61. Toprak O, et al. New-onset type II diabetes mellitus, hyperosmolar non-ketotic coma, rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with sulpiride. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**:662–663.
62. Keck PE, Jr., et al. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Exp Opin Investig Drugs* 2003; **12**:655–662.
63. Pigott TA, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:1048–1056.
64. Van WR, et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:472–479.
65. Baker RA, et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a Systematic Bayesian Signal Detection Analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009; **42**:11–31.
66. Simpson GM, et al. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1837–1847.
67. Sacher J, et al. Effects of olanzapine and ziprasidone on glucose tolerance in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**:1633–1641.
68. De Hert M, et al. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. *Schizophr Bull* 2007; **33**:823–830.
69. Church CO, et al. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med* 2005; **22**:1440–1443.
70. Reddymasu S, et al. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *J Pancreas* 2006; **7**:303–305.
71. Campanella LM, et al. Severe hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma in a nondiabetic patient receiving aripiprazole. *Ann Emerg Med* 2009; **53**:264–266.
72. Kessing LV, et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; **197**:266–271.
73. McEvoy JP, et al. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:170–179.
74. Stahl SM, et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:507–515.
75. McIntyre RS, et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010; **126**:358–365.
76. McIntyre RS, et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disorders* 2009; **11**:815–826.
77. Garnock-Jones KP. Brexpiprazole: a review in schizophrenia. *CNS Drugs* 2016; **30**:335–342.
78. Lao KS, et al. Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs* 2016; **30**:1043–1054.
79. Earley W, et al. Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: a pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies. *J Affect Disord* 2017; **215**:205–212.
80. Cernea S, et al. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics. *Drugs* 2020; **80**:1763–1781.

81. Correll CU, et al. Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; **77**:349–358.
82. Hammerman A, et al. Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother* 2008; **42**:1316–1322.
83. Galling B, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:247–259.
84. Albert SG, et al. Atypical antipsychotics and the risk of diabetes in an elderly population in long-term care: a retrospective nursing home chart review study. *J Am Med Dir Assoc* 2009; **10**:115–119.
85. De Hert M, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; **101**:295–303.
86. Saddichha S, et al. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia – a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res* 2008; **101**:266–272.
87. Saddichha S, et al. Diabetes and schizophrenia – effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008; **117**:342–347.
88. Reaven GM, et al. In search of moderators and mediators of hyperglycemia with atypical antipsychotic treatment. *J Psychiatr Res* 2009; **43**:997–1002.
89. Mokdad AH, et al. The continuing increase of diabetes in the US. *Diabetes Care* 2001; **24**:412.
90. Mokdad AH, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990–1998. *Diabetes Care* 2000; **23**:1278–1283.
91. Beckman JA, et al. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; **287**:2570–2581.
92. Henderson DC, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:1116–1121.
93. Lamberti JS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:1273–1276.
94. Goff DC, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; **80**:45–53.
95. Haupt DW, et al. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; **62 Suppl 27**:15–26.
96. Cohn TA, et al. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; **51**:492–501.
97. De Hert M, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011; **199**:99–105.
98. Barnes TR, et al. Screening for the metabolic syndrome in community psychiatric patients prescribed antipsychotics: a quality improvement programme. *Acta Psychiatr Scand* 2008; **118**:26–33.
99. Barnes TR, et al. Screening for the metabolic side effects of antipsychotic medication: findings of a 6-year quality improvement programme in the UK. *BMJ Open* 2015; **5**:e007633.
100. Crawford MJ, et al. Assessment and treatment of physical health problems among people with schizophrenia: national cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 2014; **205**:473–477.
101. Morrato EH, et al. Metabolic screening after the ADA's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**:1037–1042.
102. De Hert M, et al. Oral glucose tolerance tests in treated patients with schizophrenia: data to support an adaptation of the proposed guidelines for monitoring of patients on second generation antipsychotics? *Eur Psychiatry* 2006; **21**:224–226.
103. Pillinger T, et al. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017; **74**:261–269.
104. Marder SR, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1334–1349.
105. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. Clinical guideline [CG87]. 2009 (Last updated: December 2014); https://www.nice.org.uk/guidance/CG87.
106. Stroup TS, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2013; **146**:190–195.
107. Chen Y, et al. Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. *J Psychopharmacol* 2012; **26**:1201–1210.
108. Smith RC, et al. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study. *SchizophrRes* 2013; **143**:18–24.
109. Larsen JR, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017; **74**:719–728.

تغير ضغط الدم مع استخدام مضادات الذهان

هبوط ضغط الدم الانتصابي

انخفاض ضغط الدم الانتصابي (انخفاض ضغط الدم الوضعي) هو أحد الآثار الضارة القلبية الوعائية الأكثر شيوعًا لمضادات الذهان وبعض مضادات الاكتئاب. يظهر انخفاض ضغط الدم الانتصابي بشكل حاد بشكل عام، خلال فترة معايرة الجرعة الأولية، ولكن هناك أدلة تشير إلى أنه يمكن أن يكون أيضًا مشكلة مزمنة.[1] قد تشمل الأعراض الدوخة، وخفة الرأس، والوهن، والصداع، واضطراب البصر. قد لا يكون المرضى قادرين على إيصال طبيعة هذه الأعراض بشكل فعال، وترتبط التقارير الشخصية عن الدوخة الوضعية بشكل ضعيف بحجم انخفاض ضغط الدم الوضعي المقاس.[2]

يوصى بمراقبة ضغط الدم في الحالات المشتبه فيها لتأكيد انخفاض ضغط الدم الانتصابي (يُعرف بأنه انخفاض 20 <مم زئبق في ضغط الدم الانقباضي أو انخفاض 10 <ملم زئبقي في ضغط الدم الانبساطي خلال 2-5 دقائق من الوقوف بعد فترة 5 دقائق من الاستلقاء بشكل مسطح[3]). قد يؤدي انخفاض ضغط الدم الانتصابي إلى الإغماء والإصابات المرتبطة بالسقوط. وقد ارتبط أيضًا بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية وفشل القلب والوفاة.[4]

معايرة الجرعة البطيئة هي استراتيجية شائعة الاستخدام وفعالة في كثير من الأحيان لتجنب انخفاض ضغط الدم الانتصابي أو تقليله. ومع ذلك، في بعض الحالات، قد يكون تقويم العظام أحد الآثار الجانبية التي تحدد الجرعة، مما يمنع العلاج الأمثل. يتم عرض استراتيجيات الإدارة المحتملة في الجدولين 1.26 و1.27

الجدول 1.26 عوامل الخطر لانخفاض ضغط الدم الانتصابي

عوامل خاصة بالعلاج	▪ طريق الإعطاء العضلي (حيث يتم الوصول إلى مستويات الذروة بسرعة أكبر) ▪ زيادات سريعة في الجرعة ▪ كثرة الأدوية المضادة للذهان ▪ التفاعلات الدوائية (مثل حاصرات بيتا والأدوية الخافضة للضغط الأخرى
عوامل خاصة بالمريض	▪ الشيخوخة (المرضى الصغار غالبًا ما يصابون بتسرع القلب الجيبي مع تغيرات طفيفة في ضغط الدم الانتصابي) ▪ الحالات المرضية المرتبطة بالخلل الوظيفي اللاإرادي الذاتي (مثل مرض باركنسون) ▪ الجفاف ▪ أمراض القلب والأوعية الدموية

الجدول 1.27 السيطرة على انخفاض ضغط الدم الانتصابي الناجم عن مضادات الذهان[2]

تقليل مخاطر العلاج	▪ قم بالحد من الجرعات الأولية ومعايرة الجرعة ببطء وفقًا لمقدار التحمل (المعظم يتطور لديهم تحمل للتأثير الخافض لضغط الدم)زيادات سريعة في الجرعة ▪ فكر في تخفيض الجرعة مؤقتًا في حال حدوث انخفاض في ضغط الدم ▪ تجنب مضادات الذهان التي تعتبر مناهضات قوية لمستقبلات α1 الأدينالينة ▪ خفض مستويات الذروة في البلازما عن طريق جرعات أصغر وأكثر تكرارا أو باستخدام الاستعدادات الإصدار المعدل
العلاجات غير الدوائية	▪ نصيحة للمرضى، على سبيل المثال .الجلوس على حافة السرير لعدة دقائق قبل محاولة الوقوف في الصباح والنهوض ببطء من وضعية الجلوس قد يكون مفيدا ▪ يوصى باستخدام مشدات البطن والجوارب الضاغطة عندانخفاض ضغط الدم الوضعي ▪ يُنصح بزيادة تناول السوائل إلى 1.25-2.5 لتر/اليوم لجميع المرضى الذين ليسوا مقيدي السوائل

الجدول 1.27 (استمرار لما سبق)

	■ تم استخدام مكملات كلوريد الصوديوم لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي الناجم عن مضادات الاكتئاب.
العلاجات لدوائية للمرضى الذين لديهم دلالة مقنعة على عدم الاستجابة للعلاجات البديلة (مثال: clozapine) والذين فشلت استراتيجيات السيطرة لديهم	■ تم استخدام Fludrocortisone لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي الناجم عن clozapine حيث فشلت التدابير الأخرى (الإلكتروليتات وضغط الدم المراقبة أساسية) ■ يصف تقرير حالة واحد (case report) استخدام midodrine (ناهض مستقبلات α1) لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي الناجم عن TCA . من الجدير بالذكر أن midodrine كان يرتبط بخلل التوتر الحاد عند استخدامه بجانب مضادات الذهان كما تم استخدام أدوية أخرى مشابهة للودي لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي، على الرغم من عدم وجود أدلة في علاج التأثيرات العقلية للحالات ذات الصلة

مضادات الذهان ذات الألفة العالية لمستقبلات α1 الأدرينالينة بعد المشبكية هي الأكثر تورطا في كثير من الأحيان .من بينSGAs ، فإن معدل الإصابة المبلغ عنه هو الأعلى مع clozapine (%24)، quetiapine (%27)، و iloperidone (%19.5)، والأدنى مع lurasidone (<2%) و asenapine (<2%) .[2] هناك كمية بيانات محدودة عنFGAs ، لكن phenothiazines منخفضة الفعالية (مثل chlorpromazine) تعتبر الأكثر احتمالية للتسبب في انخفاض ضغط الدم الانتصابي .[6] جميع الحالات المبلغ عنها تعتمد إلى حد ما على جداول المعايرة المستخدمة.

ارتفاع الضغط

هناك طريقتان يمكن من خلالهما ربط الأدوية المضادة للذهان بتطور ارتفاع ضغط الدم أو تفاقمه:

- **ارتفاع بطيء ومطرد في ضغط الدم مع مرور الوقت.** وقد يكون هذا مرتبطًا بزيادة الوزن . كون الوزن الزائد يزيد من خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم .حجم التأثير تم تصميمه باستخدام بيانات Framingham ؛ لكل 30 شخصًا يزيد وزنهم 4 كجم،سوف يصاب واحد منهم بارتفاع ضغط الدم خلال السنوات العشر القادمة.[7] لاحظ أن زيادة الوزن هذه طفيفة للغاية فإن غالبية المرضى الذين يعالجون ببعض مضادات الذهان يكسبون أكثر من هذا، مما يزيد من خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم
- **ارتفاع حاد وسريع وغير متوقع في ضغط الدم عند بدء تناول دواء جديد أو زيادة الجرعة** .تحدث زيادات في ضغط الدم بعد وقت قصير من البدء، وتتراوح خلال ساعات من الجرعة الأولى إلى شهر .المعلومات الواردة أدناه تتعلق بالآلية الدوائية وراء ذلك والأدوية المضادة للذهان الأكثر تورطا .

يرتبط انخفاض ضغط الدم الوضعي عادةً باستخدام الأدوية المضادة للذهان التي تعمل كمضادات في المستقبلات الادرينالية α_1 ما بعد المشبكية. بعض مضادات الذهان هي أيضًا مناهضات لمستقبلات α_2 الأدرينالينية القبل مشبكية ; وهذا يمكن أن يؤدي إلى زيادة إطلاق النورإبينفرين وتضيق الأوعية الدموية. بما أن جميع مضادات الذهان التي تكون مناهضات لمستقبلات α_2 هي مناهضات لمستقبلات α1 أيضا، فإن النتيجة النهائية لأي مريض قد تكون من الصعب توقعها، ولكن بالنسبة لعدد صغير جدًا، يمكن أن تكون النتيجة ارتفاع ضغط الدم .بعض مضادات الذهان أكثر شيوعًا من غيرها، ولكن العوامل الفردية للمريض هي بلا شك سبب مهم أيضا .

أظهرت دراسات ربط المستقبلات أن clozapine و olanzapine و risperidone لديهم أعلى إلفة لمستقبلات α_2 الأدرينالية,[8] لذلك من المتوقع ان هذه الأدوية اكثر احتمالا لان تسبب ارتفاع ضغط الدم معظم تقارير الحالة (case reports) تنطوي على clozapine ،[9-17]مع وصف البعض بوضوح لضغط الدم طبيعي قبل تقديم clozapine،

وارتفاع حاد أثناء العلاج والعودة إلى المعدل الطبيعي عند توقف استخدام clozapine . كما تم الإبلاغ عن ارتفاع ضغط الدم مرة أخرى عند إعادة التحدي، وقد لوحظت زيادة في نسبة الكاتيكولامينات في البلازما في بعض الحالات .تقارير الحالات (Case reports) أيضا تشير الى تورط aripiprazole ,[21-18] sulpiride, risperidone[22,23], quetiapine[24] [13] و ziprasidone[25] .

تشير البيانات المتوفرة من خلال نظام البطاقة الصفراء التابع لوكالة MHRA في المملكة المتحدة إلى أن clozapine يعتبر الدواء المضاد للذهان الأكثر ارتباطًا بارتفاع ضغط الدم .هناك عدد قليل جدًا من التقارير عن استخدام aripiprazole ، وolanzapine ، و quetiapine ، وrisperidone.[26] ان بداية ارتفاع ضغط الدم في هذه التقارير فيما يتعلق ببدء العلاج بمضادات الذهان غير معروف، ومن المرجح أن يكون متغيرا .

في العلاج طويل الأمد، لوحظ ارتفاع ضغط الدم في حوالي 30-40٪ من المرضى، بغض النظر عن مضادات الذهان الموصوفة.[27] وجدت دراسة مقطعية (cross-sectional study) زيادة خطر ارتفاع ضغط الدم فقط بالنسبة ل perphenazine،[28] وهي نتيجة لا يمكن تفسيرها بسهولة من خلال علم العقاقير.

لا يُمنع استخدام أي مضاد للذهان في حالات ارتفاع ضغط الدم الأساسي، ولكن يجب توخي الحذر الشديد عندما يوصف clozapine . قد يزيد العلاج المصاحب ل SSRIs خطر ارتفاع ضغط الدم، ربما عن طريق تثبيط استقلاب مضادات الذهان.[13] من الممكن أيضًا (نظريًا) أن تكون معاكسة مستقبلات α2 مسؤولة جزئيا عن عدم انتظام دقات القلب الناجم عن clozapine والغثيان.[29]

يجب أن يتبع علاج ارتفاع ضغط الدم المرتبط بمضادات الذهان البروتوكولات القياسية .يجب التحول إلى مضادات الذهان البديلة ذات المخاطر الأقل للقلب والأوعية الدموية يجب أخذها بعين الاعتبار حيثما أمكن ذلك.[30] هناك أدلة محددة على فعالية valsartan و telmisartan في ارتفاع ضغط الدم المرتبط بمضادات الذهان.[31]

المراجع

1. Silver H, et al. Postural hypotension in chronically medicated schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1990; **51**:459–462.
2. Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs* 2011; **25**:659–671.
3. Freeman R, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; **21**:69–72.
4. Ricci F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 2015; **36**:1609–1617.
5. Stroup TS, et al. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018; **17**:341–356.
6. Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997; **58 Suppl 10**:55–62.
7. Fontaine KR, et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001; **101**:277–288.
8. Abi-Dargham A, et al. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005; **20**:15–27.
9. Yuen JWY, et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. *Front Neurosci* 2018; **12**:203.
10. Gupta S, et al. Paradoxical hypertension associated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1994; **151**:148.
11. George TP, et al. Hypertension after initiation of clozapine. *Am J Psychiatry* 1996; **153**:1368–1369.
12. Shiwach RS. Treatment of clozapine induced hypertension and possible mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 1998; **21**:139–140.
13. Coulter D. Atypical antipsychotics may cause hypertension. *Prescriber Update* 2003; **24**:4.
14. Li JK, et al. Clozapine: a mimicry of phaeochromocytoma. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; **31**:889–891.
15. Hoorn EJ, et al. Hypokalemic hypertension related to clozapine: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:390–392.
16. Sakalkale A, et al. Pseudophaeochromocytoma: a clinical dilemma in clozapine therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; **51 (Suppl1)**.
17. Visscher AJ, et al. Periorbital oedema and treatment-resistant hypertension as rare side effects of clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; **45**:1097–1098.
18. Hsiao YL, et al. Aripiprazole augmentation induced hypertension in major depressive disorder: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; **35**:305–306.
19. Yasui-Furukori N, et al. Worsened hypertension control induced by aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; **9**:505–507.
20. Seven H, et al. Aripiprazole-induced asymptomatic hypertension: a case report. *Psychopharmacol Bull* 2017; **47**:53–56.

21. Alves BB, et al. Use of atypical antipsychotics and risk of hypertension: a case report and review literature. *SAGE Open Medical Case Reports* 2019; **7**:2050313x19841825.
22. Mayer RD, et al. Acute hypertensive episode induced by sulpiride – a case report. *Human Psychopharmacology* 1989; **4**:149–150.
23. Corvol P, et al. [Hypertensive episodes initiated by sulpiride (Dogmatil)]. *Ann Med Interne* 1973; **124**:647–649.
24. Thomson SR, et al. Risperidone induced hypertension in a young female: a case report. *Adv Sci Lett* 2017; **23**:1980–1982.
25. Villanueva N, et al. Probable association between ziprasidone and worsening hypertension. *Pharmacotherapy* 2006; **26**:1352–1357.
26. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Drug Analysis Profiles (iDAPs) 2021; https://www.gov.uk/drug-analysis-prints.
27. Kelly AC, et al. A naturalistic comparison of the long-term metabolic adverse effects of clozapine versus other antipsychotics for patients with psychotic illnesses. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:441–445.
28. Boden R, et al. A comparison of cardiovascular risk factors for ten antipsychotic drugs in clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; **9**:371–377.
29. Pandharipande P, et al. Alpha-2 agonists: can they modify the outcomes in the postanesthesia care unit? *Curr Drug Targets* 2005; **6**:749–754.
30. Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**:e127–e248.
31. Tse L, et al. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; **29**:125–137.

نقص صوديوم الدم في الذهان

يمكن أن يحدث نقص صوديوم الدم في سياق:

- **التسمم المائي** حيث يتجاوز استهلاك المياه الحد الأقصى لقدرة التصفية الكلوية. الأسمولية في الدم والبول منخفضة. وجدت الدراسات المقطعية (Cross-sectional studies) للمرضى النفسيين المصابين بأمراض مزمنة، والمرضى في المستشفيات، أن معدل انتشار التسمم بالمياه يبلغ 6-17%.[1,2] وجدت دراسة طولية (longitudinal study) أن 10% من المرضى المصابين بأمراض خطيرة والذين تم تشخيص إصابتهم بالفصام لديهم نقص صوديوم الدم العرضي الثانوي بسبب الزائد من السوائل.[3] المسببات المرضية الأولية غير مفهومة بشكل جيد. لقد تم افتراض أنه قد يكون سبب ذلك، جزئيًا على الأقل،استجابة تعويضية شديدة للآثار الجانبية المضادة للكولين لبعض الأدوية المضادة للذهان.[4] النظرية البديلة هي ان مناهضات مستقبلات الدوبامين ما بعد المشبكية تؤدي الى حساسية المستقبلات المفرطة، وزيادة إطلاق الدوبامين قبل المشبكي، وارتفاع الدوبامين في منطقة ما تحت المهاد، مما يؤدي إلى العطش. والعطاش.[5] الملاحظات التي تشير إلى أن العديد من الحالات المبلغ عنها تحدث في المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي طويل ويعالجون بمضادات الذهان مع مستوى تقارب مستقبلات D2 مرتفع ,وأن clozapine يمكن أن يحسن العطاش بشكل مستقل عن تحسن الذهان،تدعم هذا الاقتراح [5]
- **متلازمة الهرمون المضاد للإبالة غير المناسب (SIADH)** التي يسببها الدواء، حيث تحتفظ الكلى بكمية زائدة من الماء الخالي من المذاب. الأسمولية في الدم منخفضة و الأسمولية البولية مرتفعة نسبيا. تم تقدير معدل انتشار SIADH بـنسبة تصل إلى 11% في المرضى النفسيين المصابين بأمراض حادة.[6] يبدو أن عوامل خطر الإصابة بـ SIADH الناجم عن مضادات الاكتئاب (زيادة العمر، والجنس الأنثوي، والمراضة الطبية المصاحبة وتعدد الأدوية) أقل أهمية في مجموعة المرضى الذين يعالجون بمضادات الذهان.[7] يتطور SIADHعادةً في الأسابيع القليلة الأولى من العلاج بالعقار المسبب. تقارير الحالة (Case reports) وسلسلة الحالات (case series) تشير إلى تورط phenothiazines, haloperidol, pimozide, risperidone, paliperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, cariprazine clozapine.[7–26]تشير المراجعة المنهجية (Systematic review) [27] ودراسات الحالات والشواهد (case–control studies) [28،29] إلى زيادة واضحة في خطر نقص صوديوم الدم مع مضادات الذهان. أكدت مراجعة أخرى [30] ذلك ويرتبط نقص صوديوم الدم الناجم عن الادوية مع البول المركز واقترح أن مضادات الذهان كانت أكثر احتمالا بخمس مرات من التسمم بالمياه لان تسبب نقص صوديوم الدم. بشكل عام، تم تقدير معدل انتشار نقص صوديوم الدم الناجم عن مضادات الذهان بنسبة 0.004%[31] و26.1%[32] من المرضى. ويفترض أن الرقم الصحيح في مكان ما بين هذين الرقمين.استخدام Desmopressin (لسلس البول الناجم عنclozapine) يمكن أن يؤدي أيضًا إلى نقص صوديوم الدم.[33] أدوية أخرى، بما في ذلك مضادات الاكتئاب والأدوية المضادة للاختلاج (خاصةcarbamazepine [34]) ، متورطة أيضًا،[35] وقد يكون الخطر إضافيًا مع الوصفات الطبية المصاحبة.[36،37]
- يؤدي **فرط شحميات الدم** الشديد و/أو **فرط سكر الدم** إلى زيادات ثانوية في حجم البلازما و"نقص صوديوم الدم الكاذب".[4] كلاهما شائع لدى الأشخاص الذين يعالجون بالأدوية المضادة للذهان أكثر من عامة السكان ويجب استبعادها كأسباب .

يظهر نقص صوديوم الدم الخفيف إلى المتوسط على شكل ارتباك وغثيان وصداع وخمول .ومع انخفاض صوديوم البلازما، تصبح هذه الأعراض أكثر شدة ونوبات ويمكن أن تتطور الغيبوبة.

من المستحسن مراقبة الصوديوم في البلازما لجميع أولئك الذين يتلقون مضادات الذهان. علامات الارتباك أو الخمول من يجب أن تثار خلال التحليل التشخيصي، بما في ذلك تحديد صوديوم البلازما وأوسمولية البول (الجدول 1.28).

الجدول 1.28 علاج نقص صوديوم الدم المرتبط بالعلاج المضاد للذهان [4-6]

سبب نقص صوديوم الدم	الأدوية المضادة للذهان المتورطة	العلاج
تسمم المياه (المصل والبول الأسمولية منخفضة)	فقط الأدلة المضاربة جدا لدعم الادوية كسبب . الجزء الأساسي من المرض في أقلية من المرضى (على سبيل المثال. العطاش الذهاني)	■ **تقييد السوائل** مع المراقبة الدقيقة لصوديوم المصل، وخاصة الاختلاف النهاري (ينخفض مستوى الصوديوم مع تقدم اليوم). الرجوع بشكل عاجل إلى الرعاية الطبية المتخصصة إذا كان الصوديوم < 125 مليمول / لتر. لاحظ أن التصحيح السريع للغاية لمستويات الصوديوم يمكن أن يسبب متلازمة إزالة الميالين الأسموزي غير القابلة للعكس[38] ■ خذ بعين الاعتبار العلاج ب **clozapine** : فقد أظهرت زيادة أسمولية البلازما إلى المعدل الطبيعي وزيادة الأسمولية البولية (لا تصل عادة إلى وضعها الطبيعي).[39،40] تتوافق هذه التأثيرات مع انخفاض مدخول السوائل. لا يرتبط هذا التأثير بشكل واضح بالتحسينات في الحالة النفسية[41] ■ هناك على حد سواء[7] تقارير إيجابية وسلبية لـolanzapine [42] وrisperidone [43] وتقرير حالة (case report) إيجابي واحد لـquetiapine [44]. بالمقارنة مع clozapine، قاعدة الأدلة ضعيفة ■ لا يوجد دليل على ان تقليل أو زيادة جرعة الادوية مضادات الذهان تؤدي إلى تحسن في صوديوم المصل لدى المرضى الذين يعانون من تسمم المياه، [45] على الرغم من وجوده اقتراح بأن تقليل عدد وجرعة مضادات الذهان الموصوفة قد يقلل من الحساسية المفرطة لمستقبلات الدوبامين والآثار الجانبية للأدوية .[5] ■ هناك تقارير عن استخدام **demeclocyclime** [46,47] وايضا تم تضمينه في بعض المبادئ التوجيهية الممارسة على العطش النفسي.[48] ومع ذلك، فإنها تمارس تأثيرها عن طريق التدخل في ADH وزيادة إفراز المياه، والذي هو بالفعل في حد استيعابه لدى هؤلاء المرضى. وأي مبرر لاستخدامه في ظل غياب SIADH أمر قابل للنقاش (وفي بعض الحالات في الأدبيات قد تكون معقدة بسبب SIADH غير المشخص [49]). تم عمل دراسة RCT صغيرة في هذا الموضوع ولم تظهر اي فائدة.[50]
SIADH (أسمولية الدم قليلة؛ أسمولية البول مرتفعة نسبيا)	جميع الأدوية المضادة للذهان	■ إذا كانت بسيطة، **تقييد السوائل** مع مراقبة دقيقة لصوديوم الدم. يجب الرجوع بشكل عاجل إلى الرعاية الطبية المتخصصة إذا Na < 125mmol/L ■ **التحول إلى دواء مختلف مضاد للذهان**. هناك عدم كفاية للبيانات المتاحة لتوجيه الاختيار. انتبه قد تحدث حساسية متصالبة (قد يكون الفرد مستعدًا ويكون اختيار الدواء أقل أهمية نسبيًا) ■ الليثيوم قد يكون فعالا[7] ولكنه عقار يحتمل أن يكون سامًا كما ان نقص صوديوم الدم يؤهب لتسمم الليثيوم

تم طرح أدوية مؤخرًا مثل، tolvaptan [51] وهو ما يسمى vaptan (مضاد argenine-vasopressine غير الببتيدي المعروف أيضًا باسم المدرات المائية لأنها تحفز إدرار البول منخفض التوتر بشدة[52])، يُظهر نتائج واعدة في علاج نقص صوديوم الدم من مسببات مرضية مختلفة، بما في ذلك تلك الناجمة عن SIADH المرتبط بالأدوية والعطاش النفسي.[53] كما تم البلاغ عن استخدام ناجح لمثبط الأنهيدراز الكربوني acetazolamide، [54،55] وهناك دراسة case report واحدة عن irbesartan [56] و propranolol . [57]

كما تم استخدامclonidine [58] ، و enalapril [58]، و captopril [59] بنجاح متفاوت في العطاش النفسي.

المراجع

1. De Leon J, et al. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry* 1994; **35**:408–419.
2. Patel JK. Polydipsia, hyponatremia, and water intoxication among psychiatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 1994; **45**:1073–1074.
3. De Leon J. Polydipsia–a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; **253**:37–39.
4. Siegel AJ, et al. Primary and drug-induced disorders of water homeostasis in psychiatric patients: principles of diagnosis and management. *Harv Rev Psychiatry* 1998; **6**:190–200.
5. Kirino S, et al. Relationship between polydipsia and antipsychotics: a systematic review of clinical studies and case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020; **96**:109756.
6. Siegler EL, et al. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric inpatients. *Arch Intern Med* 1995; **155**:953–957.
7. Madhusoodanan S, et al. Hyponatraemia associated with psychotropic medications. A review of the literature and spontaneous reports. *Adv Drug React Toxicol Rev* 2002; **21**:17–29.
8. Bachu K, et al. Aripiprazole-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Am J Ther* 2006; **13**:370–372.
9. Dudeja SJ, et al. Olanzapine induced hyponatraemia. *Ulster Med J* 2010; **79**:104–105.
10. Yam FK, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with aripiprazole. *AmJHealth SystPharm* 2013; **70**:2110–2114.
11. Kaur J, et al. Paliperidone inducing concomitantly syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, neuroleptic malignant syndrome, and rhabdomyolysis. *Case Reports in Critical Care* 2016; **2016**:2587963.
12. Lin MW, et al. Aripiprazole-related hyponatremia and consequent valproic acid-related hyperammonemia in one patient. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; **51**:296–297.
13. Koufakis T. Quetiapine-Induced Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Case reports in psychiatry* 2016; **2016**:4803132
14. Chen LC, et al. Polydipsia, hyponatremia and rhabdomyolysis in schizophrenia: a case report. *World J Psychiatry* 2014; **4**:150–152.
15. Bakhla AK, et al. A suspected case of olanzapine induced hyponatremia. *Indian J Pharmacol* 2014; **46**:441–442.
16. Kane JM, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase iii clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:367–373.
17. Tibrewal P, et al. Paliperidone-Induced Hyponatremia. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017; **19**:16l02088.
18. McNally MA, et al. Olanzapine-induced hyponatremia presenting with seizure requiring intensive care unit admission. *Cureus* 2020; **12**:e8212.
19. Sachdeva A, et al. Hyponatremia with olanzapine – a suspected association. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017; **29**:177–179.
20. Kumar PNS, et al. Hyponatremia secondary to SIADH in a schizophrenic patient treated with Quetiapine. *Asian J Psychiatr* 2018; **35**:89–90.
21. Mazhar F, et al. Paliperidone-associated hyponatremia: report of a fatal case with analysis of cases reported in the literature and to the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Clin Psychopharmacol* 2020; **40**:202–205.
22. Chowdhury W, et al. Management of persistent hyponatremia induced by long-acting injectable risperidone therapy. *Cureus* 2018; **10**:e2657.
23. Anil SS, et al. A case report of rapid-onset hyponatremia induced by low-dose olanzapine. *J Family Med Primary Care* 2017; **6**:878–880.
24. Kang SG, et al. Addendum: low-dose quetiapine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in a patient with traumatic brain syndrome. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021; **19**:179.
25. Aruachán S, et al. Hyponatraemia associated with the use of quetiapine: case report. *Rev Colomb Psiquiatr* 2020; **49**:297–300.
26. Zhu X, et al. Rhabdomyolysis and elevated liver enzymes after rapid correction of hyponatremia due to pneumonia and concurrent use of aripiprazole: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; **52**:206.
27. Meulendijks D, et al. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010; **33**:101–114.
28. Mannesse CK, et al. Hyponatraemia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in VigiBase. *Drug Saf* 2010; **33**:569–578.
29. Falhammar H, et al. Antipsychotics and severe hyponatremia: a Swedish population-based case-control study. *Eur J Intern Med* 2019; **60**:71–77.
30. Atsariyasing W, et al. A systematic review of the ability of urine concentration to distinguish antipsychotic- from psychosis-induced hyponatremia. *Psychiatry Res* 2014; **217**:129–133.
31. Letmaier M, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *IntJNeuropsychopharmacol* 2012; **15**:739–748.
32. Serrano A, et al. Safety of long-term clozapine administration. Frequency of cardiomyopathy and hyponatraemia: two cross-sectional, naturalistic studies. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; **48**:183–192.
33. Sarma S, et al. Severe hyponatraemia associated with desmopressin nasal spray to treat clozapine-induced nocturnal enuresis. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; **39**:949.
34. Yang HJ, et al. Antipsychotic use is a risk factor for hyponatremia in patients with schizophrenia: a 15-year follow-up study. *Psychopharmacology* 2017; **234**:869–876.

35. Shepshelovich D, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *Br J Clin Pharmacol* 2017; **83**:1801–1807.
36. Yamamoto Y, et al. Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: large-scale cross-sectional cohort study. *Seizure* 2019; **73**:26–30.
37. Fabrazzo M, et al. The unmasking of hidden severe hyponatremia after long-term combination therapy in exacerbated bipolar patients: a case series. *Int Clin Psychopharmacol* 2019; **34**:206–210.
38. Zaidi AN. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia in psychogenic polydipsia possibly complicated by ziprasidone. *Ann Pharmacother* 2005; **39**:1726–1731.
39. Canuso CM, et al. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; **11**:86–90.
40. Fujimoto M, et al. Clozapine improved the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016; **70**:469.
41. Spears NM, et al. Clozapine treatment in polydipsia and intermittent hyponatremia. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**:123–128.
42. Littrell KH, et al. Effects of olanzapine on polydipsia and intermittent hyponatremia. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**:549.
43. Kawai N, et al. Risperidone failed to improve polydipsia-hyponatremia of the schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; **56**:107–110.
44. Montgomery JH, et al. Adjunctive quetiapine treatment of the polydipsia, intermittent hyponatremia, and psychosis syndrome: a case report. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:339–341.
45. Canuso CM, et al. Does minimizing neuroleptic dosage influence hyponatremia? *Psychiatry Res* 1996; **63**:227–229.
46. Nixon RA, et al. Demeclocycline in the prophylaxis of self-induced water intoxication. *Am J Psychiatry* 1982; **139**:828–830.
47. Vieweg WV, et al. The use of demeclocycline in the treatment of patients with psychosis, intermittent hyponatremia, and polydipsia (PIP syndrome). *Psychiatr Q* 1988; **59**:62–68.
48. Srinivasan S, et al. Psychogenic polydipsia. 2019; https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/865.
49. Walter-Ryan WG. Water intoxication, demeclocycline, and antidiuretic hormone. *Am J Psychiatry* 1983; **140**:815.
50. Alexander RC, et al. A double blind, placebo-controlled trial of demeclocycline treatment of polydipsia-hyponatremia in chronically psychotic patients. *Biol Psychiatry* 1991; **30**:417–420.
51. Josiassen RC, et al. Tolvaptan: a new tool for the effective treatment of hyponatremia in psychotic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2010; **11**:637–648.
52. Decaux G, et al. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; **371**:1624–1632.
53. Bhatia MS, et al. Psychogenic polydipsia – management challenges. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017; **29**:180–183.
54. Ahmed SE, et al. Acetazolamide: treatment of psychogenic polydipsia. *Cureus* 2017; **9**:e1553.
55. Takagi S, et al. Treatment of psychogenic polydipsia with acetazolamide: a report of 5 cases. *Clin Neuropharmacol* 2011; **34**:5–7.
56. Kruse D, et al. Treatment of psychogenic polydipsia: comparison of risperidone and olanzapine, and the effects of an adjunctive angiotensin-II receptor blocking drug (irbesartan). *Aust N Z J Psychiatry* 2001; **35**:65–68.
57. Shevitz SA, et al. Compulsive water drinking treated with high dose propranolol. *J Nerv Ment Dis* 1980; **168**:246–248.
58. Greendyke RM, et al. Polydipsia in chronic psychiatric patients: therapeutic trials of clonidine and enalapril. *Neuropsychopharmacology* 1998; **18**:272–281.
59. Sebastian CS, et al. Comparison of enalapril and captopril in the management of self-induced water intoxication. *Biol Psychiatry* 1990; **27**:787–790.

قراءة متعمقة

Sailer C, et al. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. *Swiss Med Wkly* 2017; **147**:w14514

Srinivasan S, et al. Psychogenic polydipsia. *BMJ Best Practice* 2019; https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/865.

فرط برولاكتين الدم

يمنع الدوبامين إطلاق البرولاكتين، وبالتالي من المتوقع أن تقوم مضادات الدوبامين بزيادة مستويات برولاكتين البلازما. من المحتمل أن تكون درجة ارتفاع البرولاكتين مرتبطة بالجرعة،[1] وبالنسبة لمعظم الأدوية المضادة للذهان فإن عتبة النشاط(D2 مفعلة) لزيادة مستوى البرولاكتين قريبة جداً من العتبة في الفعالية العلاجية.[2] الاختلافات الجينية قد تلعب أيضا دورا.[3] يصنف الجدول 1.29 مضادات الذهان الفردية وفقًا لخصائصها في التأثير على تراكيز البرولاكتين.

الجدول 1.29 تأثيرات الأدوية المضادة للذهان على تركيز البرولاكتين [4-11]

البرولاكتين قليل (زيادة البرولاكتين نادرة جدا)	ارتفاع البرولاكتين (منخفض المخاطر تغييرات طفيفة فقط)	ارتفاع البرولاكتين (مخاطر عالية؛ تغييرات كبيرة)
Aripiprazole	Lurasidone	Amisulpride
Asenapine	Olanzapine	Paliperidone
Brexpiprazole	Ziprasidone	Risperidone
Cariprazine		Sulpiride
Clozapine		FGAs
Iloperidone		
Lumateperone		
Pimavanserin		
Quetiapine		

غالبًا ما يكون فرط برولاكتين الدم بدون أعراض ظاهريًا (أي أن المريض لا يبلغ عن المشاكل عفويا)، وهناك بعض الأدلة على أن فرط برولاكتين الدم لا يؤثر على نوعية الحياة الذاتية.[12] ومع ذلك، فإن الارتفاع المستمر في برولاكتين البلازما يرتبط بتثبيط المحور تحت المهاد والغدة النخامية والغدد التناسلية.[13] تشمل أعراض ذلك العجز الجنسي[14] (لكن لاحظ أن انشطة أدوية أخرى تؤدي أيضًا إلى العجز الجنسي[15])، واضطرابات الدورة الشهرية،[4،16] التثدي وثر اللبن،[16] وقد تشمل أوهام الحمل.[17] على المدى الطويل العواقب السلبية هي انخفاض في كثافة المعادن في العظام،[18،19] وزيادة محتملة في خطر الإصابة بسرطان الثدي.[20]

يمكن أيضًا أن يرتفع البرولاكتين بسبب الإجهاد والحمل والرضاعة والنوبات الكلوية وحالات الطبية الأخرى،[7،21،22] بما في ذلك الورم البرولاكتيني. عند قياس هرمون البرولاكتين يجب أخذ العينة في الصباح الباكر والضغط أثناء ذلك ينبغي التقليل من بزل الوريد.[22]

مضادات الاستطباب

ينبغي، إن أمكن، تجنب الأدوية التي ترفع مستوى البرولاكتين ذات المخاطر العالية فيما يلي من مجموعات المرضى:

- **المرضى الذين تقل أعمارهم عن 25 عامًا (أي قبل ذروة الكتلة العظمية)**
- **المرضى الذين يعانون من هشاشة العظام**
- **المرضى الذين لديهم تاريخ من سرطان الثدي المعتمد على الهرمونات**
- **الشابات**

التدبير

يعتمد علاج فرط برولاكتين الدم على الأعراض والمخاطر على المدى الطويل أكثر من علاجه على مستوى البرولاكتين في البلازما .

أدناه، نقترح خوارزمية لإدارة فرط برولاكتين الدم الناجم عن مضادات الذهان. إذا كان علاج فرط برولاكتين الدم مطلوبًا، فالانتقال إلى مضادات الذهان مع مسؤولية أقل لارتفاع البرولاكتين عادة ما يكون الخيار الأول، على الرغم من أن التبديل يحمل دائمًا خطر زعزعة استقرار المرض والانتكاس.[23] البديل هو إضافة aripiprazole إلى العلاج الحالي.[24] aripiprazole يخفض مستويات البرولاكتين بطريقة تعتمد على الجرعة: 3 ملغ / يوم فعال ولكن 6 ملغ / يوم أكثر فعالية. الجرعات الأعلى لا لزوم لها.[25] استراتيجيات أخرى للحد من المخاطر على كثافة المعادن في العظام على تلمدى الطويل يمكن مناقشتها أيضًا، على سبيل المثال. التوقف عن التدخين، وزيادة تمارين رفع الأثقال، والتأكد من تناول كمية كافية من الكالسيوم وفيتامين د3 [18,26]

للمرضى الذين يحتاجون إلى البقاء على دواء مضاد للذهان يرفع البرولاكتين والذين لا يستطيعون تحمل aripiprazole، يمكن أن تكون منبهات الدوبامين فعالة.[27-29] تم استخدام كل من amantadine و cabergoline وbromocreptine ولكن لكل منها، من الناحية النظرية على الأقل، القدرة على تفاقم الذهان (على الرغم من أن هذا لم يتم الإبلاغ عنه في المحاكمات). كما تم أيضًا عرض علاج عشبي Peony – Glycyrrhiza Decoction لتحسين الأعراض المرتبطة بالبرولاكتين،[30،31] ولكن البيانات محدودة. كما تم تحقيق انخفاض في مستويات البرولاكتين عن طريق تناول جرعات يومية عالية (2.5-3 جم) من metformin [32] في مجموعة من المرضى في دراسة للنساء المصابات بالسكري على الأدوية المضادة للذهان.

ملخص التدبير

الخيار الأول	5 ملي غرام في اليوم من Aripiprazole
الخيار الثاني (بدون ترتيب محدد)	مضاهيات DA – amantadine , bromocryptine , cabergoline Peony Glycyrrhiza Decoction Metformin 2.5-3 غ في اليوم

لجميع المرضى، قم بقياس مستوى البرولاكتين في البلازما عند خط الأساس

↓

في 3 أشهر :
- اسأل عن الأعراض المرتبطة بالبرولاكتين
- في حالة الاشتباه بفرط برولاكتين الدم أو تم وصف مضادات الذهان التي ترفع هرمون البرولاكتين للمريض. قم بقياس مستوى البرولاكتين في البلازما

↓

تفسير تركيز البرولاكتين

طبيعي	نساء 0-25 نانوغرام/مل رجال 0-20 نانوغرام/مل	(~ 0-530 ملي مكافئ/ليتر) (~ 0-424 ملي مكافئ/ليتر)	
مرتفع	25-118 نانوغرام/مل	(530-2500 ملي مكافئ/ليتر)	قيم بشكل منهجي الآثار الجانبية المرتبطة بالبرولاكتين ناقش النتائج السريرية لارتفاع مستويات البرولاكتين لفترة طويلة
مرتفع بشدة	> 118 نانوغرام/مل	> 2500 ملي مكافئ/ليتر	قم باجراء اختبارات لاستبعاد الورم البرولاكتيني

غير عرضي | مرتفع

ناقش الآثار السريرية لنتائج الاختبار مع المريض واتخذ قرار مشترك بشأن مواصلة العلاج الحالي مع المراقبة السنوية أو التحويل إلى مضاد آخر للذهان

عرضي | مرتفع

حول إلى مضاد ذهان له مسؤولية أقل لرفع برولاكتين البلازما

التبديل غير مناسب | غير مناسب / غير ناجح

أضف aripiprazole مساعد*

غير محمولة

فكر بالمعالجة باستخدام شادات الدوبامين او metformin اومغلي Peony-Glycyrrhiza

ناجح

فكر في تقليل جرعة الدواء الذي يرفع البرولاكتين ببطء واستعن ب aripiprazole كعلاج وحيد

فقط في حالة فشل هذه الإستراتيجية او اعتبارها غير مناسبة سريريا يجب الاخذ بعين الاعتبار مضادات الذهان المركبة طويلة الامد

*قد لا يعيد مستويات البرولاكتين إلى طبيعتها في فرط برولاكتين الدم الناجم عن amisulpride.[34]

الشكل 1.3 تدبير فرط برولاكتين الدم الناجم عن مضادات الذهان.[33]

المراجع

1. Suzuki Y, et al. Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics. *Schizophr Res* 2013; **145**:116–119.
2. Tsuboi T, et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; **45**:178–182.
3. Young RM, et al. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*A1 allele. *Br J Psychiatry* 2004; **185**:147–151.
4. Haddad PM, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; **64**:2291–2314.
5. Holt RI, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol* 2011; **74**:141–147.
6. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; **382**:951–962.
7. Peuskens J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; **28**:421–453.
8. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2013; **9**:193–206.
9. Marder SR, et al. Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr* 2017; 29:278–290.
10. Vanover KE, et al. Dopamine D(2) receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a positron emission tomography study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019; **44**:598–605.
11. Yunusa I, et al. Pimavanserin: a novel antipsychotic with potentials to address an unmet need of older adults with dementia-related psychosis. *Front Pharmacol* 2020; **11**:87.
12. Kaneda Y. The impact of prolactin elevation with antipsychotic medications on subjective quality of life in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2003; **26**:182–184.
13. Smith S, et al. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; **22**:109–114.
14. De Hert M, et al. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Exp Opin Drug Saf* 2014; **13**:605–624.
15. Baldwin D, et al. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Adv Psychiatric Treat* 2003; **9**:202–210.
16. Wieck A, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry* 2003; **182**:199–204.
17. Ali JA, et al. Delusions of pregnancy associated with increased prolactin concentrations produced by antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; **6**:111–115.
18. De Hert M, et al. Relationship between antipsychotic medication, serum prolactin levels and osteoporosis/osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a critical literature review. *Exp Opin Drug Saf* 2016; **15**:809–823.
19. Tseng PT, et al. Bone mineral density in schizophrenia: an update of current meta-analysis and literature review under guideline of PRISMA. *Medicine* 2015; **94**:e1967.
20. De Hert M, et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2016; **133**:5–22.
21. Holt RI. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacology* 2008; **22**:28–37.
22. Melmed S, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**:273–288.
23. Montejo AL, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol* 2017; **45**:25–34.
24. Sá Esteves P, et al. Low doses of adjunctive aripiprazole as treatment for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a literature review. *Eur Psychiatry* 2015; **30 Suppl 1**:393.
25. Yasui-Furukori N, et al. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:596–599.
26. Meaney AM, et al. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007; **93**:136–143.
27. Hamner MB, et al. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients: guidelines for avoidance and management. *CNS Drugs* 1998; **10**:209–222.
28. Duncan D, et al. Treatment of psychotropic-induced hyperprolactinaemia. *Psychiatric Bulletin* 1995; **19**:755–757.
29. Cavallaro R, et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:187–190.
30. Yuan HN, et al. A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:264–370.
31. Man SC, et al. Peony-glycyrrhiza decoction for antipsychotic-related hyperprolactinemia in women with schizophrenia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:572–579.
32. Krysiak R, et al. The effect of metformin on prolactin levels in patients with drug-induced hyperprolactinemia. *Eur J Intern Med* 2016; **30**:94–98.
33. Walters J, et al. Clinical questions and uncertainty–prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacology* 2008; **22**:82–89.
34. Chen CK, et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; **34**:1495–1499.

العجز الجنسي

الاضطرابات الجنسية الأولية شائعة، على الرغم من عدم وجود بيانات معيارية موثوقة.[1] يمكن للأمراض الجسدية والأمراض النفسية وتعاطي المخدرات والعلاج بالأدوية الموصوفة جميعها ان تسبب العجز الجنسي.[2] وتشير التقديرات إلى أن 30-82%[3] من الأشخاص المصابين بالفصام لديهم مشاكل في العجز الجنسي مقارنة بـ 30% من عامة الناس ،[4] لكن لاحظ أن معدلات الانتشار المبلغ عنها في كلا المجموعتين تختلف اعتمادًا على طريقة جمع البيانات (أعداد منخفضة مع التقارير التلقائية، وتزداد مع الاستبيانات السرية وكذلك مع الاستجواب المباشر[2]). في إحدى الدراسات من المرضى الذين يعانون من الذهان، أبلغ 37% عن مشاكل جنسية بشكل عفوي، لكن 46%صرحوا انهم يواجهون صعوبات عندما تم استجوابهم مباشرة.[5]

يجب تحديد الأداء الجنسي الأساسي إن أمكن (قد تكون الاستبيانات كذلك مفيدة) لأن الوظيفة الجنسية يمكن أن تؤثر على نوعية الحياة [6] والامتثال للأدوية (الخلل الجنسي هو أحد الأسباب الرئيسية للانقطاع عن العلاج).[7,8] قد يشير العجز الجنسي أيضًا إلى تقدم أو عدم كفاية علاج الحالات الطبية أو النفسيةالأساسية.[9,10] قد تكون المشاكل الجنسية أيضًا ناجمة عن العلاج ببعض الادوية حيث قد يؤدي التدخل إلى تحسين نوعية الحياة بشكل كبير.[11]

الاستجابة الجنسية للإنسان

هناك أربع مراحل للاستجابة الجنسية البشرية، كما هو مفصل في الجدول 1.30.[2,12,13]

آثار الذهان

يعد العجز الجنسي ظاهرة راسخة في مرض انفصام الشخصية في النوبة الأولى [14,15] وما يصل إلى 82% من الرجال و96% من النساء الذين يعانون من أمراض ثابتة يبلغون عن مشاكل، مع ما يرتبط بذلك من تخفيضات في نوعية الحياة.[6] الآثار الجانبية المضادة للذهان ليست وحدها

الجدول 1.30 الاستجابة الجنسية البشرية

الرغبة	▪ تتعلق بمستويات هرمون التستوستيرون لدى الرجال ▪ من الممكن أن ترتفع بسبب الدوبامين وتنخفض بسبب البرولاكتين ▪ يؤثر السياق النفسي والاجتماعي والتكيف بشكل كبير على الرغبة
الإثارة	▪ تتأثر بهرمون التستوستيرون عند الرجال والإستروجين عند النساء ▪ تشمل الآليات المحتملة الأخرى: تحفيز الدوبامين المركزي، وتعديل التوازن الكوليني/الأدرينالي، ومنهاضات α1 المحيطية بالاضافة الى مسارات أكسيد النيتريك ▪ الأمراض الجسدية مثل ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري يمكن أن يكون لها تأثير كبير
النشوة الجنسية	▪ قد يكون له علاقة بالأوكسيتوسين ▪ قد يكون سبب تثبيط النشوة الجنسية هو زيادة نشاط السيروتونين وارتفاع البرولاكتين، وكذلك حصار α1
الانحلال	▪ يحدث بشكل منفعل بعد النشوة الجنسية

ملاحظة: قد تتفاعل العديد من الهرمونات والناقلات العصبية الأخرى بطريقة معقدة في كل مرحلة

المسؤولة، لأن الانتشار مرتفع أيضًا (17 - 70٪) في المرضى الذين لا يتناولون العلاج.[16] يشكو الرجال [17] من انخفاض الرغبة، وعدم القدرة على تحقيق الانتصاب وسرعة القذف، في حين تشتكي النساء بشكل عام من انخفاض الاستمتاع.[17، 18] ومن المعروف أن النساء المصابات بالذهان يعانين من انخفاض الخصوبة.[19] والأشخاص المصابون بالذهان كذلك أقل قدرة على تطوير علاقات نفسية جنسية جيدة، وبالنسبة للبعض، العلاج بمضادات الذهان يمكن أن يحسن الأداء الجنسي.[20] من الواضح ان تقييم الأداء الجنسي صعب على شخص مصاب بالذهان. مقياس أريزونا للتجربة الجنسية (ASEX)قد يكون مفيدا في هذا الصدد.[21]

آثار الأدوية المضادة للذهان

تم الإبلاغ عن العجز الجنسي كأثر جانبي لمعظم مضادات الذهان، وما يصل إلى 45% من الأشخاص الذين يتناولون مضادات الذهان القديمة أو التقليدية يعانون من خلل وظيفي جنسي.[22] تختلف القابلية الفردية وجميع التأثيرات قابلة للعكس. لاحظ على الرغم من ذلك ان الأمراض الجسدية والأدوية الأخرى غير مضادات الذهان يمكن أن تسبب العجز الجنسي، و العديد من الدراسات لا تتحكم في أي منهما، مما يجعل انتشار العجز الجنسي مع مضادات الذهان المختلفة صعب المقارنة.[23]

تقلل مضادات الذهان من انتقال الدوبامين، والذي يمكن أن يخفض في حد ذاته من الرغبة الجنسية ولكن قد يزيد أيضًا من مستويات البرولاكتين عن طريق ردود التلقيم الراجع السلبي. لقد ثبت ان فرط برولاكتين الدم يرتبط بالخلل الوظيفي الجنسي في العديد من الدراسات،وتشير التقديرات إلى أن ارتفاع هرمون البرولاكتين يفسر 40% من العجز الجنسي المرتبط بالأدوية المضادة للذهان.[4] فرط برولاكتين الدم يمكن أن يسبب أيضًا إسهال أميني عند النساء وتضخم الثدي وثر اللبن لدى الرجال والنساء. على الرغم من أنه تم اقتراح أن الميل العام لمضادات الذهان للتسبب بالعجز الجنسي يرتبط بالميل إلى زيادة هرمون البرولاكتين، أي aripiprazole < quetiapine < olanzapine < haloperidole < risperidone،[9،23،26] تجدر الإشارة إلى أنه في دراسة CUtLASS-1 ، لم يكن أداء FGAs (في المقام الأول الكبريتيد، ولكن أيضًا FGAsالأخرى المعروفة بأنها مرتبطة بارتفاع البرولاكتين) أسوأ من SAGs (في هذه الدراسة تم وصف دواء مضاد للذهان لا يرتبط بارتفاع البرولاكتين ل 70%من المرضى) مع الانتباه لاحتمالية تفاقم العجز الجنسي. في الواقع، تحسن الأداء الجنسي في كلا فئتي الدراسة على مدى سنة واحدة من مدة الدراسة.[20] Aripiprazole كان خالي نسبيا من الآثار الجانبية الجنسية عند تم استخدامه كعلاج وحيد [27] وربما أيضًا مع علاج آخر مضاد للذهان.[28،29] cariprazine هو بديل مناسب من الناحية النظرية (لا يوجد دراسات بديلة متاحة في الوقت الحالي).[30]

يمكن أن تسبب تأثيرات مضادات الكولين اضطرابات في الإثارة الجنسية [31] (مضادات الكولين المصاحبة قد تساهم في العجز الجنسي[32])، والأدوية التي تسبب حصار لمستقبلات α1 المحيطية تسبب مشاكل خاصة في الانتصاب والقذف لدى الرجال.[11] الأدوية التي تكون مناهضات لكل من مستقبلات α1 والمستقبلات الكولينية يمكن أن تسبب القساح.[33] التخدير الناتج عن مضادات الذهان وزيادة الوزن قد يقللان من الرغبة الجنسية يمكن استخدام هذه المبادئ للتنبؤ بالآثار الجانبية الجنسية للأدوية المضادة للذهان المختلفة (انظر الجدول 1.31). ضع في اعتبارك أن التحول إلى مضادات الذهان التي تتحكم بالأعراض الذهانية بشكل افضل قد تساعد في علاج العجز الجنسي.

الجدول 1.31 الآثار الضارة الجنسية لمضادات الذهان

الدواء	نوع المشكلة
Aripiprazole	■ لا يوجد تأثير على البرولاكتين أو مستقبلات α1 . لم يتم الإبلاغ عن أي آثار ضارة على الوظيفة الجنسية. يحسن الوظيفة الجنسية لدى أولئك الذين تحولوا من مضادات الذهان الأخرى.[27،29،34،35] تم نشر case reports عن فرط الرغبة الجنسية الناجم عن aripiprazole[36,37]
Asenapine	■ لا يبدو أن له تأثير كبير على مستويات البرولاكتين [38] ■ لم يتم الإبلاغ عن حالات العجز الجنسي
Brexpiprazole	■ آلية عمل مماثلة ل aripiprazole (شاد ل 5-HT_{1A} وناهض ل 5-HT_{2A} و شاد جزئيا ل D2) ■ يسبب زيادات ضئيلة في البرولاكتين[39] ■ لم يتم الإبلاغ عن مشاكل العجز الجنسي في التجارب السريرية[40]
Cariprazine	■ آلية عمل مماثلة ل aripiprazole (شاد ل 5-HT_{1A} وناهض ل 5-HT_{2A} و شاد جزئيا ل D2) ■ غير مرتبط بفرط برولاكتين الدم [41] ■ لم يتم الإبلاغ عن حالات العجز الجنسي
Clozapine	■ حصار أدرينيرجي كبير لـ α1 وتأثيرات مضادة للكولين. [42] لا يوجد تأثير على البرولاكتين [43] ■ ربما مشاكل أقل من تلك التي تحدث مع مضادات الذهان التقليدية [44]
Haloperidol	■ مشاكل مشابهة لل phinothiazines [45] لكن تأثيرات مضادات الكولين اخفض[46] ■ تشير التقارير إلى أن معدل انتشار العجز الجنسي يصل إلى 70%[47]
Lurasidone	■ لا يبدو أنه يؤثر بشكل كبير على مستويات البرولاكتين [48] ■ لم يتم الإبلاغ عن حالات العجز الجنسي [49]
Olanzapine	■ ربما يكون العجز الجنسي أقل من الناتج الأدوية مثل haloperidol بسبب النقص النسبي في التأثيرات المرتبطة بالبرولاكتين [45] ■ تم الابلاغ عن القساح بشكل نادر [50،51] ■ تم الإبلاغ عن معدل انتشار العجز الجنسي >50% [47]
Paliperidone	■ ارتفاعات في هرمون البرولاكتين مشابهة ل risperidone ■ دراسة صغيرة واحدة[52] و case reportواحد[53] يُظهران انخفاضًا في العجز الجنسي بعد التحويل من risperidone الفموي أو بشكله المَدْخَر إلى paliperidone بشكله المَدْخَر
Phenothiazines (مثل chlorpromazine)	■ فرط برولاكتين الدم وتأثيرات مضادات للكولين. تقارير عن تأخر النشوة الجنسية في الجرعات الاقل تليها هزة الجماع الطبيعية ولكن دون قذف عند الجرعات الأعلى. [18] ■ تم الإبلاغ عن حدوث قساح مع استخدام thioridazine, risperidone chlorpromazine (ربما بسبب حصار α1) [46,54,55]
Quetiapine	■ لا يوجد تأثير على هرمون البرولاكتين في الدم [56] ■ من المحتمل أن يرتبط بانخفاض خطر العجز الجنسي، [57-60] ولكن الدراسات متضاربة [61،62]
Risperidone	■ ارتفاع قوي لبرولاكتين المصل ■ مضاد للكولين أقل من بعض مضادات الذهان الأخرى(olanzapine, quetiapine) ■ حصار ادرينرجي محيطي محدد لα1 يؤدي إلى حدوث ارتفاع معتدل في مشاكل القذف مثل القذف الراجع[63،64] ■ ذكر القساح بشكل نادر [33] ■ تشير التقارير إلى أن معدل انتشار العجز الجنسي يبلغ 60-70% [47]
Sulpiride/ amisulpride	■ ارتفاعات قوية في برولاكتين الدم [22] لكن لاحظ أن sulpiride (كما هو موصوف من قبل FGA الرئيسية في الدراسة) لم يكن مرتبطًا بخلل جنسي بشكل اكبر من SGAs (مع قدرة متغيرة على رفع البرولاكتين) في دراسة CUtLASS-1 [20]
Thioxanthenes (مثل flupentixol)	■ مشاكل الإثارة وفقدان النشوة الجنسية[65]

الجدول 1.31 الآثار الضارة الجنسية لمضادات الذهان

الدواء	نوع المشكلة
Lumateperone	▪ لا يبدو أنه يؤثر على البرولاكتين [66] ▪ لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية جنسية في التجارب السريرية (القصيرة) [67]
Pimavanserin	▪ لا يرتبط بمستقبلات الدوبامين،[68] وبالتالي ليس له أي تأثير على البرولاكتين . ▪ قد يحسن الوظيفة الجنسية لدى المرضى الذين يعانون من الاكتئاب [69]
Iloperidone	▪ لا يؤثر عادة على هرمون البرولاكتين [70] ▪ بعض التقارير عن العجز الجنسي في قواعد بيانات الإبلاغ عن الأحداث السلبية، [71] يوجد ايضا case reports عن القذف الراجع[72]

المعالجة

قبل محاولة علاج العجز الجنسي، من الضروري إجراء تقييم شامل من اجل تحديد السبب الأكثر احتمالا. على افتراض أن الأمراض الجسدية (السكري، ارتفاع ضغط الدم، أمراض القلب والأوعية الدموية، وما إلى ذلك) قد تم استبعادها أو علاجها (على سبيل المثال السمنة[73])، عندها يمكن تطبيق المبادئ التالية.

قد يحدث التراجع تلقائيا في بعض الأحيان ولكن قد يستغرق 6 أشهر حتى يصبح واضحا،[30] وقد يكون مرتبطًا على الأرجح بانخفاض شدة المرض، بدلاً من الاعتياد على مضادات الذهان. عندما تستمر الأعراض، فإن الخطوة الأولى الأكثر وضوحًا هي تقليل الجرعة أو إيقاف الدواء المسبب للمرض حيثما كان ذلك مناسبًا. والخطوة التالية هي التحول إلى دواء مختلف اقل احتمالا لأن يسبب المشاكل الجنسية التي عانى منها المريض (انظر الجدول 1.30). وثمة خيار آخر هو إضافة 5-10 ملغ من aripiprazole - وهذا يمكن أن يعيد البرولاكتين إلى طبيعته ويحسن الوظيفة الجنسية.[74-77] إذا فشل هذا أو إذا لم يكن ذلك ممكنًا عمليًا، فيمكن تجربة الأدوية "المضادة للسموم": على سبيل المثال, cyproheptadine (شاد ل $5HT_2$ بجرعات 4-16 ملغ / يوم) لعلاج العجز الجنسي الناجم عن SSRI، ولكن التخدير هو أحد الآثار الجانبية الشائعة. هناك بعض الأدلة على أن mirtazapine (أيضًا شاد ل $5HT_2$ وشاد ل ألفا -2) قد يخفف من خلل النشوة الجنسية لدى المرضى المعالجين بـ Amantadine, bupropion, buspirone, bethanechol .[78] FGA و yohimbine قد تم استخدامها بدرجات متفاوتة من النجاح ولكن لها عدد من الآثار الجانبية غير المرغوب فيها والتفاعلات مع أدوية أخرى. نظرًا لأن فرط برولاكتين الدم قد يساهم في العجز الجنسي، فإن selegiline (يعزز نشاط الدوبامين) تم اختباره في دراسة RCT. وكان هذا سلبيا[79]. اظهرت بقع التستوستيرون زيادة الرغبة الجنسية لدى النساء، لكن انتبه الى أن خطر الإصابة بسرطان الثدي قد يزداد بشكل كبير (الجدول 1.32).[80،81]

الجدول 1.32 العلاجات الاصلاحية للخلل الجنسي الناجم عن المؤثرات العقلية

الدواء	الخصائص الدوائية	إمكانية العلاج	الأعراض الجانبية
Alprostadil [1,13]	بروستاغلاندين	خلل الانتصاب	الألم، التليف، انخفاض ضغط الدم، القساح
Amantadine [1,82]	شاد دوبامين	انخفاض الرغبة والإثارة الناجم عن البرولاكتين (الدوبامين يزيد الرغبة الجنسية ويسهل القذف)	عودة الأعراض الذهانية ، آثار على الجهاز الهضمي،العصبية والأرق ،طفح جلدي
Bethanechol [83]	كولينية أو تأييد كوليني للنواقل العصبية الأدرينالينية	مشاكل الإثارة الناجمة عن مضادات الكولين وفقدان النشوة الجنسية (من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومضادات الذهان وما إلى ذلك).	اقياء وغثيان، مغص ، بطء القلب ، عدم وضوح الرؤية، تعرق
Bromocriptine [11]	شاد دوبامين	انخفاض الرغبة والإثارة الناجم عن البرولاكتين	عودة الأعراض الذهانية، آثار الجهاز الهضمي
Bupropion [84,85]	مثبط عودة امتصاص النورادرينالين والدوبامين	العجز الجنسي الناجم عن SSRI (لأدلة ضعيفة)	مشاكل في التركيز ، النوم القليل والرجفان
Buspirone [86]	شاد جزئي ل $5HT_{1a}$	العجز الجنسي الناجم عنSSRI ، انخفاض الرغبة الجنسية بشكل خاص و فقدان النشوة الجنسية	الغثيان والدوار،صداع
Cyproheptadine [1,86,87]	مناهض ل $5HT_2$	العجز الجنسي الناتج عن زيادة انتقال السيروتونينح (مثل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية)، وخاصة فقدان النشوة الجنسية	الخدر والتعب. معاكسة التأثير العلاجي لمضادات الاكتئاب
Flibanserin (مرخص في الولايات المتحدة الأمريكية) [88]	شاد ل $5\text{-}HT_{1A}$, مناهض ل 5-HT2A , مناهض للدوبامين	نقص أو فقدان الرغبة الجنسية لدى النساء في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث. يبدو أنه آمن عند النساء اللاتي يتناولن مضادات الاكتئاب [89]	انخفاض ضغط الدم, إغماء ,خدر ، دوار ، الغثيان وجفاف الفم
Sildenafil [13,90-93] **, tadalafil** [94] **, lodenafil** [95] **vardenafil** [96]	مثبطات فسفوديسترازا	ضعف الانتصاب لاي من المسببات المرضية. فقدان النشوة الجنسية عند النساء .فعال عند ارتفاع هرمون البرولاكتين	صداع خفيف، دوخة واحتقان أنفي
Yohimbine [1,13,97-99]	مناهضات مستقبلات a2الكظرية المركزية والمحيطية	العجز الجنسي الناجم عنSSRI ، وخاصة ضعف الانتصاب ، انخفاض الرغبة الجنسية وفقدان النشوة الجنسية (الأدلة ضعيفة)	القلق والغثيان، رجفان خفيف ، زيادة ضغط الدم ،التعرق والتعب
Pimavanserin [69]	ناهض معكوس ل $5\text{-}HT_{2A}$ و $5\text{-}HT_{2C}$	العجز الجنسي في حالة الاكتئاب مع عدم الاستجابة الكافية لمضادات الاكتئاب. لم يتم تاكيد التحسن في الوظيفة الجنسية بشكل مستقل عن التأثير على الاكتئاب.	وذمة محيطية، غثيان،تخليط
Bremelanotide [100]	شاد لمستقبلات الميلانوكورتين	نقص الرغبة الجنسية في النساء قبل انقطاع الطمث. لا يوجد بيانات منشورة عن الاستخدام في المرضى مع التشاخيص النفسية.	احمرار الوجه ،غثيان ، صداع

ملحوظة: من الأفضل أن يكون استخدام الأدوية المذكورة أعلاه تحت رعاية أو إشراف متخصص في شؤون اختلال الوظيفة الجنسية

قاعدة الأدلة التي تدعم استخدام "المضادات" ضعيفة.[33,101] كن على علم بأن تعميم نتائج التجارب الإيجابية محدود بأحجام العينات الصغيرة، ومدة التجارب القصيرة، وقلة التحكم في العوامل المربكة (العمر، الدواء المتزامن , مضادات الذهان المستعملة لأسباب أخرى غير العجز الجنسي الأساسي).[101] ومما يزيد من تعقيد مقارنة البيانات بين الدراسات استخدام أدوات تقييم مختلفة لقياس النتائج.[102]

الأدوية مثل sildenafil (Viagra) أو alprostadil (Caverject) فعالة فقط في علاج ضعف الانتصاب (ليس لها أي تأثير على الرغبة الجنسية أو الإثارة المركزية).قد تكون المقاربات النفسية التي تستخدمها عيادات العجز الجنسي صعبة على المرضى مع مشاكل الصحة العقلية المرافقة.[11]

المراجع

1. Baldwin DS, et al. Effects of antidepressant drugs on sexual function. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997; **1**:47–58.
2. Pollack MH, et al. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int J Psychiatry Med* 1992; **22**:305–327.
3. Dumontaud M, et al. Sexual dysfunctions in schizophrenia: beyond antipsychotics. A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020; **98**:109804.
4. Nunes LV, et al. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther* 2012; **38**:281–301.
5. Montejo AL, et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med* 2010; **7**:3404–3413.
6. Olfson M, et al. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:331–338.
7. Montejo AL, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; **62 Suppl 3**:10–21.
8. Souaiby L, et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder and its association with adherence to antipsychotic medication. *J Mental Health* 2020; **29**:623–630.
9. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Human Psychopharmacology* 2008; **23**:201–209.
10. Ucok A, et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry* 2007; **22**:328–333.
11. Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry* 1989; **46**:275–284.
12. Stahl SM. The psychopharmacology of sex, Part 1: neurotransmitters and the 3 phases of the human sexual response. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**:80–81.
13. Garcia-Reboll L, et al. Drugs for the treatment of impotence. *Drugs Aging* 1997; **11**:140–151.
14. Bitter I, et al. Antipsychotic treatment and sexual functioning in first-time neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; **20**:19–21.
15. Dembler-Stamm T, et al. Sexual dysfunction in unmedicated patients with schizophrenia and in healthy controls. *Pharmacopsychiatry* 2018; **51**:251–256.
16. Vargas-Cáceres S, et al. The impact of psychosis on sexual functioning: a systematic review. *J Sex Med* 2021; S1743-6095(1720) 31126-31127.
17. Macdonald S, et al. Nithsdale schizophrenia surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2003; **182**:50–56.
18. Smith S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women: implications for clinical practice. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:S27–S32.
19. Howard LM, et al. The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:991–997.
20. Peluso MJ, et al. Non-neurological and metabolic side effects in the Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia Randomised Controlled Trial (CUtLASS-1). *SchizophrRes* 2013; **144**:80–86.
21. Byerly MJ, et al. An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic-related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2006; **81**:311–316.
22. Smith SM, et al. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; **181**:49–55.
23. Serretti A, et al. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; **26**:130–140.
24. Zhang Y, et al. Prolactin and thyroid stimulating hormone (TSH) levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotic medication: a cross-sectional study. *Med Sci Monit* 2018; **24**:9136–9143.
25. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; **59 Suppl 12**:17–22.
26. Knegtering H, et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology* 2008; **33**:711–717.
27. Hanssens L, et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry* 2008; **8**:95.

28. Mir A, et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharm* 2008; 22:244–253.
29. Byerly MJ, et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine:
analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res* 2009; 107:218–222.
30. Montejo AL, et al. Management strategies for antipsychotic-related sexual dysfunction: a clinical approach. *J Clin Med* 2021; 10:308.
31. Aldridge SA. Drug-induced sexual dysfunction. *Clin Pharm* 1982; 1:141–147.
32. Fond G, et al. Sexual dysfunctions are associated with major depression, chronic inflammation and anticholinergic consumption in the realworld
schizophrenia FACE-SZ national cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 94:109654.
33. Baldwin D, et al. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Adv Psychiatric Treat* 2003; 9:202–210.
34. Rykmans V, et al. A comparison of switching strategies from risperidone to aripiprazole in patients with schizophrenia with insufficient efficacy/tolerability on risperidone (cn138–169). *Eur Psychiatry* 2008; 23:S111–S111.
35. Potkin SG, et al. Reduced sexual dysfunction with aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate: results from QUALIFY. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32:147–154.
36. Chen CY, et al. Improvement of serum prolactin and sexual function after switching to aripiprazole from risperidone in schizophrenia: a case series. *Psychiatry ClinNeurosci* 2011; 65:95–97.
37. Vrignaud L, et al. [Hypersexuality associated with aripiprazole: a new case and review of the literature]. *Therapie* 2014; 69:525–527.
38. Ajmal A, et al. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics* 2014; 55:29–36.
39. Kane JM, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 164:127–135.
40. Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile
for this newly approved antipsychotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2015; 69:978–997.
41. Nasrallah HA, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17:305.
42. Coward DM. General pharmacology of clozapine. *British J Psychiatry Supp* 1992; 160:5–11.
43. Meltzer HY, et al. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1550–1555.
44. Aizenberg D, et al. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:541–544.
45. Crawford AM, et al. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* 1997; 26:41–54.
46. Mitchell JE, et al. Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am J Psychiatry* 1982; 139:633–637.
47. Serretti A, et al. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89:142–147.
48. Citrome L, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27:165–176.
49. Clayton AH, et al. Safety of flibanserin in women treated with antidepressants: a randomized, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2018; 15:43–51.
50. Dossenbach M, et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006; 21:251–258.
51. Aurobindo Pharma – Milpharm Ltd. Summary of product characteristics. Olanzapine 10 mg tablets. 2020; http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27661/SPC/Olanzapine++10+mg+tablets.
52. Montalvo I, et al. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28:46–49.
53. Shiloh R, et al. Risperidone-induced retrograde ejaculation. *Am J Psychiatry* 2001; 158:650.
54. Loh C, et al. Risperidone-induced retrograde ejaculation: case report and review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19:111–112.
55. Thompson JW, Jr., et al. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:430–433.
56. Peuskens J, et al. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:265–273.
57. Bobes J, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:125–147.
58. Byerly MJ, et al. An open-label trial of quetiapine for antipsychotic-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2004; 30:325–332.
59. Knegtering R, et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:56–61.
60. Montejo Gonzalez AL, et al. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:533–538.
61. Atmaca M, et al. A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunctions. *Int J Impot Res* 2005; 17:201–203.
62. Kelly DL, et al. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:340–346.

63. Tran PV, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; **17**:407–418.

64. Raja M. Risperidone-induced absence of ejaculation. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; **14**:317–319.

65. Aizenberg D, et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; **56**:137–141.

66. Correll CU, et al. Safety and tolerability of lumateperone 42 mg: an open-label antipsychotic switch study in outpatients with stable schizophrenia.
Schizophr Res 2021; **228**:198–205.

67. Correll CU, et al. Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; **77**:349–358.

68. Cruz MP. Pimavanserin (Nuplazid): a treatment for hallucinations and delusions associated with Parkinson's disease. *P & T* 2017; **42**:368–371.

69. Freeman MP, et al. Improvement of sexual functioning during treatment of MDD with adjunctive pimavanserin: a secondary analysis. *Depress Anxiety* 2020; **37**:485–495.

70. Peuskens J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; **28**:421–453.

71. Subeesh V, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Current Drug Safety* 2019; **14**:21–26.

72. Freeman SA. Iloperidone-induced retrograde ejaculation. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; **28**:156.

73. Theleritis C, et al. Sexual dysfunction and central obesity in patients with first episode psychosis. *Eur Psychiatry* 2017; **42**:1–7.

74. Shim JC, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebocontrolled
trial. *Am J Psychiatry* 2007; **164**:1404–1410.

75. Yasui-Furukori N, et al. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:596–599.

76. Trives MZ, et al. Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:538–541.

77. Kelly DL, et al. Adjunct aripiprazole reduces prolactin and prolactin-related adverse effects in premenopausal women with psychosis: results from the DAAMSEL clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2018; **38**:317–326.

78. Terevnikov V, et al. Add-on mirtazapine improves orgasmic functioning in patients with schizophrenia treated with first-generation antipsychotics.
Nord J Psychiatry 2017; **71**:77–80.

79. Kodesh A, et al. Selegiline in the treatment of sexual dysfunction in schizophrenic patients maintained on neuroleptics: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2003; **26**:193–195.

80. Davis SR, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Eng J Med* 2008; **359**:2005–2017.

81. Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *FertilSteril* 2008; **90**:129–140.

82. Valevski A, et al. Effect of amantadine on sexual dysfunction in neuroleptic-treated male schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1998; **21**:355–357.

83. Gross MD. Reversal by bethanechol of sexual dysfunction caused by anticholinergic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1982; **139**:1193–1194.

84. Masand PS, et al. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, doubleblind,
placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 2001; **158**:805–807.

85. Rezaei O, et al. The effect of bupropion on sexual function in patients with Schizophrenia: a randomized clinical trial. *Eur J Psychiatry* 2017; **32**.

86. Rothschild AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; **61 Suppl 11**:28–36.

87. Lauerma H. Successful treatment of citalopram-induced anorgasmia by cyproheptadine. *Acta Psychiatr Scand* 1996; **93**:69–70.

88. IBM Watson Health. IBM Micromedex Solutions. 2020; https://www.ibm.com/watson-health/about/micromedex.

89. Clayton AH, et al. Effect of lurasidone on sexual function in major depressive disorder patients with subthreshold hypomanic symptoms (mixed features): results from a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2018; **79**:18m12132.

90. Nurnberg HG, et al. Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv* 1999; **50**:1076–1078.

91. Salerian AJ, et al. Sildenafil for psychotropic-induced sexual dysfunction in 31 women and 61 men. *J Sex Marital Ther* 2000; **26**:133–140.

92. Gopalakrishnan R, et al. Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-flexible-dose, two-way crossover trial. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:494–499.

93. Mazzilli R, et al. Erectile dysfunction in patients taking psychotropic drugs and treated with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Arch Ital Urol Androl* 2018; **90**:44–48.

94. De Boer MK, et al. Efficacy of tadalafil on erectile dysfunction in male patients using antipsychotics: a double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:380–382.

95. Nunes LV, et al. Adjunctive treatment with lodenafil carbonate for erectile dysfunction in outpatients with schizophrenia and spectrum: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2013; **10**:1136–1145.

96. Mitsonis CI, et al. Vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in outpatients with chronic schizophrenia: a flexible-dose, open-label study. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:206–212.

97. Jacobsen FM. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry* 1992; **53**:119–122.

98. Michelson D, et al. Mirtazapine, yohimbine or olanzapine augmentation therapy for serotonin reuptake-associated female sexual dysfunction:
a randomized, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res* 2002; **36**:147–152.
99. Woodrum ST, et al. Management of SSRI-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 1998; **32**:1209–1215.
100. Kingsberg SA, et al. Bremelanotide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder: two randomized phase 3 trials. *Obstet Gynecol*
2019; **134**:899–908.
101. Allen K, et al. Management of antipsychotic-related sexual dysfunction: systematic review. *J Sex Med* 2019; **16**:1978–1987.
102. Basson R, et al. Women's sexual dysfunction associated with psychiatric disorders and their treatment. *Womens Health* 2018; **14**:1745506518762664.

مزيد من القراءة

Clayton AH, et al. Sexual dysfunction due to psychotropic medications. *Psychiatr Clin North Am* 2016; **39**:427–463.

ذات الرئة

أفاد التحليل التلوي لعام 2018 لـ 14 دراسة أن استخدام مضادات الذهان كان مرتبطا بمضاعفة حالات ذات الرئة تقريبا مقارنة بعدم استخدامها. لم يجد هذا التحليل نفسه أي اختلاف في حدوث ذات الرئة بين FGAs وSGAs ولا يوجد زيادة في معدل الوفيات. كشف تحليل لاحق للبلاغات التلقائية المقدمة إلى إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عن إشارة إلى زيادة حالات ذات الرئة المبلغ عنها لدى الأشخاص الذين وصف لهم clozapine وOlanzapine ومضادات الذهان المتعددة (مقارنة بـhaloperidol). تم الإبلاغ عن زيادة مرتبطة بالجرعة في خطر الإصابة بذات الرئة عند مستخدمي clozapine ولكن أيضا بالنسبة لمضادات الذهان الأخرى وللإفراط الدوائي الذي يتضمن FGAs وSGAs، وقد وجد سابقا أن الوصفات التي تتضمن مثبتا للمزاج مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بذات الرئة. في الأشخاص الذين يعانون من اضطراب ثنائي القطب، كان خطر استخدام مجموعات الأدوية التي تشتمل على الفئات الثلاث من الأدوية أعلى من أي مجموعات أخرى.

وجدت دراسة أجريت على مرضى الاضطراب ثنائي القطب أن clozapine والOlanzapine وhaloperidol ارتبطوا بزيادة معدلات حدوث ذات الرئة بينما كان الليثيوم وقائيا. وتشير دراسة أخرى إلى أن amisulpride لا يرتبط بذات الرئة. ارتبطت إعادة تناول clozapine بخطر أكبر للإصابة بذات الرئة (الناكسة) مقارنة بخطر ذات الرئة الأساسي مع العلاج الأولي بـclozapine في إحدى الدراسات. يبدو أن الفصام نفسه يحمل خطرا أعلى لحدوث مضاعفات (مثل الدخول إلى العناية المركزة) في الأشخاص الذين تم تشخيص إصابتهم بذات الرئة، على الرغم من أنه لا يبدو أن التشخيص ولا العمر يغيران تأثير استخدام مضادات الذهان على ذات الرئة. وبالمثل، زاد خطر الإصابة بذات الرئة المرتبط بمضادات الذهان لدى المرضى الذين يعانون من مرض الزهايمر وأولئك الذين لا يعانون منه.

ظهرت مؤخرا بيانات تدعو إلى حد ما إلى التشكيك في العلاقة السببية الواضحة بين استخدام مضادات الذهان وخطر الإصابة بذات الرئة. نظرت إحدى الدراسات في حدوث ذات الرئة لدى أكثر من 8000 شخص قبل وبعد البدء بمضادات الذهان المختلفة ولم تجد أي تغيير بشكل عام (أو لأي مضاد للذهان فرديا). وجد تحليل آخر، دراسة الحالات والشواهد، أن مدة استخدام مضادات الذهان كانت مجرد واحد من ثلاثة عوامل مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بذات الرئة (العوامل الأخرى هي شدة المرض ومؤشر الاعتلال المشترك).
في هذه الدراسة، يمكن اعتبار مدة العلاج المضاد للذهان بمثابة وكيل لمدة المرض. وقد نلاحظ أيضا، في زمن فيروس كورونا، أن بعض مضادات الذهان لها نشاط مضاد للفيروسات يمكن إثباته.

الآلية التي تزيد بها مضادات الذهان من خطر الإصابة بذات الرئة غير معروفة. تشمل الاحتمالات التخدير (قد يكون الخطر أعلى مع الأدوية التي تظهر أكبر قدر من تضاد H_1 1+7)، أو اضطراب المقوية أو اضطراب الحركة، أو جفاف الفم الذي يسبب ضعف نقل البلعة وبالتالي زيادة خطر الاستنشاق (فرط اللعاب في حالة clozapine)، أو سوء الصحة البدنية بشكل عام; أو ربما بعض التأثيرات غير المحددة على الاستجابة المناعية. ومع ذلك، فإن حقيقة أن مضادات الذهان يمكن أن تزيد من خطر ذات الرئة التنفسية وليس أنواع ذات الرئة الأخرى تقدم دعما لهذا كآلية معقولة (وربما الآلية الوحيدة). مع clozapine، قد تكون ذات الرئة أيضا ثانوية للإمساك. clozapine أيضا يرتبط بقوة إلى حد ما بنقص الأجسام المضادة وزيادة استخدام الصادات الحيوية.

ربما ينبغي افتراض زيادة خطر الإصابة بذات الرئة لدى جميع المرضى الذين يتناولون أيا من مضادات الذهان (ولكن بشكل خاص clozapine) لأي فترة. يجب مراقبة جميع المرضى بعناية شديدة بحثا عن علامات الإصابة الصدرية والبدء في العلاج الفعال على الفور. وينبغي النظر في استخدام لقاح المكورات الرئوية، على الرغم من عدم وجود دليل يدعم فائدته في هذه المجموعة من المرضى. ويتطلب ذلك المزيد من اليقظة عند عودة تناول المرضى لل clozapine الذين لديهم تاريخ سابق من ذات الرئة الناجمة عن clozapine. ينبغي النظر في الإحالة المبكرة إلى الخدمات الطبية العامة عندما يكون هناك أي شك حول شدة أو نوع ذات الرئة.

ملخص

- نفترض أن استخدام جميع مضادات الذهان يزيد من خطر الإصابة بذات الرئة.
- يجب مراقبة جميع المرضى بحثا عن علامات الإصابة بالإنتان الصدري وعلاجهم على الفور.

المراجع

1. Dzahini O, et al. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacology* 2018; **32**:1167–1181.
2. Cepaityte D, et al. Exploring a safety signal of antipsychotic-associated pneumonia: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Schizophr Bull* 2020: [Epub ahead of print].
3. Hung GC, et al. Antipsychotic reexposure and recurrent pneumonia in schizophrenia: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**:60–66.
4. Kuo CJ, et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; **39**:648–657.
5. Yang SY, et al. Antipsychotic drugs, mood stabilizers, and risk of pneumonia in bipolar disorder: a nationwide case-control study. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:e79–e86.
6. Huybrechts KF, et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**:420–429.
7. Trifiro G, et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; **152**:418–440.
8. Chen YH, et al. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; **37**:1088–1094.
9. Nose M, et al. Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; **24**:812–820.
10. Tolppanen AM, et al. Antipsychotic use and risk of hospitalization or death due to pneumonia in persons with and those without Alzheimer disease. *Chest* 2016; **150**:1233–1241.
11. Chan HY, et al. Is antipsychotic treatment associated with risk of pneumonia in people with serious mental illness?: the roles of severity of psychiatric symptoms and global functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:434–440.
12. Plaze M, et al. Repurposing chlorpromazine to treat COVID-19: the reCoVery study. *Encephale* 2020; **46**:169–172.
13. Otręba M, et al. Antiviral activity of chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and thioridazine towards RNA-viruses. A review. *Eur J Pharmacol* 2020; **887**:173553.
14. Knol W, et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**:661–666.
15. Herzig SJ, et al. Antipsychotics and the risk of aspiration pneumonia in individuals hospitalized for nonpsychiatric conditions: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2017; **65**:2580–2586.
16. Galappathie N, et al. Clozapine-associated pneumonia and respiratory arrest secondary to severe constipation. *Med Sci Law* 2014; **54**:105–109.
17. Ponsford M, et al. Clozapine is associated with secondary antibody deficiency. *Br J Psychiatry* 2018; **214**:1–7.
18. De Leon J, et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics.
World Psychiatry 2020; **19**:120–121.

مزيد من القراءة

Schoretsanitis G, et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14:145–149.

تبديل مضادات الذهان

ملخص التوصيات لتبديل مضادات الذهان بسبب ضعف التحمل.

الأثر السلبي	الدواء المقترح	البدائل
EPS الحاد اضطراب المقوية، الشلل الرعاشي، بطء الحركة	Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine Olanzapine Quetiapine	Clozapine Lurasidone Ziprasidone
تعذر الجلوس	Olanzapine Quetiapine	Clozapine Brexpiprazole
اضطراب شحوم الدم	Amisulpride Aripiprazole§ Lurasidone Ziprasidone	Asenapine Brexpiprazole Cariprazine
ضعف تحمل الغلوكوز	Amisulpride Aripiprazole§ Lurasidone Ziprasidone	Brexpiprazole Cariprazine Haloperidol
فرط برولاكتين الدم	Aripiprazole§ Brexpiprazole Cariprazine Lurasidone Quetiapine	Clozapine Olanzapine Ziprasidone
هبوط ضغط انتصابي	Amisulpride Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine Lurasidone	Haloperidol Sulpiride Trifluoperazine
تطاول QT	Brexpiprazole Cariprazine Lurasidone Paliperidone	**العلاج الأحادي منخفض الجرعة بأي دواء لا يعد مضاد استطباب لتطاول QT مع مراقبة تخطيط القلب**
التركين / التخدير	Amisulpride Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine Risperidone Sulpiride	Haloperidol Trifluoperazine Ziprasidone

(يتبع)

تكملة

الأثر السلبي	الدواء المقترح	البدائل
اضطراب الوظيفة الجنسية	Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine Lurasidone Quetiapine	Clozapine
اضطراب الحركة المتأخر	Clozapine	Aripiprazole Olanzapine Quetiapine
زيادة الوزن	Amisulpride Aripiprazole§ Brexpiprazole Cariprazine Haloperidol Lurasidone Ziprasidone	Asenapine Haloperidol Trifluoperazine

هناك أدلة على أن التحول إلى الAripiprazole والوصفة الطبية المشتركة يمكن أن تترافق مع انخفاض في وزن الجسم ومستويات البرولاكتين في البلازما، ورفع مستويات الدهون، وانخفاض مستويات الغلوكوز في البلازما.
لم يتم إدراج Lumateperone وpimavanserin في الجدول بسبب توفرهما المحدود. كلا العقارين يسببان القليل أو لا يسببان EPSE أو تعذر الجلوس، وليس لهما أي تأثير على البرولاكتين أو ضغط الدم ويسببان الحد الأدنى من زيادة الوزن والاضطرابات الاستقلابية. يعمل البيمفانسيرين على إطالة QT، في حين يبدو أن الLumateperone ليس له أي تأثير على تخطيط القلب الكهربائي.

المراجع

1. Stanniland C, et al. Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2000; **22**:195–214.
2. Tarsy D, et al. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; **16**:23–45.
3. Caroff SN, et al. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; **63 Suppl 4**:12–19.
4. Lemmens P, et al. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999; **99**:160–170.
5. Taylor DM. Aripiprazole: a review of its pharmacology and clinical use. *Int J Clin Pract* 2003; **57**:49–54.
6. Meltzer HY, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011; **168**:957–967.
7. Garnock-Jones KP. Cariprazine: a review in schizophrenia. *CNS Drugs* 2017; **31**:513–525.
8. Garnock-Jones KP. Brexpiprazole: a review in schizophrenia. *CNS Drugs* 2016; **30**:335–342.
9. Buckley PF. Efficacy of quetiapine for the treatment of schizophrenia: a combined analysis of three placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**:1357–1363.
10. Pringsheim T, et al. The assessment and treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Can J Psychiatry* 2018; **63**:719–729.
11. Rettenbacher MA, et al. Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; **21**:369–372.
12. Ball MP, et al. Clozapine-induced hyperlipidemia resolved after switch to aripiprazole therapy. *Ann Pharmacother* 2005; **39**:1570–1572.
13. Chrzanowski WK, et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006; **189**:259–266.
14. De Hert M, et al. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. *Schizophr Bull* 2007; **33**:823–830.
15. Citrome L, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; **27**:165–176.
16. Kemp DE, et al. Weight change and metabolic effects of asenapine in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin*

Psychiatry 2014; **75**:238–245.
17. Haddad PM. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. *Br J Psychiatry Suppl* 2004; **47**:S80–S86.
18. Berry S, et al. Improvement of insulin indices after switch from olanzapine to risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; **12**:316.
19. Gianfrancesco FD, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**:920–930.
20. Mir S, et al. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; **16**:63–74.
21. Cernea S, et al. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics. *Drugs* 2020; **80**:1763–1781.
22. Turrone P, et al. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:133–135.
23. David SR, et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; **22**:1085–1096.
24. Hamner MB, et al. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients: guidelines for avoidance and management. *CNS Drugs* 1998; **10**:209–222.
25. Trives MZ, et al. Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:538–541.
26. Suzuki Y, et al. Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics. *Schizophr Res* 2013; **145**:116–119.
27. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; **382**:951–962.
28. Keks N, et al. Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia. *CNS Drugs* 2020; **34**:473–507.
29. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2013; **9**:193–206.
30. Glassman AH, et al. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; **158**:1774–1782.
31. Antipsychotics TD. QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; **107**:85–95.
32. Titier K, et al. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005; **28**:35–51.
33. Ray WA, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; **360**:225–235.
34. Loebel A, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res* 2013; **145**:101–109.
35. Das S, et al. Brexpiprazole: so far so good. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; **6**:39–54.
36. Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D3-preferring D3/D2 receptor partial agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016; **10**:109–119.
37. Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; **394**:939–951.
38. Byerly MJ, et al. An open-label trial of quetiapine for antipsychotic-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2004; **30**:325–332.
39. Byerly MJ, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res* 2006; **86**:244–250.
40. Montejo Gonzalez AL, et al. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2005; **25**:533–538.
41. Dossenbach M, et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006; **21**:251–258.
42. Kerwin R, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry* 2007; **22**:433–443.
43. Hanssens L, et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry* 2008; **8**:95.
44. Loebel A, et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res* 2013; **147**:95–102.
45. Lieberman J, et al. Clozapine pharmacology and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1989; **99 Suppl 1**:S54–S59.
46. O'Brien J, et al. Marked improvement in tardive dyskinesia following treatment with olanzapine in an elderly subject. *Br J Psychiatry* 1998; **172**:186.
47. Sacchetti E, et al. Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics: a 124-week case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; **18**:357–359.

48. Witschy JK, et al. Improvement in tardive dyskinesia with aripiprazole use. *Can J Psychiatry* 2005; **50**:188.
49. Ricciardi L, et al. Treatment recommendations for tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* 2019; **64**:388–399.
50. Taylor DM, et al. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; **101**:416–432.
51. Allison D, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; **156**:1686–1696.
52. Brecher M, et al. The long term effect of quetiapine (Seroquel™) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; **4**:287–291.
53. Casey DE, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology* 2003; **166**:391–399.
54. Newcomer JW, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:1046–1056.
55. McEvoy JP, et al. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:170–179.
56. McEvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **311**:1978–1987.
57. Nasrallah HA, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry* 2017; **17**:305.
58. Shim JC, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebocontrolled trial. *Am J Psychiatry* 2007; **164**:1404–1410.
59. Fleischhacker WW, et al. Weight change on aripiprazole-clozapine combination in schizophrenic patients with weight gain and suboptimal response on clozapine: 16-week double-blind study. *Eur Psychiatry* 2008; **23 Suppl 2**:S114–S115.
60. Henderson DC, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**:165–169.
61. Preda A, et al. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Exp Opin Drug Saf* 2020; **19**:1529–1538.
62. Correll CU, et al. Safety and tolerability of lumateperone 42 mg: an open-label antipsychotic switch study in outpatients with stable schizophrenia. *Schizophr Res* 2021; **228**:198–205.
63. Mathis MV, et al. The US Food and Drug Administration's perspective on the new antipsychotic pimavanserin. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:e668–e673.
64. Cruz MP. Pimavanserin (nuplazid): a treatment for hallucinations and delusions associated with parkinson's disease. *P & T* 2017; **42**:368–371.
65. Greenwood J, et al. Lumateperone: a novel antipsychotic for schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2021; **55**:98–104.

الصمات الخثرية الوريدية

دليل على الترابط

تم ربط العلاج المضاد للذهان لأول مرة بزيادة خطر الإصابة بالصمات الخثرية في عام[1]1965 - على مدى فترة مراقبة مدتها عشر سنوات، أصيب 3.1% من 1590 مريضا بالصمات الخثرية، وتوفي 9 منهم (0.6%). ومع ذلك، فإن الاستخدام المستمر للأدوية المضادة للذهان هو مؤشر على المرض العقلي الشديد والدائم، وبالتالي فإن الارتباط الملحوظ بمضادات الذهان قد يعكس العمليات المرضية الكامنة في الظروف التي توصف لها. إلى حد ما، لا تزال المساهمات النسبية في خطر الإصابة بالصمات الخثرية الناتجة عن العلاج بمضادات الذهان والحالات التي تعالجها غير محددة بوضوح.

في دراسة الحالات والشواهد التي شملت ما يقرب من 30000 مريض، جرت محاولة للتحكم في العمر والجنس (ولكن ليس للحالات النفسية المشخصة). زاد خطر الإصابة بالصمات الخثرية بشكل كبير بشكل عام لدى الأشخاص الذين وصف لهم مضادات الذهان مقارنة بالشواهد (نسبة الأرجحية (OR) 7.1). كان السبب وراء زيادة الخطر هو تأثير الفينوثيازينات منخفضة الفعالية (ثيوريدازين، كلوربرومازين (OR 24.1)) وشوهد بشكل رئيسي في الأسابيع القليلة الأولى من العلاج. كان الخطر المطلق للصمات الخثرية الوريدية صغيرا جدا - وقد شوهد في 0.14٪ فقط من المرضى. اقترح التحليل الثانوي عدم وجود ارتباط بالتشخيص (لم تكن جميع الوصفات الطبية مخصصة لمرض انفصام الشخصية).

أكد التحليل التلوي اللاحق لسبع دراسات للحالات والشواهد زيادة خطر الإصابة بالصمات الخثرية مع الأدوية منخفضة الفعالية (OR 2.91) واقترح مخاطر أقل ولكن متزايدة بشكل ملحوظ مع جميع أنواع مضادات الذهان. وفي وقت لاحق، أفاد التحليل التلوي لـ 17 دراسة عن زيادة طفيفة في خطر الإصابة بالصمات الخثرية مع مضادات الذهان ككل (نسبة الأرجحية 1.54) ومع FGAs (نسبة الأرجحية 1.74) وSGAs (نسبة الأرجحية 2.07) كمجموعات فردية. من الواضح أن خطر الإصابة بالصمات الخثرية انخفض مع تقدم العمر. اقترح المؤلفون أن أفضل ما يمكن قوله هو أن مضادات الذهان ربما تزيد من خطر الإصابة بحوالي 50%، ولكن لا يمكن استبعاد هذا الخلط المتبقي (أي أن عوامل أخرى ربما تكون مسؤولة عن التأثير الملحوظ).

منذ هذا الوقت، أكدت العديد من دراسات الحالات والشواهد زيادة طفيفة في خطر الإصابة بالصمات الخثرية والمخاطر الصغيرة بشكل عام – أفادت إحدى الدراسات أن خطر الإصابة عند كبار السن الذين يتناولون مضادات الذهان يصل إلى 43 لكل 10000 مريض في السنة. وكانت النتائج الأخرى الجديرة بالملاحظة هي وجود ارتباط متزايد بشكل كبير مع الصمات الخثرية للبروكلوربيرازين – وهو دواء لا يوصف دائما (أو حتى في كثير من الأحيان) للاضطرابات الذهانية، وزيادة المخاطر المرتبطة بالجرعة المضادة للذهان (تضاعف الخطر أربع مرات في المرضى الذين يتناولون جرعات عالية). سبق أن اقترحت دراسة في المملكة المتحدة وجود ارتباط مع وصف البروكلوربيرازين. تضيف هذه النتائج وزنا إلى النظرية القائلة بأن الأدوية المضادة للذهان (وليس فقط الحالات التي تعالجها) هي المسؤولة عن زيادة خطر الإصابة بالصمات الخثرية. أعلى خطر لتخثر الدم المرضي قد يكون في الأشهر الثلاثة الأولى أو نحو ذلك من العلاج.

أحدث البيانات

ظهر تحليلان تلويان في أوائل عام 2021. وترد النتائج التي توصلا إليها في الجدول التالي.

المرجع	عدد الدراسات المضمنة	الخطر النسبي مقابل عدم استخدام الـFGAs (OR)	الخطر النسبي مقابل عدم استخدام الـSGAs (OR)	الخطر النسبي مقابل عدم استخدام جميع مضادات الذهان (OR)	تعليقات
دي وآخرون 2021	22	1.83 VTE/PE	1.75 VTE 3.79 PE 2.06 VTE/PE	1.53 VTE 3.69 PE 1.60 VTE/PE	أعلى معدلات الخطر بين المرضى اليافعين (60> عام) FGAs قليلة المفعول تحمل الخطر الأعلى
لوي وآخرون 2021	28	1.47 VTE/PE	1.62 VTE/PE	1.55 VTE 3.86 PE 2.01 VTE/PE	يكون الخطر مرتفعا لدى المرضى حديثي استخدام مضادات الذهان بالمقارنة مع المرضى المستمرين عليها يزداد الخطر بشكل طفيف في الجرعات الأعلى مقارنة بالجرعات الأدنى

الآلية

اقترحت العديد من الآليات التي تشرح الارتباط بين مضادات الذهان والانصمام الخثري. تمت الإشارة إلى هذه الآليات في الجدول 1.33

الجدول 1.33 الآليات المقترحة للصمات الخثرية الوريدية المرتبطة بمضادات الذهان.

التخدير*
البدانة*
فرط البرولاكتين*
ارتفاع الأجسام المضادة للفوسفوليبيد
ارتفاع تجمع الصفيحات الدموية **
ارتفاع هوموسيستين البلازما

* بعض الأدلة على أن هذه العوامل ليست هي آلية حدوث الصمات الخثرية الناجمة عن مضادات الذهان.
** تشير البيانات المخبرية إلى حدوث تأثيرات مختلفة جذريا على تراكم الصفيحات الدموية لمضادات الذهان المختلفة.

النتائج

تنعكس زيادة خطر الإصابة بالصمات الخثرية في العديد من التقارير المنشورة عن ارتفاع معدل الإصابة بالانصمام الرئوي والسكتة واحتشاء عضلة القلب.

ملخص

من شبه المؤكد أن مضادات الذهان ترتبط بزيادة صغيرة ولكنها مهمة في خطر الإصابة بالصمات الخثرية الوريدية والمخاطر المرتبطة بالانصمام الرئوي والسكتة واحتشاء عضلة القلب. يبدو أن الخطر يكون أكبر خلال الجزء الأول من العلاج وفي الأشخاص الأصغر سنا، ومن المحتمل أن يكون مرتبطا بالجرعة.

نقاط الممارسة

- قم بمراقبة جميع المرضى (ولكن بشكل خاص المرضى الأصغر سنا) الذين يبدؤون العلاج بمضادات الذهان بحثا عن علامات الصمات الخثرية الوريدية:
  - ألم أو تورم في ربلة الساق
  - صعوبات مفاجئة في التنفس
  - علامات احتشاء عضلة القلب (ألم في الصدر، والغثيان، وما إلى ذلك)
  - علامات السكتة الدماغية (ضعف مفاجئ في جانب واحد، وما إلى ذلك)
- استخدم أقل جرعة علاجية
- تشجيع الإماهة الجيدة والحركة البدنية

المراجع

1. Hafner H, et al. Thromboembolic complications in neuroleptic treatment. *Compr Psychiatry* 1965; **6**:25–34.
2. Zornberg GL, et al. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000; **356**:1219–1223.
3. Zhang R, et al. Antipsychotics and venous thromboembolism risk: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 2011; **44**:183–188.
4. Barbui C, et al. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf* 2014; **37**:79–90.
5. Ishiguro C, et al. Antipsychotic drugs and risk of idiopathic venous thromboembolism: a nested case-control study using the CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; **23**:1168–1175.
6. Wang MT, et al. Use of antipsychotics and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women. A population-based nested casecontrol study. *Thromb Haemost* 2016; **115**:1209–1219.
7. Letmaier M, et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: results of a drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry* 2018; **19**: 175–186.
8. Parker C, et al. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010; **341**:c4245.
9. Di X, et al. Antipsychotic use and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2021; **296**:113691.
10. Liu Y, et al. Current antipsychotic agent use and risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; **11**:2045125320982720.
11. Hagg S, et al. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Exp Opin Drug Saf* 2009; **8**:537–547.
12. Dietrich-Muszalska A, et al. The first- and second-generation antipsychotic drugs affect ADP-induced platelet aggregation. *World J Biol Psychiatry* 2010; **11**:268–275.
13. Tromeur C, et al. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012; **130**:S29–S31.
14. Ferraris A, et al. Antipsychotic use among adult outpatients and venous thromboembolic disease: a retrospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2017; **37**:405–411.
15. Borras L, et al. Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone. *J Emerg Med* 2008; **35**:159–161.
16. Douglas IJ, et al. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008; **337**:a1227.
17. Brauer R, et al. Antipsychotic drugs and risks of myocardial infarction: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2015; **36**:984–992.
18. Huang KL, et al. Myocardial infarction risk and antipsychotics use revisited: a meta-analysis of 10 observational studies. *J Psychopharmacology* 2017; **31**:1544–1555.

الفصام المقاوم للعلاج وclozapine

جدول البدء بclozapine

clozapine – نظام الجرعات

العديد من الآثار الضارة لل clozapine تعتمد على الجرعة وترتبط بسرعة المعايرة. تميل التأثيرات الضارة أيضا إلى أن تكون أكثر شيوعا وشدة في بداية العلاج. وقد تكون جرعات المداومة القياسية مميتة حتى في الأشخاص الذين لا يتناولون clozapine. لتقليل هذه المشاكل من المهم بدء العلاج بجرعة منخفضة وزيادة الجرعة ببطء.

ينبغي عادة البدء بتناول clozapine بجرعة 12.5 ملغ مرة واحدة يوميا، ليلا. يجب مراقبة ضغط الدم كل ساعة لمدة 6 ساعات بسبب التأثير الخافض لضغط الدم لل clozapine. هذه المراقبة ليست ضرورية عادة إذا تم إعطاء الجرعة الأولى ليلا. في اليوم الثاني، يمكن زيادة الجرعة إلى 12.5 ملغ مرتين يوميا. إذا كان المريض يتحمل clozapine، فيمكن زيادة الجرعة بمقدار 25-50 ملغم يوميا، حتى الوصول إلى جرعة 300 ملغم يوميا. يمكن تحقيق ذلك عادة خلال 2-3 أسابيع. يجب زيادة الجرعة الإضافية ببطء بمقدار 50-100 ملغ كل أسبوع. يجب يصل مستوى البلازما إلى 350 ميكروغرام / لتر من أجل ضمان تجربة كافية، ولكن الاستجابة قد تحدث عند مستوى البلازما الأقل من ذلك. يختلف متوسط الجرعة (هناك تباين كبير) التي يتم الوصول عندها إلى هذا المستوى في البلازما وفقا للجنس وحالة التدخين. النطاق هو حوالي 250 ملغ/يوم (أنثى غير مدخنة) إلى 550 ملغ/يوم (ذكر مدخن). ينبغي تقسيم جرعة clozapine الإجمالية (عادة مرتين يوميا)، وإذا كان التركين يمثل مشكلة، فيمكن إعطاء الجزء الأكبر من الجرعة ليلا.

الجدول 1.34 هو نظام البدء المقترح لل clozapine. وهذا نظام حذر - وقد تم استخدام نظام زيادات أسرع. قد تكون المعايرة البطيئة ضرورية عندما يكون التخدير أو الآثار الجانبية الأخرى المرتبطة بالجرعة شديدة، لدى كبار السن، أو الصغار جدا، أو أولئك الذين يعانون من ضعف جسدي أو أولئك الذين لا يتحملون مضادات الذهان الأخرى بشكل جيد. إذا لم يتحمل المريض جرعة معينة، قللها إلى الجرعة التي كان يتحملها سابقا. إذا اختفى التأثير السلبي، قم بزيادة الجرعة مرة أخرى ولكن بمعدل أبطأ.

إذا فات المريض، لأي سبب من الأسباب، أقل من يومين من تناول clozapine، يجب إعادة تناوله بالجرعة الموصوفة قبل اليومين. لا تقم بزيادة أقراص الجرعة للتعويض عن النقص. إذا فاته أكثر من يومين، قم بإعادة البدء مرة أخرى وزيادة الجرعة ببطء (ولكن بمعدل أسرع من المرضى الذين لا يتعاطون المخدرات). يرجى الاطلاع على القسم الخاص بإعادة بدء clozapine.

الجدول 1.34 نظام البدء المقترح لل clozapine (لدى المرضى)

اليوم	الجرعة الصباحية	الجرعة المسائية
1	-	12.5
2	12.5	12.5
3	25	25
4	25	25
5	25	50
6	25	50
7	50	50
8	50	75
9	75	75
10	75	100
11	100	100
12	100	125
13	125	125a
14	125	150
15	150	150
18	150	200b
21	200	200
28	200	250c

a جرعة الهدف لامرأة غير مدخنة (250 ملغ/يوم)
b جرعة الهدف لرجل غير مدخن (350 ملغ/يوم)
c جرعة الهدف لامرأة مدخنة (450 ملغ/يوم)

المراجع

1. Stanworth D, Hunt NC, Flanagan RJ. Clozapine – a dangerous drug in a clozapine-naive subject. *Forensic Sci Int* 2011; **214**:e23–e5.
2. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, et al. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapineconcentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:70–78.

clozapine العضلي

clozapine العضلي (IM) هو تدخل قصير المدى للمرضى الذين يعانون من اضطراب ذهاني مقاوم للعلاج والذين يرفضون تناول الدواء عن طريق الفم، بهدف التحويل إلى clozapine الفموي بمجرد تحقيق العلاج. على الرغم من أن الأدلة محدودة نسبيا، تشير بيانات المراقبة الحديثة إلى أن بدء العلاج باستخدام clozapine العضلي لا يؤثر سلبا على الالتزام طويل الأمد بالعلاج عن طريق الفم. كما وجد أن clozapine العضلي يشبه clozapine الفموي فيما يتعلق بالسلامة والتحمل على المدى القصير. الأهم من ذلك، أن قرار وصف clozapine العضلي يجب أن يتم اتخاذه على أساس فردي ويعتبر الملاذ الأخير عندما تفشل جميع الطرق الأخرى وفقط في أولئك الذين من المتوقع أن يستجيبوا للعلاج بclozapine. هذا المستحضر غير مرخص في المملكة المتحدة والعديد من البلدان الأخرى ولذلك ينبغي اتخاذ الاحتياطات الكافية والحصول على موافقة المريض أو مقدم الرعاية.

تم تلخيص التوصيات العامة لوصف clozapine عضليا لدى البالغين في الجدول 1.35.

الجدول 1.35 التوصيات العامة لوصف IM clozapine

القوة	25 ملغ/مل
الجرعة القصوى*	100 ملغ (4 مل) بالموقع
الجرعة المكافئة الفموية	التوافر الحيوي لل clozapine الفموي يساوي تقريبا نصف التوافر الحيوي لل clozapine العضلي، مثال 50 ملغ حقن عضلي = 100 ملغ من الحبوب عن طريق الفم اليوم
موضع التطبيق+	توصي الشركة المصنعة بالحقن العضلي العميق بالعضلة الألوية
مدة العلاج القصوى++	قبل إعطاء أي جرعة، يجب تقديم clozapine الفموي للمريض. يجب استخدام حقن clozapine لأقصر مدة ممكنة (أسبوعين متواصلين كحد أقصى)
تكرار الجرعة	لتقليل عدد الحقنات، فنظام الجرعات اليومي هو المفضل.
المراقبة	بعد كل إعطاء، يجب مراقبة المريض كل 15 دقيقة لأول ساعتين للتحقق من حدوث التركين الزائد. وتطبق مراقبة clozapine الروتينية أيضا

*بالنسبة للجرعات الأكبر من 100 ملغ، يمكن تقسيم الجرعة وإعطائها في موقعين.
+ تقرير بيانات سلسلة الحالة للحقن عن طريق الفخذ الجانبي أو العضلة الدالية – لاحظ أن الحقن مؤلم.
++ تقرير بيانات سلسلة الحالات عن استخدام clozapine في العضل لمدة تصل إلى 96 يوما.
ملحوظة: إذا كانت هناك حاجة لأخذ البنزوديازيبينات في العضل، فاترك ساعة واحدة على الأقل بين clozapine العضلي والبنزوديازيبينات العضلية.

المراجع

1. Casetta C, et al. A retrospective study of intramuscular clozapine prescription for treatment initiation and maintenance in treatment-resistant psychosis. *Br J Psychiatry* 2020; **217**:506–513.
2. Henry R, et al. Evaluation of the effectiveness and acceptability of intramuscular clozapine injection: illustrative case series. *B J Psych Bulletin* 2020; **44**:239–243.
3. Schulte PF, et al. Compulsory treatment with clozapine: a retrospective long-term cohort study. *Int J Law Psychiatry* 2007; **30**:539–545.

تحسين المعالجة بـclozapine

استخدام clozapine لوحده

الدواء	الاستخدام
الجرعة الهدف (ملاحظة : هذه الجرعة تعدل بشكل أفضل بما يتناسب مع تحمل المريض ومستويات البلازما)	▪ متوسط الجرعة في المملكة المتحدة هو 450 ملغ/يوم ▪ تلاحظ الاستجابة عادة ضمن المجال 150-900 ملغ/يوم ▪ الجرعات الأخفض من ذلك تعطى للمسنين، الإناث وغير المدخنين ولمن وصفت لهم إنزيميات مثبطة محددة (انظر جدول معايرة clozapine)
مستويات البلازما	▪ تشير أغلب الدراسات لكون عتبة الاستجابة ضمن المجال 350-420 ميكروغرام/ليتر. وقد ترتفع هذه العتبة حتى 500 ميكروغرام/ليتر ▪ لا يمكن الوصول لمستويات البلازما العلاجية لدى الذكور المدخنين، يمكن المشاركة بوصف مثبطات الاستقلاب (فلوفوكسامين أو سيميتيدين على سبيل المثال) لكن ذلك يتطلب الحذر الشديد. ▪ ليس لمستويات النور clozapine أهمية تذكر لكن النسبة clozapine/ نور clozapine قد تساعد في تقييم الشكايات الحديثة

تعزيز clozapine

أصبح "تعزيز" clozapine ممارسة شائعة لأن الاستجابة غير الكافية لل clozapine وحده هي حدث سريري متكرر. إن قاعدة الأدلة الداعمة لاستراتيجيات التعزيز آخذة في النمو ولكنها تظل غير كافية للسماح بتطوير أي خوارزمية أو جدول زمني لخيارات العلاج. ومن الناحية العملية، فإن نتيجة تعزيز clozapine غالبا ما تكون مخيبة للآمال ونادرا ما يتم ملاحظة تغيرات جوهرية في شدة الأعراض. ويدعم هذا الانطباع السريري النتائج الملتبسة للعديد من الدراسات، والتي تشير إلى حجم تأثير صغير في أحسن الأحوال. تشير التحليلات التلوية لتعزيز مضادات الذهان إلى عدم وجود أي تأثير، تأثير صغير في الدراسات طويلة المدى، تأثير صغير جدا بشكل عام، أو تأثيرات صغيرة في مجالات أعراض محددة. تجدر الإشارة إلى أنه يوجد عدد قليل من الدراسات عالية الجودة في هذا المجال – عندما يتم تضمين دراسات كبيرة وعالية الجودة فقط، فإن معظم التحليلات التلوية تشير إلى عدم وجود فائدة للزيادة الدوائية. تشير التحقيقات في نشاط الدوبامين في الفصام المقاوم إلى عدم وجود فرط في إنتاج الدوبامين. وبالتالي من غير المرجح أن تكون مضادات الدوبامين فعالة.

يوصى بمراقبة جميع محاولات التعزيز بعناية، وإذا لم تكن هناك فائدة واضحة، يتم التخلي عنها بعد 3-6 أشهر. يجب أن نتوقع أن تؤدي إضافة دواء آخر للعلاج بـclozapine إلى تفاقم العبء الإجمالي للتأثيرات الضارة، وبالتالي فإن استمرار العلاج غير الفعال ليس مناسبا. في بعض الحالات، إضافة عامل تعزيز قد يقلل من شدة بعض الآثار الضارة (مثل زيادة الوزن، اضطراب شحوم الدم - انظر أدناه) أو يسمح بتخفيض جرعة clozapine. قد تكون إضافة الAripiprazole إلى clozapine فعالة بشكل خاص في عكس التأثيرات الاستقلابية. توصي المبادئ التوجيهية المتفق عليها دوليا المنشورة مؤخرا (بعد تحسين مستويات البلازما) بتخصيص اختيار عامل التعزيز للأعراض المتبقية؛ إضافة amisulpride أو الAripiprazole للأعراض الإيجابية، ومضادات الاكتئاب للأعراض السلبية، ومثبتات المزاج للتفكير في الانتحار أو السلوك العدواني.

يوضح الجدول 1.36 خيارات العلاج المقترحة (بالترتيب الأبجدي) حيث قدم clozapine المحسن لمدة 3-6 أشهر وحده فائدة غير مرضية.

الجدول 1.36 الخيارات المقترحة لتعزيز clozapine

الخيار	التعليق
إضافة الAmisulpride (400-800 ملغ/يوم)	▪ تشير بعض الأدلة والخبرات إلى أن زيادة amisulpride قد تكون جديرة بالاهتمام. ثلاث تجارب معشاة ذات شواهد صغيرة (أكبرها لم تظهر أي تأثير)، وجدت اثنتان منها زيادة في عبء الآثار الجانبية، بما في ذلك الآثار الجانبية القلبية. قد يسمح بتخفيض جرعة clozapine
إضافة Aripiprazole (15-30 ملغ/يوم)	▪ أدلة محدودة للغاية على الفوائد العلاجية، على الرغم من أن التحليل التلوي يشير إلى بعض التأثير. يخفض الوزن والكوليسترول الضار. تم استخدام الحقن طويل المفعول.
إضافة هالوبيريدول (2-3 ملغ/يوم)	▪ دليل متواضع على الفائدة
إضافة لاموتريجين (25-300 ملغ/يوم)	▪ قد يكون مفيدًا للمستجيبين جزئيا أو غير المستجيبين. قد يقلل من استهلاك الكحول. عدة تقارير ملتبسة. تشير بعض التحليلات التلوية إلى حجم تأثير معتدل ولكن يتأثر هذا الاستنتاج إلى حد كبير بدراستين بعيدتين
إضافة أوميغا-3 الشحوم الثلاثية (2-3 غرام EPA يوميا)	▪ أدلة متواضعة ومتنازع عليها إلى حد ما لدعم الفعالية لدى المستجيبين جزئيا أو غير المستجيبين لمضادات الذهان، بما في ذلك clozapine
إضافة risperidone (2-6 ملغ/يوم)	▪ مدعومة بتجربة عشوائية مضبوطة ولكن هناك أيضًا تجربتين معشاتين ذوات شواهد سلبية لكل منهما معدلات استجابة ضئيلة عدد صغير من التقارير عن زيادات في مستويات البلازما من clozapine. الحقن طويل المفعول هو أيضًا خيار؛ كما تم استخدام حقن بالبيريدون طويل المفعول
إضافة سولبيريد (400 ملغ/يوم)	▪ قد يكون مفيدًا للمستجيبين جزئيا أو غير المستجيبين. مدعومة بتجربة عشوائية واحدة باللغة الإنجليزية وثلاثة باللغة الصينية. التأثير العام متواضع
إضافة توبيرامات (50-300 ملغ يوم)	▪ اثنتين من التجارب المعشاة ذات الشواهد الإيجابية، واثنتان سلبيتان. يمكن أن يؤدي إلى تفاقم الذهان لدى البعض. اقترح تحليلان تلويان بما في ذلك بيانات صينية غير معروفة حتى الآن تأثيرًا قويًا على الأعراض الإيجابية والسلبية، وفقدان الوزن بشكل كبير ولكن في كثير من الأحيان مع تباطؤ نفسي حركي وصعوبات في الانتباه
إضافة فالبروات الصوديوم (400-800 ملغ/يوم)	▪ تشير التأثيرات المجمعة من خمس تجارب معشاة ذات شواهد صينية إلى وجود فائدة للأعراض الإيجابية، على الرغم من أن الدراسات في الغالب ذات نوعية رديئة. يقترح كوكرين فائدة إضافة فالبروات إلى مضادات الذهان بشكل عام، وخاصة بالنسبة للإثارة والعدوان.
إضافة زيبراسيدون (80-160 ملغ/يوم)	▪ بدعم من ثلاث تجارب معشاة ذات شواهد. يرتبط بإطالة فترة QTc. نادرا ما يستخدم

ملحوظات

- فكر دائما في استخدام مثبتات المزاج و/أو مضادات الاكتئاب، خاصة عندما يعتقد أن اضطراب المزاج يساهم في ظهور الأعراض.
- تشمل الخيارات الأخرى إضافة pimozide أو الOlanzapine أو sertindole. لا يوصى بإضافة أي منها: pimozide و sertindole لهما سمية قلبية مهمة، كما أن إضافة الOlanzapine غير مدعومة بشكل جيد ومن المحتمل أن تؤدي إلى تفاقم التأثيرات الضارة الاستقلابية. لم تظهر دراسات pimozide و sertindole أي تأثير. تدعم إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد الصغيرة استخدام ginkgo biloba، بينما تدعم اثنتان أخريان استخدام الميمانتين، وتشير دراسة أخرى إلى فائدة محتملة للتعزيز باستخدام الأسيتيل إل-كارنيتين، وتفيد دراسة حالة عن نتائج جيدة مع الثايروكسين. تصف تجربة معشاة ذات شواهد واحدة ناجحة استخدام بنزوات الصوديوم. المينوسكلين ربما لا يكون فعالا. الجلايسين قد يكون فعالا للأعراض الإيجابية، ولكن الدراسات ذات نوعية رديئة. وجدت سلسلة حالات صغيرة (عدد الحالات = 6) فائدة لإضافة بيمافانسرين.

المراجع

1. Taylor D, et al. A prescription survey of the use of atypical antipsychotics for hospital inpatients in the United Kingdom. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; **4**:41–46.

2. Murphy B, et al. Maintenance doses for clozapine. *Psychiatric Bull* 1998; **22**:12–14.

3. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; **171**:109–112.

4. Lane HY, et al. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**:36–40.

5. Taylor D, et al. The use of clozapine plasma levels in optimising therapy. *Psychiatric Bull* 1995; **19**:753–755.

6. Spina E, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology* 2000; **148**:83–89.

7. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001; **35**:19–29.

8. Polcwiartek C, et al. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: a systematic review. *Psychopharmacology* 2016; **233**:741–750.

9. Watras M, et al. A therapeutic interaction between cimetidine and clozapine: case study and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; **3**:294–297.

10. Gee S, et al. Optimising treatment of schizophrenia: the role of adjunctive fluvoxamine. *Psychopharmacology* 2016; **233**:739–740.

11. Barbui C, et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009; **35**:458–468.

12. Paton C, et al. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; **27**:198–204.

13. Taylor D, et al. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic. A meta analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012; **125**:15–24.

14. Bartoli F, et al. Adjunctive second-generation antipsychotics for specific symptom domains of schizophrenia resistant to clozapine: a metaanalysis. *J Psychiatr Res* 2019; **108**:24–33.

15. Wagner E, et al. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia –recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group. *Schizophr Bull* 2020; 46:1459–1470.

16. Demjaha A, et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; **169**:1203–1210.

17. Demjaha A, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry* 2014; **75**:e11–e13.

18. Fleischhacker WW, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; **13**:1115–1125.

19. Correll CU, et al. Selective effects of individual antipsychotic cotreatments on cardiometabolic and hormonal risk status: results from a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013; **39 (Suppl 1)**:S29–S30.

20. Matthiasson P, et al. Relationship between dopamine D2 receptor occupancy and clinical response in amisulpride augmentation of clozapine non-response. *J Psychopharm* 2001; **15**:S41.

21. Munro J, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2004; **110**:292–298.

22. Zink M, et al. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia–case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004; **37**:26–31.

23. Ziegenbein M, et al. Augmentation of clozapine with amisulpride in patients with treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *German J Psychiatry* 2006; **9**:17–21.

24. Kampf P, et al. Augmentation of clozapine with amisulpride: a promising therapeutic approach to refractory schizophrenic symptoms. *Pharmacopsychiatry* 2005; **38**:39–40.

25. Assion HJ, et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; **41**:24–28.

26. Barnes TR, et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2017; **21**:1–56.

27. Barnes TRE, et al. Amisulpride augmentation of clozapine for treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; **8**:185–197.

28. Croissant B, et al. Reduction of side effects by combining clozapine with amisulpride: case report and short review of clozapine-induced hypersalivation-a case report. *Pharmacopsychiatry* 2005; **38**:38–39.

29. Chang JS, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:720–731.

30. Muscatello MR, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011; **127**:93–99.

31. Cipriani A, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a 12-month, randomized, naturalistic trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:533–537.

32. Srisurapanont M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015; **62**:38–47.

33. Balcioglu YH, et al. One plus one sometimes equals more than two: long-acting injectable aripiprazole adjunction in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2020; 43:166–168.

34. Grimminck R, et al. Combination of clozapine with long-acting injectable antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: preliminary evidence from health care utilization indices. *Prim Care Companion CNS Disord* 2020; **22**:19m02560.

35. Rajarethinam R, et al. Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophr Res* 2003; **60**:97 98.
36. Barbui C, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: a randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:266–273.
37. Dursun SM, et al. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; **56**:950.
38. Dursun SM, et al. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharm* 2001; **15**:297–301.
39. Tiihonen J, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; **54**:1241–1248.
40. Kalyoncu A, et al. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? *J Psychopharmacology* 2005; **19**:301–305.
41. Goff DC, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007; **27**:582–589.
42. Heck AH, et al. Addition of lamotrigine to clozapine in inpatients with chronic psychosis. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:1333.
43. Vayisoglu S, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 2013; **143**:207–214.
44. Tiihonen J, et al. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; **109**:10–14.
45. Zheng W, et al. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:e498–e505.
46. Peet M, et al. Double-blind placebo controlled trial of N-3 polyunsaturated fatty acids as an adjunct to neuroleptics. *Schizophr Res* 1998; **29**:160–161.
47. Puri BK, et al. Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. *Arch Gen Psychiatry* 1998; **55**:188–189.
48. Josiassen RC, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; **162**:130–136.
49. Raskin S, et al. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000; **101**:334–336.
50. Anil Yagcioglu AE, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:63–72.
51. Honer WG, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; **354**:472–482.
52. Se HK, et al. The combined use of risperidone long-acting injection and clozapine in patients with schizophrenia non-adherent to clozapine: a case series. *J Psychopharmacology* 2010; **24**:981–986.
53. Bioque M, et al. Clozapine and paliperidone palmitate antipsychotic combination in treatment-resistant schizophrenia and other psychotic disorders: a retrospective 6-month mirror-image study. *Eur Psychiatry* 2020; **63**:e71.
54. Shiloh R, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; **171**:569–573.
55. Wang J, et al. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; **36**:229–230.
56. Tiihonen J, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:1012–1015.
57. Afshar H, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacology* 2009; **23**:157–162.
58. Muscatello MR, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacology* 2011; **25**:667–674.
59. Hahn MK, et al. Topiramate augmentation in clozapine-treated patients with schizophrenia: clinical and metabolic effects. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:706–710.
60. Behdani F, et al. Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Arch Iran Med* 2011; **14**:270–275.
61. Millson RC, et al. Topiramate for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:675.
62. Zheng W, et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2016; **134**:385–398.
63. Siskind DJ, et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; **52**:751–767.
64. Wang Y, et al. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **11**:Cd004028.
65. Zink M, et al. Combination of ziprasidone and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 2004; **19**:271–273.
66. Ziegenbein M, et al. Clozapine and ziprasidone: a useful combination in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; **18**:246–247.
67. Ziegenbein M, et al. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2005; **28**:220–224.
68. Zink M, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *J Psychopharm* 2009; **23**:305–314.
69. Muscatello MR, et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:129–133.
70. Citrome L. Schizophrenia and valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003; **37 Suppl 2**:74–88.
71. Tranulis C, et al. Somatic augmentation strategies in clozapine resistance–what facts? *Clin Neuropharmacol* 2006; **29**:34–44.

72. Suzuki T, et al. Augmentation of atypical antipsychotics with valproic acid. An open-label study for most difficult patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 2009; **24**:628–638.
73. Gupta S, et al. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998; **10**:113–115.
74. Friedman JI, et al. Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine monotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2011; **36**:1289–1295.
75. Gunduz-Bruce H, et al. Efficacy of pimozide augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; **143**:344–347.
76. Nielsen J, et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:173–178.
77. Doruk A, et al. A placebo-controlled study of extract of ginkgo biloba added to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; **23**:223–227.
78. De Lucena D, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:1416–1423.
79. Veerman SR, et al. Adjunctive memantine in clozapine-treated refractory schizophrenia: an open-label 1-year extension study. *Psychol Med* 2017; **47**:363–375.
80. Bruno A, et al. Acetyl-L-carnitine augmentation of clozapine in partial-responder schizophrenia: a 12-week, open-label uncontrolled preliminary study. *Clin Neuropharmacol* 2016; **39**:277–280.
81. Seddigh R, et al. Levothyroxine augmentation in clozapine resistant schizophrenia: a case report and review. *Case Rep Psychiatry* 2015; **2015**:678040.
82. Lin CH, et al. Sodium benzoate, a D-Amino acid oxidase inhibitor, added to clozapine for the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2018; **84**:422–432.
83. Kelly DL, et al. Adjunctive minocycline in clozapine-treated schizophrenia patients with persistent symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:374–381.
84. Correll CU, et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017; **74**:675–684.
85. Nasrallah HA, et al. Successful treatment of clozapine-nonresponsive refractory hallucinations and delusions with pimavanserin, a serotonin 5HT-2A receptor inverse agonist. *Schizophr Res* 2019; **208**:217–220.

بدائل clozapine

يمتلك clozapine أقوى دليل على فعاليته في علاج مرض الفصام والذي أثبت مقاومته للتجارب الكافية للأدوية المضادة للذهان القياسية. عندما يتم إثبات مقاومة العلاج، لا ينبغي تأخير العلاج يclozapine أو حجبه. إن ممارسة استخدام الأدوية المضادة للذهان المتعاقبة (أو الأحدث) بدلا من clozapine منتشرة على نطاق واسع ولكنها غير مدعومة بالأبحاث. عندما لا يمكن استخدام clozapine (بسبب السمية أو رفض المريض تناول الدواء أو رفضه الامتثال لاختبارات المراقبة الإلزامية)، يمكن تجربة أدوية أخرى أو مجموعات دوائية أخرى (انظر الجدول 1.37)، ولكن في الممارسة العملية، عادة ما تكون النتيجة مخيبة للآمال. البيانات طويلة المدى حول الفعالية والسلامة/التحمل غير متوفرة بشكل عام.

لا تسمح البيانات المتوفرة بإجراء أي تمييز بين أنظمة العلاج، وخاصة اختيار الأدوية المضادة للذهان، ولكن يبدو من الحكمة استخدام دواء واحد قبل تجربة خيارات دوائية متعددة. ربما يستخدم الOlanzapine في أغلب الأحيان كعلاج وحيد مضاد للذهان، وعادة ما يكون بجرعة أعلى من النطاق المرخص. إذا فشل هذا، فإن إضافة مضاد الذهان الثاني (amisulpride، على سبيل المثال) هو خطوة تالية محتملة، على الرغم من أن التوازن بين المخاطر والفوائد من أنظمة الأدوية المضادة للذهان المشتركة لا يزال غير واضح. تؤكد دراسة العلاج بالأدوية المضادة للذهان بعد clozapine هذه النتائج على نطاق واسع، مما يدعم إعادة تقديم clozapine وOlanzapine كخيارات العلاج الأكثر فعالية وأمانا لدى أولئك الذين توقفوا عن تناول clozapine لأسباب غير محددة. من بين العوامل غير التقليدية، يتمتع المينوسكلين والأوندانسيترون بميزة السمية المنخفضة والتحمل الجيد. يعد المستحضر المضاد للذهان المدخر LAI خيارا حيث يكون تجنب عدم الالتزام السري أولوية سريرية.

العديد من العلاجات المذكورة أدناه تجريبية إلى حد ما ويصعب الحصول على بعض المركبات (مثل الجليسين، د-سيرين، الساركوزين، وما إلى ذلك). قبل استخدام أي من الأنظمة المذكورة، يجب على القراء الرجوع إلى الأدبيات الأولية المذكورة. يجب توخي الحذر بشكل خاص لإبلاغ المرضى بالأماكن التي يكون فيها الوصف خارج نطاق التسمية والتأكد من فهمهم للآثار الضارة المحتملة للعلاجات الأكثر تجريبية.

يعد العلاج بغير clozapine لمرض الفصام المقاوم مجالا للبحث النشط. قد تكون أدوية الجلوتاماتيرجيك واعدة (على الرغم من أن البيتوبرتين غير نشط) كما قد تكون منبهات SHT2A العكسية واعدة أيضا.

الجدول 1.37 بدائل clozapine

الدواء	التعليق
Allopurinol 300-600 ملغ/يوم (+مضاد ذهان)	يزيد من انتقال الأدينوزين مما قد يقلل من تأثيرات الدوبامين. ثلاث تجارب معشاة ذات شواهد إيجابية
Amisulpride (حتى 1200 ملغ باليوم)	دراسة مفتوحة صغيرة واحدة
الأدوية المتعددة المضادة للذهان	تم استخدام تركيبات مختلفة من مضادات الذهان. البيانات محدودة، خاصة في شكل تقارير حالة ودراسات مفتوحة وطبيعية
Aripiprazole (15-30 ملغ/يوم)	دراسة عشوائية واحدة تشير إلى تأثير معتدل في المرضى الذين يقاومون ال risperidoneأو الOlanzapine (+ أدوية أخرى). تم استخدام جرعات أعلى (60 ملغ / يوم)
Asenapine (+مضاد ذهان)	تقريرين حالة

الجدول 1.37 تتمة

الدواء	التعليق
75 Bexarotene ملغ/يوم (+مضاد ذهان)	ناهض مستقبلات الريتينويد. تشير إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد (العينة = 90) في المرضى غير المقاومين ولكن المعالجين دون المستوى إلى وجود تأثير مفيد على الأعراض الإيجابية
Blonanserin(+مضاد ذهان)	مضادات الذهان غير التقليدية مرخصة في اليابان وكوريا. وجدت إحدى سلاسل الحالات أنه فعال وجيد التحمل
CBT	ينبغي دائما النظر في العلاجات غير الدوائية
Celecoxib + 400)risperidone ملغ + 6 ملغ باليوم)	تعمل مثبطات COX-2 على تعديل الاستجابة المناعية وقد تمنع موت الخلايا المرتبط بالغلوتامات. أظهرت إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد نشاطًا مفيدًا في جميع مجالات الأعراض الرئيسية. يرتبط بزيادة معدل وفيات الأمراض القلبية الوعائية
التحفيز الدماغي العميق (DBS)	فعالية النواة المتكئة (NAcc) والقشرة الحزامية الأمامية تحت الركبية (ACC تحت الركبية) المستهدفة DBS ظهرت في 4 من 7 مرضى يعانون من TRS
10-5 Donepezil ملغ/يوم (+مضاد ذهان)	ثلاث تجارب معشاة ذات شواهد، واحدة سلبية، اثنتان إيجابيتان، تشير إلى وجود تأثير بسيط على الأعراض المعرفية والسلبية
100D-Alanine ملغ/كغ/يوم (+مضاد ذهان)	ناهض الجلايسين (NMDA). RCT واحدة إيجابية
30D-Serine ملغ/كغ/يوم (+مضاد ذهان)	ناهض الجلايسين (NMDA). RCT واحدة إيجابية
D-Serineحتى 3غ كعلاج وحيد	تحسن الأعراض السلبية في تجربة واحدة معشاة ذات شواهد، ولكن التحسن كان أقل من الجرعة العالية من الOlanzapine لعلاج الأعراض الإيجابية
ECT	وتشير الدراسات المفتوحة إلى تأثير معتدل، كما تفعل دراسة بأثر رجعي. غالبًا ما يتم تخصيصه كخط أخير للعلاج في الممارسة العملية ولكن يمكن أن يكون ناجحًا على المدى القصير والطويل
إستراديول 100-200 ميكروغرام عبر الجلد باليوم (+مضاد ذهان)	قد يكون هرمون الاستروجين وقائيًا نفسيًا و/أو مضادًا للذهان. اقترحت RCT (العينة = 183) لدى النساء في سن الإنجاب فوائد على الأعراض الإيجابية، وخاصة في حالة الجرعات العالية. ملاحظة: تشمل موانع الاستعمال ما بعد الإياس، وتاريخ الإصابة بالخثار الوريدي، والسكتة الدماغية، وسرطان الثدي، والصداع النصفي مع الهالة. يزيد الاستراديول غير المعاكس على مدى فترات طويلة من خطر تضخم بطانة الرحم والأورام الخبيثة - فكر في استشارة أخصائي الغدد الصم. الأدلة لدى الرجال غير متوفرة
100 Famotidine ملغ/يوم +مضاد ذهان	ناهض H_2. اقترحت تجربة معشاة ذات شواهد (RCT) قصيرة واحدة (4 أسابيع) بعض الفوائد في إجمالي درجات PANSS وCGI
Ginkgo biloba (+مضاد ذهان)	ربما تكون فعالة في تركيبه مع haloperidol. من غير المرجح أن يؤدي إلى آثار ضارة إضافية ولكن الخبرة السريرية محدودة
Lurasidone حتى 240 ملغ/يوم (+فورتيوكسيتين)	استنتجت إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد القياسية مع جرعة عالية من Lurasidone تحسينات مماثلة في TRS عند إعطائها لمدة تصل إلى 24 أسبوعًا. يبدو أنه جيد التحمل، وقد يكون فعالاً ولكن لا يتضمن مجموعة المقارنة بclozapine. كانت إضافة vortioxetine إلى الLurasidone فعالة في سلسلة الحالات الصغيرة
20Memantine كلغ/يوم (+مضاد ذهان)	الMemantineهو ناهض NMDA. اثنتين من التجارب المعشاة المضبوطة. أكبرهما (العينة = 138) سلبية. والأصغر (العينة = 21)، حسّن الMemantineالأعراض الإيجابية والسلبية عند إضافته إلى clozapine. وفي دراسة أخرى أجريت على الفصام غير المقاوم، أدى الMemantineإلى تحسين الأعراض السلبية عند إضافته إلى الريسبيريدون.

الجدول 1.37 تتمة

الدواء	التعليق
FGA + Mianserin 30 ملغ/يوم	ناهض 5HT. RCT صغيرة واحدة.
200Minocycline ملغ/يوم (+مضاد ذهان)	قد يكون مضادًا للالتهابات وواقيا للأعصاب. تشير دراسة واحدة مفتوحة (العينة = 22) وواحدة معشاة ذات شواهد (ن = 54) إلى تأثير جيد على الأعراض السلبية والمعرفية. أيضا RCT واحدة (العينة = 50) لتعزيز clozapine. هناك دليل من دراسات RCT على التأثير الوقائي العصبي في الذهان المبكر
30 Mirtazapine ملغ/يوم (+مضاد ذهان)	اثنتين من التجارب المعشاة ذات الشواهد، واحدة سلبية، وواحدة إيجابية. يبدو أن التأثير يكون بشكل رئيسي على الأعراض الإيجابية
N-2acetylcysteine غ/يوم (+مضاد ذهان)	تشير إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد إلى معدلات فائدة صغيرة في الأعراض السلبية وتعذر الجلوس. وأظهرت تجربة أخرى معشاة ذات شواهد فوائد في الفصام المزمن. دراسة حالة للاستخدام الناجح لـ 600 ملغ يوميًا. تجربة معشاة ذات شواهد كبيرة قيد التنفيذ
25-5 Olanzapine ملغ/يوم	مدعومة ببعض التجارب التي أجريت بشكل جيد ولكن التجربة السريرية مخيبة للآمال. يظهر بعض المرضى استجابة معتدلة
60-30 Olanzapine ملغ/يوم	نتائج متناقضة في الأدبيات الطبية ولكن ربما فعالة. الجرعة العالية من الOlanzapine ليس ذو تأثير مختلف ويكون تحملها سيئ مع تغيرات استقلابية واضحة
+ Olanzapine Amisulpride (حتى 800 ملغ/يوم)	دراسة صغيرة مفتوحة تشير لوجود فائدة
+ Olanzapine أربيبيرازول	تقرير حالة واحد يشير إلى فائدة. ربما يقلل من السمية الاستقلابية
+ Olanzapine غلايسين (0.8 غ/كغ/يوم)	تشير تجربة التقاطع الصغيرة مزدوجة التعمية إلى تحسن ذي صلة سريرية بالأعراض السلبية
+ Olanzapine لاموتريجين (حتى 400 ملغ/يوم)	التقارير متناقضة وغير مقنعة إلى حد ما. أساس نظري معقول لإضافة اللاموتريجين والذي عادة ما يكون جيد التحمل
+ Olanzapine risperidone(جرعات متعددة)	تشير دراسة صغيرة إلى أن بعض المرضى قد يستفيدون من العلاج المركب بعد الفشل المتسلسل لكل دواء على حدة
+ Olanzapine سولبيريد (600 ملغ/يوم)	بعض الأدلة تشير إلى أن هذا المزيج يحسن الأعراض المزاجية
الشحوم الثلاثية أوميغا-3	الفعالية أمر مقترح ولكن البيانات محدودة للغاية
8 Ondansetron ملغ/يوم (+مضاد ذهان)	أظهرت المراجعة المنهجية للتجارب المعشاة ذات الشواهد تحسينات في الأعراض السلبية والأمراض النفسية العامة. التأثير على الإدراك غير حاسم
LAI Paliperidone	تحسن في مؤشرات الغدد الصماء والكبد وانخفاض التعرض لمضادات الذهان لدى عدد صغير من المرضى الذين تحولوا من clozapine إلى بالبيريدون 3 شهريًا. لا توجد بيانات عن النتائج السريرية

الجدول 1.37 (تابع)

العلاج	تعليقات
Pimavanserin (+ مضادات ذهان)	التحسن السريري مع Pimavanserin وحده أو كعامل مساعد ل clozapine أو لمضادات الذهان الأخرى في 10 مرضى، ستة منهم فشلوا في الاستجابة clozapine [76]
+ Propentofylline risperidone [77] (900 ملغ + 6 ملغ/يوم)	تقترح إحدى RCT بعض النشاط ضد الأعراض الإيجابية
Quetiapine [78-81]	أدلة محدودة للغاية والخبرة السريرية غير مشجعة. جرعات عالية (>1200 ملغ / يوم) تم استخدامها ولكنها ليست أكثر فعالية[82]
amisulpride+Quetiapine [83]	اقترحت الملاحظة الطبيعية الفردية ل 19 مريضا فائدة مفيدة. جرعات متوسط 700 ملغ quetiapine و950 ملغ amisulpride
haloperidol+Quetiapine [84]	تقريران عن حالة (case reports)
Raloxifene 60-120 ملغ/يوم (+مضاد ذهان)[85]	انتقائية مستقبلات هرمون الاستروجين. قد تقدم فوائد استراديول دون مخاطر طويلة الأجل. أبلغت حالة واحدة (case report) [85] عن حالة في الفصام المقاوم للعلاج بعد انقطاع الطمث. البيانات في المقاومة غير العلاجية متضاربة إلى حد ما، مع تجربتين إيجابيتين متداخلتين[86,87] وتجربة سلبية واحدة.[88] RCT واحدة ايجابية لدى النساء المقاومة.[89] الأدلة في الرجال غير موجودة
Riluzole 100 ملغ/يوم **+ risperidone** حتى 6 ملغ/يوم[90]	عامل تعديل الغلوتامات. أظهرت إحدى RCT تحسنا في الأعراض السلبية
Risperidone [91-93] 4-8 ملغ/يوم	فعالية مشكوك فيها في الفصام الحقيقي المقاوم للعلاج ولكن بعض الأدلة الداعمة. يمكن أيضا تجربته مع glycine [68] أو lamotrigine [60] أو في الواقع مع غير نمطية أخرى [94]
Risperidone LAI 100/50 ملغ 52/2 [95]	تظهر RCT واحدة استجابة جيدة لكلتا الجرعتين في الفصام المقاوم للحرارة. مستويات البلازما لجرعة 100 ملغ مماثلة ل 6-8 ملغ / يوم Risperidone عن طريق الفم.
risperidone + Ritanserin (12 ملغ + 6ملغ/يوم)[96]	مضاد $HT_{2A/2C}$. تقترح إحدى RCT تأثيرا طفيفا على الأعراض السلبية
Sarcosine (2غ/يوم)[97,98] **(+ مضاد ذهان)**	يعزز عمل glycine . بدعم من RCTs اثنتين
Sertindole[99] (12-24 ملغ/يوم)	تقترح RCT واحدة كبيرة (أجريت في 1996-8 ولكن نشرت في عام 2011) تأثيرا جيدا وتكافؤا مع risperidone . أجاب حوالي نصف الأشخاص. RCT أخرى[100] لم تظهر أي تأثير على الإطلاق عند إضافته إلى clozapine . خبرة قليلة في الممارسة
Topiramate (300ملغ/يوم) **(+ مضاد ذهان)**[101]	يظهر تأثير صغير في RCT واحدة. يحث على فقدان الوزن، الآثار السلبية المعرفية محتملة
التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة[102-104]	نتائج متضاربة
Ursodeoxycholic acid[105]	تقرير حالة واحدة (case report)
Valproate[106]	تأثير مشكوك فيه، ولكن قد يكون مفيدا عندما يكون هناك مكون عاطفي واضح
Yokukansan (+ مضاد ذهان)[107]	الأدوية العشبية اليابانية، ناهض جزئي في D2 ،$5HT_{1A}$، مضاد في $5HT_{2A}$ ومستقبلات الغلوتامات. فائدة صغيرة محتملة في أعراض الإثارة / العداء.

(يتبع)

الجدول 1.37 (تابع)

العلاج	تعليقات
Zotepine 300 ملغ/يوم [108]	أظهرت إحدى الدراسات أن بعض المرضى لا يتدهورون عند التبديل من clozapine.
Ziprasidone 80-160 ملغ/يوم [109-111]	RCTs اثنتين جيدتان. واحدة [111] تشير إلى فعالية متفوقة لـ chlorpromazine في الفصام المقاوم للحرارة؛ الأخرى[109] تقترح التكافؤ مع clozapine في الأشخاص الذين يعانون من عدم تحمل / مقاومة العلاج. نتائج مخيبة للآمال في الممارسة، ولكن الجرعات فوق العلاجية لا تقدم أي ميزة.[112]

ملاحظة: تم إدراج المعالجات وفق ترتيب أبجدي. لا يوجد تفضيل ضمني حسب الموضع في الجدول

الفصام الحراري – بدائل clozapine: ملخص

العلاج	أمثلة	تعليقات	قوة الأدلة
علاج وحيد باستخدام مضادات ذهان غير clozapine في جرعات معيارية أو عالية	Aripiprazole 15-30 ملغ يوميا Olanzapine 25-40 ملغ يوميا	الدليل على فعالية أي من مضادات الذهان بخلاف clozapine في الفصام الحراري متناثر. تشير بعض البيانات إلى فعالية Olanzapine أعلاه بالجرعات المرخصة ولكن يوجد خطر من الآثار الضارة الأيضية	ضعيفة جدا ±
مضاد ذهان غير clozapine متعدد الجرعات	olanzapine + Amisulpride amisulpride + Quetiapine olanzapine + Aripiprazole	تعدد الصيدلة شائع في الممارسة السريرية. الأدلة من الدراسات الخاضعة للرقابة محدودة ولكن دراسات مفتوحة وبيانات واقعية تشير إلى بعض الفعالية. كما أن احتمال الآثار الضارة مرتفع	ضعيف +
عوامل مضادة للالتهاب كعوامل مساعدة لمضادات الذهان	NSAIDs , N-acetylcysteine , oestrogens , Minocycline omega-3 fatty acids , Aspirin	مجموعة غير متجانسة من العوامل الطبية مع الخصائص الالتهابية لها تمت معاملتها كعوامل مساعدة. ممكن الفوائد السلبية والمعرفية الأعراض ولكن أحجام العينات لها كانت صغيرة	ضعيفة جدا ±
مستقبلات NMDA المعدلات كإضافات	Memantine , glycine , D-serine و sarcosine	نادرا ما تستخدم في الممارسة السريرية. قد يكون لها بعض الفوائد في الأعراض السلبية	ضعيفة جدا ±
العلاجات الفيزيائية	ECT، rTMS، tDCS، DBS	أفضل دليل على العلاج بالصدمات الكهربائية كعامل مساعد إلى clozapine. البعض الآخر لا يزال إلى حد كبير التجريبية	متواضع ++
مضادات الاكتئاب مساعدة	Mirtazapine , vortioxetine , SSRIs	تشير البيانات المحدودة المتاحة إلى فوائد صغيرة في السلبية والأعراض المعرفية	ضعيف +
أدوية مضادة للتشنج مساعدة	topiramate , Lamotrigine , sodium valproate , carbamazepine	البيانات التي يصعب تفسيرها بما في ذلك كلوزابين وغير كلوزابين مضادات الذهان. فوائد متواضعة في أفضل حال	ضعيف +
علاجات نفسية	CBT	نتائج متضاربة وآثار صغيرة	ضعيفة جدا ±

المراجع

1. Yoshimura B, et al. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res* 2017; **250**:65–70.
2. Howes OD, et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *BrJPsychiatry* 2012; **201**:481–485.
3. Molins C, et al. Response to antipsychotic drugs in treatment-resistant schizophrenia: conclusions based on systematic review. *Schizophr Res* 2016; **178**:64–67.
4. Samara MT, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:199–210.
5. Galling B, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017; **16**:77–89.
6. Luykx JJ, et al. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *Br J Psychiatry* 2020; **217**:498–505.
7. Bugarski-Kirola D, et al. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre studies in the SearchLyte clinical trial programme. *Lancet Psychiatry* 2016; **3**:1115–1128.
8. Garay RP, et al. Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia. *Exp Opin Invest Drugs* 2016; **25**:159–170.
9. Akhondzadeh S, et al. Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as add-on therapy for schizophrenia: a double blind, randomized and placebo controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; **29**:253–259.
10. Brunstein MG, et al. A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:213–219.
11. Buie LW, et al. Allopurinol as adjuvant therapy in poorly responsive or treatment refractory schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2006; **40**:2200–2204.
12. Dickerson FB, et al. A double-blind trial of adjunctive allopurinol for schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; **109**:66–69.
13. Kontaxakis VP, et al. Switching to amisulpride monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006; **21**:214–217.
14. Kane JM, et al. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:213–223.
15. Hsu WY, et al. Aripiprazole in treatment-refractory schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2009; **15**:221–226.
16. Crossman AM, et al. Tolerability of high-dose aripiprazole in treatment-refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**:1158–1159.
17. Smith EN, et al. Asenapine augmentation and treatment-resistant schizophrenia in the high-secure hospital setting. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; **4**:193–197.
18. Lerner V, et al. The retinoid X receptor agonist bexarotene relieves positive symptoms of schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:1224–1232.
19. Tachibana M, et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: a retrospective analysis. *Asian J Psychiatr* 2016; **24**:28–32.
20. Valmaggia LR, et al. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005; **186**:324–330.
21. Akhondzadeh S, et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; **90**:179–185.
22. Corripio I, et al. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: a pilot randomized cross-over clinical trial. *EBioMedicine* 2020; **51**:102568.
23. Lee BJ, et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil as an adjunct to haloperidol for treating cognitive impairments in patients with chronic schizophrenia. *J Psychopharmacology* 2007; **21**:421–427.
24. Keefe RSE, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2007; **33**:1217–1228.
25. Akhondzadeh S, et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone in chronic and stable schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; **32**:1810–1815.
26. Tsai GE, et al. D-alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; **59**:230–234.
27. Heresco-Levy U, et al. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; **57**:577–585.
28. Ermilov M, et al. A pilot double-blind comparison of d-serine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; **150**:604–605.
29. Zheng W, et al. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; **11**:e0156510.
30. Grover S, et al. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: a retrospective study. *Psychiatry Res* 2017; **249**:349–353.
31. Chanpattana W, et al. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: prediction of response and the nature of symptomatic improvement. *J Ect* 2010; **26**:289–298.

32. Ravanic DB, et al. Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009; **21**:179–186.
33. Kulkarni J, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry* 2015; **20**:695–702.
34. Meskanen K, et al. A randomized clinical trial of histamine 2 receptor antagonism in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:472–478.
35. Meltzer H, et al. W162 – lurasidone is an effective treatment for treatment resistant schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2015; **40 (Suppl 1)**:S546.
36. Meltzer HY, et al. Lurasidone improves psychopathology and cognition in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2020; **40**:240–249.
37. Lowe P, et al. When the drugs don't work: treatment-resistant schizophrenia, serotonin and serendipity. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; **8**:63–70.
38. Lieberman JA, et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; **34**:1322–1329.
39. De Lucena D, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:1416–1423.
40. Rezaei F, et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:336–342.
41. Levkovitz Y, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**:138–149.
42. Miyaoka T, et al. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2008; **31**:287–292.
43. Kelly DL, et al. Adjunctive minocycline in clozapine-treated schizophrenia patients with persistent symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:374–381.
44. Chaudhry IB, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012; **26**:1185–1193.
45. Joffe G, et al. Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2009; **108**:245–251.
46. Berk M, et al. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Human Psychopharmacology* 2009; **24**:233–238.
47. Delle CR, et al. Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; **15**:563–568.
48. Sepehrmanesh Z, et al. Therapeutic effect of adjunctive N-acetyl cysteine (NAC) on symptoms of chronic schizophrenia: a double-blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 82:289–296.
49. Bulut M, et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine in treatment resistant schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**:626–628.
50. Rossell SL, et al. N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. *BMC Psychiatry* 2016; **16**:320.
51. Breier A, et al. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; **45**:403–411.
52. Conley RR, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; **155**:914–920.
53. Sanders RD, et al. An open trial of olanzapine in patients with treatment-refractory psychoses. *J Clin Psychopharmacol* 1999; **19**:62–66.
54. Taylor D, et al. Olanzapine in practice: a prospective naturalistic study. *Psychiatric Bull* 1999; **23**:178–180.
55. Bitter I, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28**:173–180.
56. Tollefson GD, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001; **49**:52–63.
57. Sheitman BB, et al. High-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; **154**:1626.
58. Fanous A, et al. Schizophrenia and schizoaffective disorder treated with high doses of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1999; **19**:275–276.
59. Dursun SM, et al. Olanzapine for patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *Can J Psychiatry* 1999; **44**:701–704.
60. Conley RR, et al. The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:668–671.
61. Kumra S, et al. Clozapine and 'high-dose' olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008; **63**:524–529.
62. Kumra S, et al. Clozapine versus 'high-dose' olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; **18**:307–316.
63. Meltzer HY, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:274–285.
64. Bronson BD, et al. Adverse effects of high-dose olanzapine in treatment-refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:382–384.

65. Kelly DL, et al. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2003; **15**:181–186.
66. Zink M, et al. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004; **19**:56–58.
67. Duggal HS. Aripirazole-olanzapine combination for treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004; **49**:151.
68. Heresco-Levy U, et al. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; **55**:165–171.
69. Dursun SM, et al. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharm* 2001; **15**:297–301.
70. Suzuki T, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Human Psychopharmacology* 2008; **23**:455–463.
71. Kotler M, et al. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; **19**:23–26.
72. Mellor JE, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenic patients. *Human Psychopharmacology* 1996; **11**:39–46.
73. Puri BK, et al. Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. *Arch Gen Psychiatry* 1998; **55**:188–189.
74. Zheng W, et al. Adjunctive ondansetron for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2019; **113**:27–33.
75. Martínez-Andrés JA, et al. Switching from clozapine to paliperidone palmitate-3-monthly improved obesity, hyperglycemia and dyslipidemia lowering antipsychotic dose equivalents in a treatment-resistant schizophrenia cohort. *Int Clin Psychopharmacol* 2020; **35**:163–169.
76. Nasrallah HA, et al. Successful treatment of clozapine-nonresponsive refractory hallucinations and delusions with pimavanserin, a serotonin 5HT-2A receptor inverse agonist. *Schizophr Res* 2019; **208**:217–220.
77. Salimi S, et al. A placebo controlled study of the propentofylline added to risperidone in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; **32**:726–732.
78. Reznik I, et al. Long-term efficacy and safety of quetiapine in treatment-refractory schizophrenia: a case report. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; **4**:77–80.
79. De Nayer A, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003; **7**:59–66.
80. Larmo I, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from haloperidol, olanzapine or risperidone. *Human Psychopharmacology* 2005; **20**:573–581.
81. Boggs DL, et al. Quetiapine at high doses for the treatment of refractory schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; **101**:347–348.
82. Lindenmayer JP, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, fixed-dose, clinical trial of quetiapine at 600 versus 1200 mg/d for patients with treatment-resistant schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:160–168.
83. Quintero J, et al. The effectiveness of the combination therapy of amisulpride and quetiapine for managing treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic study. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:240–242.
84. Aziz MA, et al. Remission of positive and negative symptoms in refractory schizophrenia with a combination of haloperidol and quetiapine: two case studies. *J Psychiatr Pract* 2006; **12**:332–336.
85. Tharoor H, et al. Raloxifene trial in postmenopausal woman with treatment-resistant schizophrenia. *Arch Women's Mental Health* 2015; **18**:741–742.
86. Usall J, et al. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a 24-week double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Schizophr Bull* 2016; **42**:309–317.
87. Usall J, et al. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:1552–1557.
88. Weiser M, et al. Raloxifene plus antipsychotics versus placebo plus antipsychotics in severely ill decompensated postmenopausal women with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:e758–e765.
89. Kulkarni J, et al. Effect of adjunctive raloxifene therapy on severity of refractory schizophrenia in women: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:947–954.
90. Farokhnia M, et al. A double-blind, placebo controlled, randomized trial of riluzole as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2014; **231**:533–542.
91. Breier AF, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999; **156**:294–298.
92. Bondolfi G, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry* 1998; **155**:499–504.
93. Conley RR, et al. Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2005; **28**:163–168.
94. Lerner V, et al. Combination of 'atypical' antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28**:89–98.
95. Meltzer HY, et al. A six month randomized controlled trial of long acting injectable risperidone 50 and 100mg in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; **154**:14–22.
96. Akhondzadeh S, et al. Effect of ritanserin, a 5HT2A/2C antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; **32**:1879–1883.

97. Lane HY, et al. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**:1196–1204.
98. Tsai G, et al. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; **55**:452–456.
99. Kane JM, et al. A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:194–204.
100. Nielsen J, et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:173–178.
101. Tiihonen J, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:1012–1015.
102. Franck N, et al. Left temporoparietal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant schizophrenia with verbal hallucinations. *Psychiatry Res* 2003; **120**:107–109.
103. Fitzgerald PB, et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; **25**:358–362.
104. Tuppurainen H, et al. Repetitive navigated αTMS in treatment-resistant schizophrenia. *Brain Stimulation* 2017; **10**:397–398.
105. Khosravi M. Ursodeoxycholic acid augmentation in treatment-refractory schizophrenia: a case report. *J Med Case Rep* 2020; **14**:137.
106. Basan A, et al. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004; **70**:33–37.
107. Miyaoka T, et al. Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; **2015**:201592.
108. Lin CC, et al. Switching from clozapine to zotepine in patients with schizophrenia: a 12-week prospective, randomized, rater blind, and parallel study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:211–214.
109. Sacchetti E, et al. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res* 2009; **110**:80–89.
110. Loebel AD, et al. Ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: a 52-week, open-label continuation study. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1333–1338.
111. Kane JM, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; **21**:21–28.
112. Goff DC, et al. High-dose oral ziprasidone versus conventional dosing in schizophrenia patients with residual symptoms: the ZEBRAS study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:485–490.

إعادة إعطاء كلوزابين بعد انقطاع العلاج

يجب نصح المرضى الموصوفين clozapine بالاتصال بواصفهم إذا توقفوا عن تناول الدواء. ويرجع ذلك جزئيا إلى أنه إذا توقف علاج clozapine فجأة، فهناك حاجة إلى مراقبة أعراض الارتداد الكوليني، مثل الغثيان والقيء والإسهال والتعرق والصداع [1,2] فضلا عن احتمال ظهور خلل التوتر العضلي وخلل الحركة وأعراض الجموح. [3-6] علاوة على ذلك، إذا تم تفويت علاج clozapine لأكثر من 48 ساعة، يلزم إعادة المعايرة بالتحليل الحجمي من جرعة 12.5 ملغ. [7,8]

اعتمادا على التحمل، قد يكون من الممكن إعادة معايرة الجرعة إلى المستوى العلاجي بسرعة أكبر مما هو موصى به للعلاج الأولي. في حين أن هناك بعض الاحتمالات التي تشير إلى أن المعايرات الأسرع قد تكون آمنة لدى المرضى الذين يتعاملون مع clozapine[2] وأولئك الذين يعيدون تشغيله،[3] إلا أن هناك خطرا يتمثل في أن جداول المعايرة السريعة جدا ستؤدي إلى التوقف غير الضروري عن تناول الدواء بسبب الآثار الجانبية. ستكون معايرة الجرعة الأكثر حذرا مناسبة لبعض المرضى، مثل كبار السن، والأشخاص المصابين بمرض باركنسون، والمرضى الخارجيين الذين يبدؤون كلوزابين غير متأكدين من الفوائد المحتملة للدواء. [9,10]

يجب أن تأخذ إعادة بدء استخدام clozapine بعد فجوات بأطوال مختلفة في الاعتبار الحاجة إلى استعادة النشاط المضاد للذهان باستخدام كلوزابين مع ضمان السلامة أثناء المعايرة. العنصر الأساسي هو المرونة: يعتمد جدول الجرعات الموصوف للمريض على كيفية تحمل الجرعات السابقة. تتوفر أمثلة على جداول المعايرة بالتحليل الحجمي البطيئة والسريعة وفائقة السرعة،[8] ولكن من الأفضل تخصيص المعايرة بالتحليل الحجمي وفقا لتحمل المريض. بشكل عام، هذا يعني البدء ب 12.5 مجم وزيادة الجرعة إلى 25 مجم للجرعة التالية إذا كانت الجرعة الأولية لا تسبب أي مشاكل ضارة، على سبيل المثال، التخدير أو معدل ضربات القلب أو ضغط الدم. إذا كانت جرعة 25mg جيدة التحمل، فيمكن إعطاء 50mg للجرعة التالية، وهكذا. من المحتمل أن تسمح الجرعات مرتين يوميا بمعدل مثالي للمعايرة بالتحليل الحجمي، لكن بعض المراكز تستخدم ثلاث مرات يوميا من الجرعات. آثار التراكم هي أكثر احتمالا مع الجدول الأخير. في حالة عدم تحمل جرعة معينة في جدول المعايرة، يجب عادة تأخير الجرعة التالية وعدم زيادتها (ربما تقليلها).

عادة ما يكون من الأفضل وصف سلسلة من الجرعات "الإحصائية" المفردة واحدة تلو الأخرى بدلا من كتابة جدول زمني كامل للجرعات التي قد يتعين تغييرها بعد ذلك.

المراجع

1. Shiovitz TM, et al. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull* 1996; **22**:591–595.
2. Galova A, et al. A case report of cholinergic rebound syndrome following abrupt low-dose clozapine discontinuation in a patient with type I bipolar affective disorder. *BMC Psychiatry* 2019; **19**:73.
3. Ahmed S, et al. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998; **59**:472–477.
4. Shrivastava M, et al. Relapse of tardive dyskinesia due to reduction in clozapine dose. *Indian J Pharmacol* 2009; **41**:201–202.
5. Boazak M, et al. Catatonia due to clozapine withdrawal: a case report and literature review. *Psychosomatics* 2019; **60**:421–427.
6. Lander M, et al. Review of withdrawal catatonia: what does this reveal about clozapine? *Trans Psychiatry* 2018; **8**:139.
7. Mylan Products Ltd. Clozaril 25mg and 100mg tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32564.
8. Rubio JM, et al. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2020; **141**:178–189.
9. Gee SH, et al. Patient attitudes to clozapine initiation. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; **32**:337–342.
10. Schulte PF, et al. Comment on 'effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia'. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**:69–70.

المبادئ التوجيهية لبدء كلوزابين للمرضى المقيمين في المجتمع

موانع الاستعمال لبدء المجتمع المحلي

- تاريخ من النوبات، أمراض القلب الخطيرة، مرض السكري غير المستقر، العلوص الشللي، خلل التنسج الدموي، المتلازمة الخبيثة للذهان أو أي اضطراب آخر يزيد من خطر الآثار الجانبية الخطيرة (البدء مع إغلاق المراقبة في المستشفى قد لا تزال ممكنة)
- الآثار الجانبية الشديدة السابقة على معايرة كلوزابين أو مضادات الذهان الأخرى
- نمط حياة غير موثوق به أو فوضوي قد يؤثر على الالتزام بالدواء أو نظام المراقبة
- تعاطي الكحول أو المخدرات الأخرى بشكل كبير من المحتمل أن يزيد من خطر الآثار الجانبية (مثل الكوكائين)

الملاءمة لبدء المجتمع (يجب أن تكون جميع الإجابات نعم):

- هل من المحتمل أن يلتزم المريض بالأدوية الفموية ومتطلبات المراقبة؟
- هل فهم المريض الحاجة إلى المراقبة البدنية المنتظمة واختبارات الدم؟
- هل فهم المريض الآثار الجانبية المحتملة وماذا يفعل حيالها (خاصة الآثار النادرة ولكنها خطيرة)؟
- هل يمكن الاتصال بالمريض بسهولة (على سبيل المثال في حالة وجود نتيجة تحتاج إلى متابعة)؟
- هل من الممكن رؤية المريض كل يوم خلال مرحلة المعايرة المبكرة ؟
- هل يستطيع المريض جمع الدواء كل أسبوع أو يمكن توصيل الدواء إلى منزله؟
- هل من المحتمل أن يكون المريض قادرا على طلب المساعدة خارج ساعات العمل إذا كان يعاني من آثار جانبية خطيرة محتملة (مثل مؤشرات التهاب عضلة القلب أو العدوى مثل الحمى والشعور بالضيق وألم الصدر)؟

العمل الأول:

لفحص عوامل الخطر وتوفير خط أساس:

- الفحص البدني، FBC (انظر أدناه)، LFTs، اليوريا والشوارد (U &Es)، الدهون، الجلوكوز / HbA1c. ضع في اعتبارك التروبونين، البروتين التفاعلي (CRP) C، بيتا ناتريوتريك بيب تايد، معدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR) (كخط أساس لمزيد من الاختبارات)
- تخطيط كهربية القلب - خاصة للكشف عن أدلة على MI السابق أو شذوذ البطين
- مخطط صدى القلب إذا أشير إليه سريريا

مراقبة الدم الإلزامي وتسجيله

- التسجيل في خدمة المراقبة ذات الصلة.
- قم بإجراء اختبارات الدم الأساسية (عدد الخلايا البيضاء (WCC) والعد التفاضلي) قبل بدء كلوزابين.
- يستمر اختبار الدم الإضافي أسبوعيا لأول 18 أسبوعا ثم كل أسبوعين للفترة المتبقية من العام. بعد ذلك، عادة ما يتم مراقبة الدم شهريا.
- إبلاغ الطبيب العام للمريض.

الجرعات

يتطلب البدء باستخدام clozapine في المجتمع جدول معايرة بطيء ومرن. يجب إيقاف مضادات الذهان السابقة ببطء أثناء مرحلة المعايرة (يمكن عادةً إيقاف المستودعات عند بداية المعايرة). يمكن أن يسبب clozapine انخفاضاً ملحوظاً في ضغط الدم الوضعي. تهدف المراقبة الأولية جزئياً إلى اكتشاف ذلك وإدارته.

هناك طريقتان أساسيتان لبدء clozapine في المجتمع. الأول هو إعطاء الجرعة الأولى في الصباح في العيادة ثم مراقبة المريض لمدة ثلاث ساعات على الأقل. إذا تم تحمل الجرعة جيداً، يسُمح للمريض بالعودة إلى المنزل مع الجرعة التي يجب تناولها قبل الذهاب إلى السرير. تم توضيح جدول الجرعات هذا في الجدول 1.38. يعد هذا جدولاً حذراً للغاية: فمعظم المرضى سيتحملون المعايرة بشكل أسرع. تتضمن الطريقة الثانية إعطاء المريض الجرعة الأولى التي يجب تناولها مباشرة قبل النوم، وبالتالي تجنب الحاجة إلى المراقبة الجسدية الدقيقة بعد تناول الدواء مباشرة. الجرعات اللاحقة والمراقبة هي كما في الطريقة الأولى. يجب أن تتم جميع المبادرات في وقت مبكر من الأسبوع (يوم الاثنين على سبيل المثال) حتى يتم ضمان التوظيف الكافي والمراقبة.

الجدول 1.38 نظام المعايرة المقترح لبدء استخدام clozapine في المجتمع المحلي (لاحظ أنه يمكن إجراء معايرات أسرع بكثير لدى العديد من المرضى حيثما يسمح التحمل بذلك)

اليوم	يوم الأسبوع	جرعة الصباح (ملغ)	جرعة المساء (ملغ)	المراقبة	النسبة المئوية لجرعة مضادات الذهان السابقة
1	الاثنين	6.25	6.25	A	100
2	الثلاثاء	6.25	6.25	A	
3	الأربعاء	6.25	6.25	A	
4	الخميس	6.25	12.5	A,B,FBC	
5	الجمعة	12.5	12.5	A تحقق من النتائج من اليوم 4 تذكير المريض بالترتيبات خارج ساعات العمل لعطلة نهاية الأسبوع	
6	السبت	12.5	12.5	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	
7	الأحد	12.5	12.5	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	
8	الاثنين	12.5	25	A	*75
9	الثلاثاء	12.5	25	A	
10	الأربعاء	25	25	A	
11	الخميس	25	37.5	A,B,FBC	
12	الجمعة	25	37.5	A تحقق من النتائج من اليوم 1 تذكير المريض بالترتيبات خارج ساعات العمل لعطلة نهاية الأسبوع	
13	السبت	25	37.5	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	

الجدول 1.38 (تابع)

اليوم	يوم الأسبوع	جرعة الصباح (ملغ)	جرعة المساء (ملغ)	المراقبة	النسبة المئوية لجرعة مضادات الذهان السابقة
14	الأحد	25	37.5	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	
15	الاثنين	37.5	37.5	A	*50
16	الثلاثاء	37.5	37.5	لا ينظر إليه إلا إذا كانت هناك مشاكل	
17	الأربعاء	37.5	50	A	
18	الخميس	37.5	50	لا ينظر إليه إلا إذا كانت هناك مشاكل	
19	الجمعة	50	50	A,B,FBC	
20	السبت	50	50	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	
21	الأحد	50	50	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	
22	الاثنين	50	75	A	*25
23	الثلاثاء	50	75	لا ينظر إليه إلا إذا كانت هناك مشاكل	
24	الأربعاء	75	75	A	
25	الخميس	75	75	لا ينظر إليه إلا إذا كانت هناك مشاكل	
26	الجمعة	75	100	A,B,FBC	
27	السبت	75	100	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	
28	الأحد	75	100	لا توجد مراقبة روتينية ما لم يذكر سريريا	

يجب أن تكون الزيادات الإضافية 25-50 ملغ / يوم (بشكل عام 25 ملغ / يوم) حتى يتم الوصول إلى الجرعة المستهدفة (استخدام مستويات البلازما).

احذر الزيادة المفاجئة في مستويات البلازما بسبب تشبع عملية التمثيل الغذائي للمرور الأول (راقب الزيادة في التخدير/الآثار الجانبية الأخرى).

ملاحظة:

أ- يجب أن تؤخذ درجة الحرارة النبض، BP الوضعي، قبل الجرعة، ومن الناحية المثالية، بين 30 دقيقة و6 ساعات بعد الجرعة. الاستفسار عن الآثار الجانبية.

ب- الحالة العقلية والوزن ومراجعة الآثار الجانبية وإدارتها بفعالية (مثل المشورة السلوكية أو المعايرة البطيئة ل Clozapine أو تقليل جرعة مضادات الذهان الأخرى، بدء العلاجات المساعدة - انظر القسم الخاص ب clozapine الآثار الجانبية). النظر في التروبونين، CRP، الببتيد بيتا ناتريوتريك.

* قد تحتاج إلى تعديل اعتمادا على الآثار الجانبية والحالة العقلية

الآثار الضارة:

التخدير وفرط اللعاب وانخفاض ضغط الدم شائعة في بداية العلاج. يمكن عادة إدارة هذه الآثار (انظر القسم الخاص بالآثار الضارة الشائعة) ولكنها تتطلب اهتماما خاصا في معايرة المجتمع. ضع في اعتبارك التقييم المنهجي المنتظم للآثار الجانبية باستخدام مقياس معترف به مثل مقياس غلاسكو للآثار الجانبية المضادة للذهان للكلوزابين GASS-C

يجب على مقدم الرعاية الرسمي (عادة الممرضة النفسية المجتمعية) إبلاغ الواصف إذا:

- **ترتفع درجة الحرارة فوق 38 درجة مئوية** (هذا شائع جدا وليس سببا وجيها، بمفرده، لوقف كلوزابين)
- **النبض > 100 نبضة في الدقيقة** (شائع أيضاً وليس في حد ذاته سبباً للتوقف، ولكن قد يكون مرتبطا أحيانا بالتهاب عضلة القلب)
- **ضغط الدم الوضعي <30mmHg**
- **من الواضح أن المريض مفرط في التخدير**
- **أي علامات للإمساك**
- **أعراض تشبه أعراض الأنفلونزا (الشعور بالضيق، التعب، إلخ)**
- **ألم في الصدر، ضيق في التنفس، تسرع النفس**
- **أي تأثير سلبي آخر لا يطاق**
- **التغيرات في عادة التدخين**

يجب على الطبيب رؤية المريض مرة واحدة على الأقل في الأسبوع خلال الشهر الأول لتقييم الحالة العقلية والبدنية

المراقبة الإضافية الموصى بها

الأساس	1 شهر	3 أشهر	4-6 أشهر	12 أشهر
الوزن / مؤشر كتلة الجسم / الخصر	الوزن / مؤشر كتلة الجسم / الخصر	الوزن / مؤشر كتلة الجسم / الخصر	الوزن / مؤشر كتلة الجسم / الخصر	الوزن / مؤشر كتلة الجسم / الخصر
السكر في البلازما والدهون	السكر في البلازما والدهون		السكر في البلازما والدهون	السكر في البلازما والدهون
اختبارات وظائف الكبد (LFTs)			LFTs	

ضع في اعتبارك مراقبة تروبونين البلازما وببتيد بيتا ناتريوتريك والبروتين التفاعلي سي أسبوعيا في الأسابيع الستة الأولى من العلاج، خاصة عندما يكون هناك أي اشتباه في التهاب عضلة القلب (انظر القسم الخاص بالتهاب عضلة القلب).

التحول من مضادات الذهان الأخرى

- يعتمد نظام التبديل إلى حد كبير على الحالة العقلية للمريض
- ضع في اعتبارك الآثار الجانبية المضافة المحتملة لمضادات الذهان (مثل انخفاض ضغط الدم والتخدير والتأثير على فترة QTc)
- ضع في اعتبارك التفاعلات الدوائية (على سبيل المثال، قد تزيد بعض مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية من مستويات كلوزابين)
- يجب إيقاف جميع المستودعات والسيرتيندول والبيموزيد والزيبراسيدون قبل بدء إعطاء كلوزابين
- يمكن استخدام مضادات الذهان الأخرى والكلوزابين بدرجات متفاوتة من الحذر.
- تكون مراقبة تخطيط القلب حكيمة عندما يتم وصف كلوزابين مع أدوية أخرى معروفة بتأثيرها على فترة QT

الآثار الضارة القلبية الخطيرة

يجب مراقبة المرضى عن كثب لعلامات أو أعراض التهاب عضلة القلب، خاصة خلال الأشهر 2 الأولى وينصح بإبلاغ الموظفين إذا واجهوا هذه، والسعي للمراجعة خارج ساعات العمل إذا لزم الأمر. وتشمل هذه عدم انتظام دقات القلب المستمر (على الرغم من أنه حميد بشكل شائع)، والخفقان، وضيق التنفس، والحمى، وعدم انتظام ضربات القلب، والأعراض التي تحاكي احتشاء عضلة القلب، وألم الصدر وغيرها من الأعراض غير المبررة لفشل القلب. انظر القسم الخاص بالكلوزابين: الآثار الضارة الخطيرة للدم والقلب والأوعية الدموية في هذا الفصل.

الآثار الضارة للكلوزابين

الكلوزابين: الآثار الضارة الشائعة

التأثير السلبي	مدة التأثير	الفعل
التسكين	الأشهر القليلة الأولى. قد تستمر، ولكن عادة ما يختفي إلى حد ما.	إعطاء جرعة أصغر في الصباح. أعط جرعة المساء في وقت مبكر إذا كان الاستيقاظ في الصباح مزعجا. قلل الجرعة إن أمكن. تقارير حالة (Case reports) عن الاستخدام الناجح للمنشطات النفسية (methylphenidate [1]) و betahistine [2] لكن هناك نقص في البيانات طويلة الأجل. لا يبدو أن Modafinil فعال[3]
فرط اللعاب	الأشهر القليلة الأولى. عادة ما يستمر، ولكن في بعض الأحيان يزول. في كثير من الأحيان مزعجة جدا في الليل	إعطاء hyoscine 300mcg تمتص وابتلع ما يصل إلى ثلاث مرات في اليوم. العديد من الخيارات الأخرى - انظر القسم الخاص بفرط اللعاب. لاحظ أن مضادات الكولين تزيد من سوء الإمساك والإدراك
الإمساك	أول 4 أشهر هي أعلى مخاطر.[4] عادة ما يستمر وبالتالي يتطلب مراقبة / علاج مستمر	تقديم المشورة للمرضى من المخاطر قبل البدء، والفحص بانتظام، وضمان الألياف الكافية والسوائل وممارسة الرياضة. المسهلات المنشطة (سينا) هي علاجات الخط الأول، إضافة المطريات (docusate) و / أو التناضح (macrogols) إذا لزم الأمر.[5] يجب عادة تجنب الملينات السائبة لأن السبب الأساسي هو نقص الحركة في المعدة. توقف عن تناول الأدوية الأخرى التي قد تساهم في ذلك وقلل جرعة clozapine إن أمكن. العلاج الفعال أو الوقاية من الإمساك أمر ضروري كما قد يؤدي إلى الموت.[9-4,6] انظر قسم الإمساك الناجم عن clozapine
انخفاض ضغط الدم	أول 4 أسابيع	ينصح المريض بأخذ بعض الوقت عند الوقوف. تقليل الجرعة أو إبطاء معدل الزيادة. زيادة كمية السوائل إلى 2 لتر يوميا.[10] إذا كانت شديدة، فكر في moclobemide و Bovril،[11] fludrocortisone، desmopressinأو روابط البطن.[10] على المدى الطويل، قد تؤدي زيادة الوزن إلى ارتفاع ضغط الدم
ارتفاع ضغط الدم[12]	أول 4 أسابيع، وأحيانا أطول	مراقبة عن كثب وزيادة الجرعة ببطء كما هو ضروري. العلاج الخافض للضغط ضروري في بعض الأحيان [13]
تسرع دقات القلب	أول 4 أسابيع، ولكن في بعض الأحيان يستمر	شائع جدا في المراحل المبكرة من العلاج ولكنه عادة ما يكون حميدا. قد يكون مرتبطا بالجرعة.[14] عدم انتظام دقات القلب، إذا استمر في الراحة ويرتبط بالحمى أو انخفاض ضغط الدم أو ألم في الصدر، قد يشير إلى التهاب عضلة القلب[15,16] (انظر القسم الخاص بالآثار الجانبية للقلب والأوعية الدموية). ينصح بالإحالة إلى طبيب القلب. يجب إيقاف Clozapine إذا حدث عدم انتظام دقات القلب في سياق ألم في الصدر أو قصور القلب. يمكن علاج تسرع القلب الجيبي الحميد باستخدام bisoprolol [17] أو atenolol،[18] على الرغم من أن قاعدة الأدلة ضعيفة.[19,20] يمكن استخدام Ivabradine في حالة انخفاض ضغط الدم أو موانع الاستعمال تحد من استخدام حاصرات بيتا.[21] لاحظ أن عدم انتظام دقات القلب لفترات طويلة يمكن أن يعجل نفسه اعتلال عضلة القلب[22] أو عواقب القلب والأوعية الدموية الأخرى [10]

(يتبع)

التأثير السلبي	مدة التأثير	الفعل
زيادة الوزن	عادة خلال السنة الأولى من العلاج، ولكن قد تستمر	المشورة الغذائية ضرورية. قد تكون النصيحة أكثر فعالية إذا أعطيت قبل حدوث زيادة الوزن. زيادة الوزن شائعة وغالبا ما تكون عميقة (4.5 كجم في الأسابيع ال 10 الأولى [23]). العديد من العلاجات متاح - انظر القسم الخاص بعلاج زيادة الوزن
حمى[24]	أول 4 أسابيع	Clozapine يحفز الاستجابة الالتهابية (زيادة البروتين التفاعلي C، إنترلوكين -6[25] والحمضات).[27-25] إعطاء paracetamol ولكن تحقق من FBC لقلة العدلات. تقليل معدل معايرة الجرعة.[28] لا ترتبط هذه الحمى عادة بخلل التنسج الدموي [29] ولكن احذر من التهاب عضلة القلب وNMS والالتهاب الرئوي وأنواع أخرى نادرة من تلف الأعضاء الالتهابية (انظر القسم الخاص بالآثار الجانبية غير الشائعة)
نوبات الصرع[30]	قد تحدث في أي وقت[31]	المتعلقة بالجرعة ومستوى البلازما والتصعيد السريع للجرعة.[32] ضع في اعتبارك الأدوية الوقائية topiramate , lamotrigine , gabapentin أو valproate* إذا كنت تتناول جرعة عالية (≥500 ملغ/يوم) أو بمستوى بلازما مرتفع (≥500 ميكروغرام/لتر). يقترح البعض أن خطر حدوث نوبات أقل من 1300 ميكروغرام / لتر (حوالي 1 من كل 20 شخصا) لا يكفي لدعم الوقاية الأولية.[33] بعد النوبة: حجب clozapine ليوم واحد. إعادة التشغيل بنصف الجرعة السابقة؛ إعطاء الأدوية المضادة للتشنج **. تشوهات مخطط كهربية الدماغ شائعة في أولئك الذين يتناولون clozapine[34,35]
غثيان	أول 6 أسابيع	قد يعطي مضاد للقيئ. تجنب prochlorperazine وmetoclopramide في حالة EPS سابقة. تجنب domperidone إذا كانت هناك مخاطر قلبية كامنة أو إطالة فترة QTc. يعد Ondansetron خيارا جيدا، ولكنه قد يؤدي إلى تفاقم الإمساك. حالة واحدة من الغثيان والقيء هي الأعراض الوحيدة التي تظهر على التهاب عضلة القلب[36]
سلس البول الليلي	قد تحدث في أي وقت	حاول تقليل الجرعة أو التلاعب بجدول الجرعة لتجنب فترات التخدير العميق. تجنب السوائل قبل النوم. النظر في الجدول الزمني للذهاب للمرحاض ليلا. قد يزول تلقائيا،[37] ولكنه قد يستمر لأشهر أو سنوات.[38] يبدو أنه يؤثر على 1 من كل 5 أشخاص يستخدمون clozapine.[39] في الحالات الشديدة، عادة ما يكون رذاذ الأنف desmopressin (10-20 mcq) (nocte فعالا[40] ولكنه لا يخلو من المخاطر: قد ينتج عن ذلك نقص صوديوم الدم.[41] قد تكون العوامل المضادة للكولين فعالة [42] ولكن الدعم لهذا النهج ضعيف وقد يزداد الإمساك والتخدير سوءا. تم استخدام Ephedrine،[43] pseudoephedrine[44] و aripiprazole[45،46]

(يتبع)

التأثير السلبي	مدة التأثير	الفعل
الجزر المعدي المريئي [47,48]	في أي وقت	غالبا ما توصف مثبطات مضخة البروتون ولكن بعضها محفزات CYP1A2 ، وربما تزيد من خطر قلة العدلات وندرة المحببات.[49,50] أسباب ارتباط GORD غير واضحة – clozapine هو مضاد H_2 [51]
الرمع العضلي [32، 52–54]	أثناء معايرة الجرعة أو زيادات مستوى البلازما	قد يسبق نوبة الصرع التوتري الرمعي الكامل. تقليل الجرعة. قد تساعد مضادات الصرع، وسوف تقلل من احتمال التقدم إلى النوبات. Valproate هو الخيار الأول، lamotrigine قد يؤدي إلى تفاقم بعض أنواع الرمع العضلي
ذات الرئة [55-62]	عادة في وقت مبكر من العلاج، ولكن قد يكون في أي وقت	قد ينتج عن شفط اللعاب (قد يكون هذا هو السبب في أن الالتهاب الرئوي يبدو أحيانا مرتبطا بالجرعة[63,64]) ، ونادرا جدا من الإمساك.[65] الالتهاب الرئوي هو سبب شائع للوفاة لدى الأشخاص الذين يتناولون clozapine.[56] قد تكون العدوى بشكل عام أكثر شيوعا في تلك التي تتناول clozapine [66] كما يزداد استخدام المضادات الحيوية.[67] لاحظ أن التهابات الجهاز التنفسي قد تؤدي إلى ارتفاع مستويات clozapine .[68-71] (ربما قطعة أثرية: يتوقف التدخين عادة أثناء العدوى ولكن قد يكون بسبب الالتهاب الذي يسبب انخفاضا في نشاط CYP1A2 [72,73]). غالبا ما يستمر clozapine بنجاح بعد حل الالتهاب الرئوي، ولكن قد يكون التكرار أكثر احتمالا [74-76]

* الجرعة المعتادة هي 1000-2000 ملغ / يوم. قد تكون مستويات البلازما مفيدة كدليل تقريبي للجرعات - تهدف إلى 50-100 مجم / لتر. قد يساعد استخدام المستحضر المعدل الإطلاق (Epilim Chrono) على الامتثال: يمكن إعطاؤه مرة واحدة يوميا ويمكن تحمله بشكل أفضل.

** استخدم valproate إذا كان الفصام العاطفي؛ lamotrigine إذا كانت أنثى في سن الإنجاب، أو استجابة ضعيفة ل clozapine أو استمرار الأعراض السلبية؛ topiramate إذا كان فقدان الوزن مطلوبا (ولكن احذر من الآثار الضارة المعرفية)؛ جابابنتين إذا كانت الأدوية المضادة للتشنج الأخرى سيئة التحمل.[32]

المراجع

1. Sarfati D, et al. Methylphenidate as treatment for clozapine-induced sedation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2018: [Epub ahead of print].
2. Poyurovsky M, et al. Beneficial effect of betahistine, a structural analog of histamine, in clozapine-related sedation. *Clin Neuropharmacol* 2019; **42**:145.
3. Freudenreich O, et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:1674–1680.
4. Palmer SE, et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:759–768.
5. Taylor D, et al. *The Maudsley Practice Guidelines for Physical Health Conditions in Psychiatry*. United Kingdom Wiley – Blackwell; 2020.
6. Townsend G, et al. Case report: rapidly fatal bowel ischaemia on clozapine treatment. *BMC Psychiatry* 2006; **6**:43.
7. Rege S, et al. Life-threatening constipation associated with clozapine. *Aust Psychiatry* 2008; **16**:216–219.
8. Leung JS, et al. Rapidly fatal clozapine-induced intestinal obstruction without prior warning signs. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; **42**:1073–1074.
9. Flanagan RJ, et al. Gastrointestinal hypomotility: an under-recognised life-threatening adverse effect of clozapine. *Forensic Sci Int* 2011; **206**:e31–e36.
10. Ronaldson KJ. Cardiovascular disease in clozapine-treated patients: evidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2017; **31**:777–795.
11. Taylor D, et al. Clozapine-induced hypotension treated with moclobemide and Bovril. *Br J Psychiatry* 1995; **167**:409–410.
12. Gonsai NH, et al. Effects of dopamine receptor antagonist antipsychotic therapy on blood pressure. *J Clin Pharm Ther* 2017; **43**:1–7.
13. Henderson DC, et al. Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:686–689.

14. Nilsson BM, et al. Tachycardia in patients treated with clozapine versus antipsychotic long-acting injections. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; **32**:219–224.
15. Medicines CoSo. Clozapine and cardiac safety: updated advice for prescribers. *Curr Prob Pharmacovigilance* 2002; **28**:8.
16. Hagg S, et al. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; **21**:382–388.
17. Nilsson BM, et al. Persistent tachycardia in clozapine treated patients: a 24-hour ambulatory electrocardiogram study. *Schizophr Res* 2018; **199**:403–406.
18. Stryjer R, et al. Beta-adrenergic antagonists for the treatment of clozapine-induced sinus tachycardia: a retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 2009; **32**:290–292.
19. Lally J, et al. Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd011566.
20. Yuen JWY, et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. *Front Neurosci* 2018; **12**:203.
21. Lally J, et al. Ivabradine, a novel treatment for clozapine-induced sinus tachycardia: a case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; **4**:117–122.
22. Shinbane JS, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**:709–715.
23. Allison D, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; **156**:1686–1696.
24. Verdoux H, et al. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: a narrative review. *Schizophr Res* 2019; **211**:1–9.
25. Hung YP, et al. Role of cytokine changes in clozapine-induced fever: a cohort prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017; **71**:395–402.
26. Kohen I, et al. Increases in C-reactive protein may predict recurrence of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother* 2009; **43**:143–146.
27. Kluge M, et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology* 2009; **34**:118–128.
28. Chung JP, et al. The incidence and characteristics of clozapine – induced fever in a local psychiatric unit in Hong Kong. *Can J Psychiatry* 2008; **53**:857–862.
29. Tham JC, et al. Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**:880–884.
30. Grover S, et al. Association of clozapine with seizures: a brief report involving 222 patients prescribed clozapine. *East Asian Arch Psychiatry* 2015; **25**:73–78.
31. Pacia SV, et al. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; **44**:2247–2249.
32. Varma S, et al. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; **1**:47–66.
33. Caetano D. Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry* 2014; **22**:78–83.
34. Centorrino F, et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:109–115.
35. Jackson A, et al. EEG changes in patients on antipsychotic therapy: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2019; **95**:1–9.
36. Van Der Horst MZ, et al. Isolated nausea and vomiting as the cardinal presenting symptoms of clozapine-induced myocarditis: a case report. *BMC Psychiatry* 2020; **20**:568.
37. Warner JP, et al. Clozapine and urinary incontinence. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; **9**:207–209.
38. Jeong SH, et al. A 2-year prospective follow-up study of lower urinary tract symptoms in patients treated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:618–624.
39. Harrison-Woolrych M, et al. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry* 2011; **199**:140–144.
40. Steingard S. Use of desmopressin to treat clozapine-induced nocturnal enuresis. *J Clin Psychiatry* 1994; **55**:315–316.
41. Sarma S, et al. Severe hyponatraemia associated with desmopressin nasal spray to treat clozapine-induced nocturnal enuresis. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; **39**:949.
42. Praharaj SK, et al. Amitriptyline for clozapine-induced nocturnal enuresis and sialorrhoea. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **63**:128–129.
43. Fuller MA, et al. Clozapine-induced urinary incontinence: incidence and treatment with ephedrine. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**:514–518.
44. Hanes A, et al. Pseudoephedrine for the treatment of clozapine-induced incontinence. *Innov Clin Neurosci* 2013; **10**:33–35.
45. Palaniappan P. Aripiprazole as a treatment option for clozapine-induced enuresis. *Indian J Pharmacol* 2015; **47**:574–575.
46. Lee MJ, et al. Use of aripiprazole in clozapine induced enuresis: report of two cases. *J Korean Med Sci* 2010; **25**:333–335.
47. Taylor D, et al. Use of antacid medication in patients receiving clozapine: a comparison with other second-generation antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:460–461.
48. Van Veggel M, et al. Clozapine and gastro-oesophageal reflux disease (GORD) – an investigation of temporal association. *Acta Psychiatr Scand* 2013; **127**:69–77.
49. Wicinski M, et al. Potential mechanisms of hematological adverse drug reactions in patients receiving clozapine in combination with proton pump inhibitors. *J Psychiatr Pract* 2017; **23**:114–120.
50. Shuman MD, et al. Exploring the potential effect of polypharmacy on the hematologic profiles of clozapine patients. *J Psychiatr Pract* 2014; **20**:50–58.
51. Humbert-Claude M, et al. Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment in vitro and in vivo. *Psychopharmacology* 2011; **220**:225–241.
52. Osborne IJ, et al. Clozapine-induced myoclonus: a case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; **5**:351–356.

53. Praharaj SK, et al. Clozapine-induced myoclonus: a case study and brief review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; **34**:242–243.
54. Sajatovic M, et al. Clozapine-induced myoclonus and generalized seizures. *Biol Psychiatry* 1996; **39**:367–370.
55. Hinkes R, et al. Aspiration pneumonia possibly secondary to clozapine-induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 1996; **16**:462–463.
56. Taylor DM, et al. Reasons for discontinuing clozapine: matched, case-control comparison with risperidone long-acting injection. *Br J Psychiatry* 2009; **194**:165–167.
57. Stoecker ZR, et al. Clozapine usage increases the incidence of pneumonia compared with risperidone and the general population: a retrospective comparison of clozapine, risperidone, and the general population in a single hospital over 25 months. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; **32**:155–160.
58. Kaplan J, et al. Clozapine-associated aspiration pneumonia: case series and review of the literature. *Psychosomatics* 2017; **58**:199–203.
59. Gurrera RJ, et al. Aspiration pneumonia: an underappreciated risk of clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:174–176.
60. Aldridge G, et al. Clozapine-induced pneumonitis. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; **47**:1215–1216.
61. Saenger RC, et al. Aspiration pneumonia due to clozapine-induced sialorrhea. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016; **9**:170–172.
62. Patel SS, et al. Physical complications in early clozapine treatment: a case report and implications for safe monitoring. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; **1**:25–29.
63. Trigoboff E, et al. Sialorrhea and aspiration pneumonia: a case study. *Innov Clin Neurosci* 2013; **10**:20–27.
64. Kuo CJ, et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *SchizophrBull* 2013; **39**:648–657.
65. Galappathie N, et al. Clozapine-associated pneumonia and respiratory arrest secondary to severe constipation. *MedSciLaw* 2014; **54**:105–109.
66. Landry P, et al. Increased use of antibiotics in clozapine-treated patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; **18**:297–298.
67. Nielsen J, et al. Increased use of antibiotics in patients treated with clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; **19**:483–486.
68. Raaska K, et al. Bacterial pneumonia can increase serum concentration of clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; **58**:321–322.
69. De Leon J, et al. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; **27**:1059–1063.
70. Ruan CJ, et al. Pneumonia can cause clozapine intoxication: a case report. *Psychosomatics* 2017; **58**:652–656.
71. Leung JG, et al. Necrotizing pneumonia in the setting of elevated clozapine levels. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:176–178.
72. De Leon J, et al. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom* 2020; **89**:200–214.
73. Clark SR, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res* 2018; **192**:50–56.
74. Hung GC, et al. Antipsychotic reexposure and recurrent pneumonia in schizophrenia: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**:60–66.
75. Galappathie N, et al. Clozapine re-trial in a patient with repeated life threatening pneumonias. *Acta Biomed* 2014; **85**:175–179.
76. Schmidinger S, et al. Pulmonary embolism and aspiration pneumonia after reexposure to clozapine: pulmonary adverse effects of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:385–387.

الكلوزابين: آثار ضارة غير شائعة أو غير عادية

التأثير السلبي	مدة التأثير	التعليق
ندرة المحببات/ قلة العدلات (متأخر) [1-4]	عادة أول 3 أشهر ولكن مايو تحدث في أي الوقت	تقارير عرضية عن خلل التنسج الدموي المرتبط ب clozapine حتى بعد 1 سنة من العلاج. قد ترتفع المخاطر لمدة تصل إلى 9اعوام.[5] من الممكن أن clozapine ليس العامل المسبب في بعض الحالات.[6,7] انظر القسم الخاص بالآثار الضارة الدموية
التهاب القولون / الجهاز الهضمي نخر[8-15]	عادة خلال الشهر الأول ولكن قد يكون أي الوقت[16]	مجموعة متزايدة من تقارير الحالات (case reports) . أي إسهال حاد أو مزمن يجب أن يدفع الإحالة المتخصصة لأن هناك خطرا كبيرا من موت. ربما يزيد استخدام مضادات الكولين من خطر الإصابة بالتهاب القولون ونخر[17]
الهذيان[18-20]	في أي وقت	تم الإبلاغ عن أنها شائعة إلى حد ما (8-10٪[18,21]) ولكن نادرا ما تشاهد في الممارسة إذا تمت معايرة الجرعة ببطء وتحديد مستوى البلازما تستخدم. يزيد التقدم في السن والاعتلال الطبي المشترك من خطر الإصابة هذيان. تأكد من معالجة الأسباب الشائعة للهذيان (انظر قسم عن الهذيان)
فرط الحمضات [22-24]	الأسابيع الأولى [25,26]	شائع بشكل معقول ولكن الأهمية غير واضحة. بعض الاقتراحات أن فرط الحمضات يتنبأ بقلة العدلات ولكن هذا أمر متنازع عليه. عادة حميدة ولكن التحقيق في علامات تلف الأعضاء الالتهابية [27] (التهاب عضلة القلب،[28] التهاب الكلية الخلالي،[26،29] مرض الرئة الخلالي، التهاب الكبد، التهاب البنكرياس[30]). قد تترافق مع التهاب القولون وما يتصل به الأعراض.[15,31] ستة تقارير حالة من متلازمة DRESS.[32] ناجح إعادة التحدي في غياب التهاب الأعضاء أمر ممكن.[33] مضادات الاكتئاب المصاحبة قد تزيد من خطر الإصابة [34,35]
صدمة حرارية [36,37]	في أي وقت	تم الإبلاغ عن حالتين، كلاهما حدث خلال موجة الحر. قد يكون مخطئ ل NMS (تم رفع CK في كلتا الحالتين)
الفشل الكبدي / خلل إنزيمي [38-44]	الأشهر القليلة الأولى	التغييرات الحميدة في LFTs شائعة (تصل إلى 50٪ من المرضى) ولكن يستحق المراقبة بسبب الخطر الصغير جدا للمداهم الفشل الكبدي.[45] قد يترافق الطفح الجلدي مع clozapine ذات الصلة التهاب الكبد.[46] انظر القسم الخاص بالقصور الكبدي
انخفاض حرارة الجسم[47]	في أي وقت	بعض تقارير الحالات (case reports) والأحداث في قواعد بيانات التيقظ الدوائي. يمكن أن تكون قاتلة
التهاب الكلية الخلالي [29، 48-56]	عادة أولا ثلاثة أسابيع، ربما تصل إلى ثلاثة أشهر[26,57]	عدد من التقارير التي تورط كلوزابين. بوساطة المناعة. مايو تحدث بعد جرعات قليلة فقط. تشمل الأعراض الحمى، عدم انتظام دقات القلب، الغثيان والقيء والإسهال والكرياتينين المرتفع والصعوبات البولية وفرط الحمضات. قد لا يكون الطفح الجلدي الكلاسيكي المرتبط بالتهاب الكلية الحاضر.[26] لا توجد حالات إعادة تحدي ناجحة[26]
مرض الرئة الخلالي	عادة ما تكون قليلة الأولى أشهر، ربما في وقت لاحق في العلاج	ستة تقارير حالة (case reports).[58] قد يكون سببها الشفط أو المناعة رد فعل. الأعراض غير محددة: ضيق في التنفس، حمى، السعال والتعب. كما تم الإبلاغ عن التهاب رئوي [59]
تأثيرات عينية	في أي وقت	تقرير عن حالة واحدة (case report) من تصبغ العين [60]، خمس حالات من وذمة الحجاج [61] الكلوزابين قد يسبب متلازمة العين الجافة [62]

(يتبع)

(استمرار لما سبق)

التأثير السلبي	مدة التأثير	التعليق
التهاب البنكرياس[63–70]	عادة الأسابيع الستة الأولى، وربما في وقت لاحق من العلاج[71]	عدة تقارير عن التهاب البنكرياس بدون أعراض وأعراض. تشمل الأعراض الحمى وآلام البطن والانتفاخ والغثيان والقيء وارتفاع CRP وارتفاع الليباز و / أو الأميلاز.Sodium valporate قد يزيد من المخاطر.[26] غالبية محاولات إعادة الطعن تفشل[66،72-74] ولكن تم الإبلاغ عن حالة واحدة ناجحة [75]
تورم الغدة الكفية [76–82]	عادة الأسابيع القليلة الأولى، ولكن قد تحدث في وقت لاحق[83]	عدة تقارير حالة (case reports) . آلية غير واضحة، ربما مناعية أو سماكة اللعاب مما يؤدي إلى ترسيب الكالسيوم. يمكن أن تكون متكررة. قد يزول تلقائيا.[84] قد يكون علاج فرط اللعاب مع terazosin بالاشتراك مع benzatropine مفيداً
التهاب التامور والانصباب التاموري [85-93]	في أي وقت	عدة تقارير في الأدبيات. تشمل الأعراض التعب وألم الصدر وضيق التنفس وعدم انتظام دقات القلب، ولكن قد تكون بدون أعراض.[94] تشمل العلامات علامات الالتهاب المرتفعة (على وجه التحديد troponin I) والمستويات المؤيدة ل BNP.[95] استخدم مخطط صدى القلب لتأكيد / استبعاد الانصباب. إعادة التحدي الناجحة ممكنة[96,97]
التأتأة [98–106]	في أي وقت	تقارير الحالة (Case reports) . قد يكون نتيجة لنشاط EPS أو الصرع. تحقق من مستويات البلازما، وفكر في تقليل الجرعة و / أو الأدوية المضادة للنوبات - قد تكون علامة تحذير للنوبات المعممة الوشيكة [107]
قلة الصفيحات [108–111]	أول 3 أشهر	بيانات قليلة ولكنها شائعة إلى حد ما على ما يبدو (حدوث أكثر من سنة واحدة من3 112-8٪ [113]). ربما عابرة وغير مهمة سريريا، ولكنها مستمرة في بعض الحالات[114,115] ومتكررة عند إعادة التحدي في حالات أخرى.[116] كثرة الصفيحات المبلغ عنها أيضا [117]
ردود فعل الجلد [118]	في أي وقت	وجود الأمراض الجلدية بشكل عام أعلى لدى المصابين بـالفصام. [119] أربعة تقارير عن التهاب الأوعية الدموية [120-123] حيث أصيب المرضى بطفح حمامي متلاشي على الأطراف السفلية. تقرير واحد عن متلازمة ستيفن جونسون،[124] تقريران عن النخالية الوردية،[125،126] تقرير واحد عن طفح حطاطي،[127] تقرير واحد عن البثور الطفحية [128] وحالة قاتلة واحدة من متلازمة سويت.[129] يتم الإبلاغ عن طفح جلدي شائع في متلازمة DRESS[32]
الجلطات الدموية [130–134]	في أي وقت[135]	قد تساهم زيادة الوزن والتخدير في المخاطر. الآلِيَّة يمكن أن تزيد تراكم الصفائح الدموية عن طريق تنشيط مستقبلات $5HT_{2A}$. [136] يزيد Clozapine من خطر الجلطات الدموية الرئوية بمقدار 28 مرة مقارنة بعامة السكان.[137] قد يكون الخطر مرتبطا بالجرعة.[138] يجب أن تكون عتبة العلاج الوقائي المضاد للتخثر حيث توجد عوامل خطر إضافية (الجراحة، عدم الحركة) منخفضة. قد يكون استمرار العلاج بعد الانسداد ممكنا[139] ولكن استشر طبيب أمراض الدم لأنه بدون تكرار العلاج الوقائي المضاد للتخثر من المحتمل النكس [140,141]

المراجع

1. Thompson A, et al. Late onset neutropenia with clozapine. *Can J Psychiatry* 2004; **49**:647–648.
2. Bhanji NH, et al. Late-onset agranulocytosis in a patient with schizophrenia after 17 months of clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:522–523.
3. Sedky K, et al. Clozapine-induced agranulocytosis after 11 years of treatment (Letter). *Am J Psychiatry* 2005; **162**:814.
4. De Araujo CF, et al. Delayed-onset severe neutropenia associated with clozapine with successful rechallenge at lower dose. *J Clin Psychopharmacol* 2021; **41**:77–79.
5. Kang BJ, et al. Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis and neutropenia in Korea: when is it safe to discontinue CPMS? *Human Psychopharmacology* 2006; **21**:387–391.

6. Panesar N, et al. Late onset neutropenia with clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; **45**:684.
7. Tourian L, et al. Late-onset agranulocytosis in a patient treated with clozapine and lamotrigine. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:665–667.
8. Hawe R, et al. Response to clozapine-induced microscopic colitis: a case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:454–455.
9. Shah V, et al. Clozapine-induced ischaemic colitis. *BMJ Case Rep* 2013; **2013**:bcr2012007933.
10. Linsley KR, et al. Clozapine-associated colitis: case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:564–566.
11. Baptista T. A fatal case of ischemic colitis during clozapine administration. *Rev Bras Psiquiatr* 2014; **36**:358.
12. Rodriguez-Sosa JT, et al. Apropos of a case: relationship of ischemic colitis with clozapine. *Actas Esp Psiquiatr* 2014; **42**:325–326.
13. Osterman MT, et al. Clozapine-induced acute gastrointestinal necrosis: a case report. *J Med Case Rep* 2017; **11**:270.
14. Holz K, et al. Clozapine associated with microscopic colitis in the setting of biopsy-proven celiac disease. *J Clin Psychopharmacol* 2018; **38**:150–152.
15. Rask SM, et al. Clozapine-related diarrhea and colitis: report of 4 cases. *J Clin Psychopharmacol* 2020; **40**:293–296.
16. Verdoux H, et al. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: a narrative review. *Schizophr Res* 2019; **211**:1–9.
17. Peyriere H, et al. Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; **18**:948–955.
18. Centorrino F, et al. Delirium during clozapine treatment: incidence and associated risk factors. *Pharmacopsychiatry* 2003; **36**:156–160.
19. Shankar BR. Clozapine-induced delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; **20**:239–240.
20. Khanra S, et al. An unusual case of delirium after restarting clozapine. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016; **14**:107–108.
21. Gaertner HJ, et al. Side effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; **99 Suppl**:S97–S100.
22. Hummer M, et al. Does eosinophilia predict clozapine induced neutropenia? *Psychopharmacology* 1996; **124**:201–204.
23. Ames D, et al. Predictive value of eosinophilia for neutropenia during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**:579–581.
24. Wysokinski A, et al. Rapidly developing and self-limiting eosinophilia associated with clozapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; **69**:122.
25. Aneja J, et al. Eosinophilia induced by clozapine: a report of two cases and review of the literature. *J Family Med Primary Care* 2015; **4**:127–129.
26. Lally J, et al. Hepatitis, interstitial nephritis, and pancreatitis in association with clozapine treatment: a systematic review of case series and reports. *J Clin Psychopharmacol* 2018; **38**:520–527.
27. Marchel D, et al. Multiorgan eosinophilic infiltration after initiation of clozapine therapy: a case report. *BMC Res Notes* 2017; **10**:316.
28. Chatterton R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment. *AustNZJPsychiatry* 1997; **31**:874–876.
29. Chan SY, et al. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Hong Kong Med J* 2015; **21**:372–374.
30. Lally J, et al. Rechallenge following clozapine-associated eosinophilia: a case report and literature review. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:504–506.
31. Linsley KR, et al. Clozapine-induced eosinophilic colitis (letter). *Am J Psychiatry* 2005; **162**:1386–1387.
32. De Filippis R, et al. Clozapine-related drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; **13**:875–883.
33. McArdle PA, et al. Successful rechallenge with clozapine after treatment associated eosinophilia. *Aust Psychiatry* 2016; **24**:365–367.
34. Fabrazzo M, et al. Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: a retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias. *Psychiatry Res* 2017; **256**:275–282.
35. Sanader B, et al. Clozapine-induced DRESS syndrome: a case series from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *Pharmacopsychiatry* 2019; **52**:156–159.
36. Kerwin RW, et al. Heat stroke in schizophrenia during clozapine treatment: rapid recognition and management. *J Psychopharmacology* 2004; **18**:121–123.
37. Hoffmann MS, et al. Heat stroke during long-term clozapine treatment: should we be concerned about hot weather? *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 2016; **38**:56–59.
38. Erdogan A, et al. Management of marked liver enzyme increase during clozapine treatment: a case report and review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2004; **34**:83–89.
39. Macfarlane B, et al. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1997; **112**:1707–1709.
40. Chang A, et al. Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: a case report. *Can J Gastroenterol* 2009; **23**:376–378.
41. Chaplin AC, et al. Re: recent case report of clozapine-induced acute hepatic failure. *Can J Gastroenterol* 2010; **24**:739–740.
42. Wu Chou AI, et al. Hepatotoxicity induced by clozapine: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; **10**:1585–1587.
43. Kane JP, et al. Clozapine-induced liver injury and pleural effusion. *Mental Illness* 2014; **6**:5403.
44. Douros A, et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; **79**:988–999.
45. Tucker P. Liver toxicity with clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; **47**:975–976.
46. Fong SY, et al. Clozapine-induced toxic hepatitis with skin rash. *J Psychopharmacol* 2005; **19**:107.
47. Burk BG, et al. A case report of acute hypothermia during initial inpatient clozapine titration with review of current literature on clozapine-induced temperature dysregulations. *BMC Psychiatry* 2020; **20**:290.
48. Hunter R, et al. Clozapine-induced interstitial nephritis – a rare but important complication: a case report. *J Med Case Rep* 2009; **3**:8574.
49. Elias TJ, et al. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Lancet* 1999; **354**:1180–1181.
50. Parekh R, et al. Clozapine induced tubulointerstitial nephritis in a patient with paranoid schizophrenia. *BMJ Case Rep* 2014; bcr2013203502.

51. An NY, et al. A case of clozapine induced acute renal failure. *Psychiatry Investig* 2013; **10**:92–94.
52. Kanofsky JD, et al. A case of acute renal failure in a patient recently treated with clozapine and a review of previously reported cases. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011; **13**:PCC.10br01091.
53. Au AF, et al. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1501.
54. Southall KE. A case of interstitial nephritis on clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; **34**:697–698.
55. Fraser D, et al. An unexpected and serious complication of treatment with the atypical antipsychotic drug clozapine. *Clin Nephrol* 2000; **54**:78–80.
56. McLoughlin C, et al. Clozapine-induced interstitial nephritis in a patient with schizoaffective disorder in the forensic setting: a case report and review of the literature. *Ir J Psychol Med* 2019: [Epub ahead of print].
57. Mohan T, et al. Clozapine-induced nephritis and monitoring implications. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; **47**:586–587.
58. Can KC, et al. A very rare adverse effect of clozapine, clozapine-induced interstitial lung disease: case report and literature review. *Noro Psikiyatri Arsivi* 2019; **56**:313–315.
59. Torrico T, et al. Clozapine-induced pneumonitis: a case report. *Frontiers in Psychiatry* 2020; **11**:572102.
60. Borovik AM, et al. Ocular pigmentation associated with clozapine. *Med J Aust* 2009; **190**:210–211.
61. Huttlin EA, et al. Periorbital edema associated with clozapine and gabapentins: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2020; **40**:198–199.
62. Ceylan E, et al. The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; **35**:62–66.
63. Bergemann N, et al. Asymptomatic pancreatitis associated with clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1999; **32**:78–80.
64. Raja M, et al. A case of clozapine-associated pancreatitis. *Open Neuropsychopharmacol J* 2011; **4**:5–7.
65. Bayard JM, et al. Case report: acute pancreatitis induced by Clozapine. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; **68**:92–94.
66. Sani G, et al. Development of asymptomatic pancreatitis with paradoxically high serum clozapine levels in a patient with schizophrenia and the CYP1A2*1F/1F genotype. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:737–739.
67. Wehmeier PM, et al. Pancreatitis followed by pericardial effusion in an adolescent treated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:102–103.
68. Garlipp P, et al. The development of a clinical syndrome of asymptomatic pancreatitis and eosinophilia after treatment with clozapine in schizophrenia: implications for clinical care, recognition and management. *J Psychopharmacology* 2002; **16**:399–400.
69. Gatto EM, et al. Clozapine and pancreatitis. *Clin Neuropharmacol* 1998; **21**:203.
70. Martin A. Acute pancreatitis associated with clozapine use. *Am J Psychiatry* 1992; **149**:714.
71. Cerulli TR. Clozapine-associated pancreatitis. *Harv Rev Psychiatry* 1999; **7**:61–63.
72. Huang YJ, et al. Recurrent pancreatitis without eosinophilia on clozapine rechallenge. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; **33**:1561–1562.
73. Chengappa KN, et al. Recurrent pancreatitis on clozapine re-challenge. *J Psychopharmacology* 1995; **9**:381–382.
74. Frankenburg FR, et al. Eosinophilia, clozapine, and pancreatitis. *Lancet* 1992; **340**:251.
75. DeRemer CE, et al. Clozapine drug-induced pancreatitis of intermediate latency of onset confirmed by de-challenge and re-challenge. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019; **57**:37–40.
76. Immadisetty V, et al. A successful treatment strategy for clozapine-induced parotid swelling: a clinical case and systematic review. *TherAdvPsychopharmacol* 2012; **2**:235–239.
77. Gouzien C, et al. [Clozapine-induced parotitis: a case study]. *Encephale* 2014; **40**:81–85.
78. Saguem BN, et al. Eosinophilia and parotitis occurring early in clozapine treatment. *Int J Clin Pharm* 2015; **37**:992–995.
79. Vohra A. Clozapine- induced recurrent and transient parotid gland swelling. *African Journal of Psychiatry* 2013; **16**:236, 238.
80. Acosta-Armas AJ. Two cases of parotid gland swelling in patients taking clozapine. *Hosp Med* 2001; **62**:704–705.
81. Patkar AA, et al. Parotid gland swelling with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**:488.
82. Kathirvel N, et al. Recurrent transient parotid gland swelling with clozapine therapy. *Ir J Psychol Med* 2014; **25**:69–70.
83. Brodkin ES, et al. Treatment of clozapine-induced parotid gland swelling. *Am J Psychiatry* 1996; **153**:445.
84. Vasile JS, et al. Clozapine and the development of salivary gland swelling: a case study. *J Clin Psychiatry* 1995; **56**:511–513.
85. Raju P, et al. Pericardial effusion in patients with schizophrenia: are they on clozapine? *Emerg Med J* 2008; **25**:383–384.
86. Dauner DG, et al. Clozapine-induced pericardial effusion. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:455–456.
87. Markovic J, et al. Clozapine-induced pericarditis. *Afr J Psychiatry* 2011; **14**:236–238.
88. Bhatti MA, et al. Clozapine-induced pericarditis, pericardial tamponade, polyserositis, and rash. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:1490–1491.
89. Boot E, et al. Pericardial and bilateral pleural effusion associated with clozapine treatment. *Eur Psychiatry* 2004; **19**:65.
90. Murko A, et al. Clozapine and pericarditis with pericardial effusion. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:494.
91. Imon Paul MD, et al. Clozapine induced pericarditis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014: 4;1–6
92. Bath AS, et al. Pericardial effusion: rare adverse effect of clozapine. *Cureus* 2019; **11**:e4890.
93. Johal HK, et al. Clozapine-induced pericarditis: an ethical dilemma. *BMJ Case Rep* 2019; **12**:e229872.
94. Prisco V, et al. Brain natriuretic peptide as a biomarker of asymptomatic clozapine-related heart dysfunction: a criterion for a more cautious administration. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016; **12**:185–188.
95. Prisco V, et al. Brain natriuretic peptide as a biomarker of asymptomatic clozapine-related heart dysfunction: a criterion for a more cautious administration. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2019; **12**:185–188.
96. Crews MP, et al. Clozapine rechallenge following clozapine-induced pericarditis. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**:959–961.
97. Sarathy K, et al. A successful re-trial after clozapine myopericarditis. *J R Coll Physicians Edinb* 2017; **47**:146–147.
98. Kumar T, et al. Dose dependent stuttering with clozapine: a case report. *Asian J Psychiatr* 2013; **6**:178–179.
99. Grover S, et al. Clozapine-induced stuttering: a case report and analysis of similar case reports in the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; **34**:703–703.

100. Murphy R, et al. Clozapine-induced stuttering: an estimate of prevalence in the west of Ireland. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; **5**:232–236.
101. Rachamallu V, et al. Clozapine-induced microseizures, orofacial dyskinesia, and speech dysfluency in an adolescent with treatment resistant early onset schizophrenia on concurrent lithium therapy. *Case Rep Psychiatry* 2017: 7359095
102. Bar KJ, et al. Olanzapine- and clozapine-induced stuttering. A case series. *Pharmacopsychiatry* 2004; **37**:131–134.
103. Chochol MD, et al. Clozapine-associated myoclonus and stuttering secondary to smoking cessation and drug interaction: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:275–277.
104. Gica S, et al. Clozapine-associated stuttering: a case report. *Am J Ther* 2020; **27**:e624–e627.
105. Das S, et al. Clozapine-induced weight loss and stuttering in a patient with schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2018; **40**:385–387.
106. Nagendrappa S, et al. 'I stopped hearing voices, started to stutter' – a case of clozapine-induced stuttering. *Indian J Psychol Med* 2019; **41**:97–98.
107. Duggal HS, et al. Clozapine-induced stuttering and seizures. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:315.
108. Jagadheesan K, et al. Clozapine-induced thrombocytopenia: a pilot study. *Hong Kong J Psychiatry* 2003; **13**:12–15.
109. Mihaljevic-Peles A, et al. Thrombocytopenia associated with clozapine and fluphenazine. *Nord J Psychiatry* 2001; **55**:449–450.
110. Rudolf J, et al. Clozapine-induced agranulocytosis and thrombopenia in a patient with dopaminergic psychosis. *J Neur Trans* 1997; **104**:1305–1311.
111. Assion HJ, et al. Lymphocytopenia and thrombocytopenia during treatment with risperidone or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1996; **29**:227–228.
112. Lee J, et al. The effect of clozapine on hematological indices: a 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:510–516.
113. Grover S, et al. Haematological side effects associated with clozapine: a retrospective study from India. *Asian J Psychiatr* 2020; **48**:101906.
114. Kate N, et al. Clozapine associated thrombocytopenia. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; **4**:149–151.
115. Gonzales MF, et al. Evidence for immune etiology in clozapine-induced thrombocytopenia of 40 months' duration: a case report. *CNS Spectr* 2000; **5**:17–18.
116. Hauseux PA, et al. Clozapine rechallenge after thrombocytopenia: a case report. *Schizophr Res* 2020; **222**:477–479.
117. Hampson ME. Clozapine-induced thrombocytosis. *Br J Psychiatry* 2000; **176**:400.
118. Warnock JK, et al. Adverse cutaneous reactions to antipsychotics. *Am J Clin Dermatol* 2002; **3**:629–636.
119. Wu BY, et al. Prevalence and associated factors of comorbid skin diseases in patients with schizophrenia: a clinical survey and national health database study. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; **36**:415–421.
120. Voulgari C, et al. Clozapine-induced late agranulocytosis and severe neutropenia complicated with streptococcus pneumonia, venous thromboembolism, and allergic vasculitis in treatment-resistant female psychosis. *Case Rep Med* 2015. http://dx.doi.org/10.1155/2015/703218.
121. Penaskovic K, et al. Clozapine-induced allergic vasculitis (letter). *Am J Psychiatry* 2005; **162**:1543–1542.
122. Mukherjee S, et al. Leukocytoclastic vasculitis secondary to clozapine. *Indian J Psychiatry* 2019; **61**:94–96.
123. Fujimoto S, et al. Clozapine-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep* 2020; **4**:70–73.
124. Wu MK, et al. The severe complication of Stevens-Johnson syndrome induced by long-term clozapine treatment in a male schizophrenia patient: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; **11**:1039–1041.
125. Lai YW, et al. Pityriasis rosea-like eruption associated with clozapine: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; **34**:703.e705–707.
126. Bhatia MS, et al. Clozapine induced pityriasiform eruption. *Indian J Dermatol* 1997; **42**:245–246.
127. Stanislav SW, et al. Papular rash and bilateral pleural effusion associated with clozapine. *Ann Pharmacother* 1999; **33**:1008–1009.
128. Bosonnet S, et al. [Acute generalized exanthematic pustulosis after intake of clozapine (leponex) First case]. *Ann Dermatol Venereol* 1997; **124**:547–548.
129. Kleinen JM, et al. [Clozapine-induced agranulocytosis and Sweet's syndrome in a 74-year-old female patient A Case Study]. *Tijdschrift Voor Psychiatrie* 2008; **50**:119–123.
130. Chate S, et al. Pulmonary thromboembolism associated with clozapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; **25**:E3–6.
131. Srinivasaraju R, et al. Clozapine-associated cerebral venous thrombosis. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:335–336.
132. Werring D, et al. Cerebral venous sinus thrombosis may be associated with clozapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; **21**:343–345.
133. Paciullo CA. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2008; **65**:1825–1829.
134. Yang TY, et al. Massive pulmonary embolism in a young patient on clozapine therapy. *J Emerg Med* 2004; **27**:27–29.
135. Gami RK, et al. Pulmonary embolism and clozapine use: a case report and literature review. *Psychosomatics* 2017; **58**:203–208.
136. Hagg S, et al. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Exp Opin Drug Saf* 2009; **8**:537–547.
137. De Fazio P, et al. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; **11**:1995–2003.
138. Sarvaiya N, et al. Clozapine-associated pulmonary embolism: a high-mortality, dose-independent and early-onset adverse effect. *Am J Ther* 2018; **25**:e434–e438.
139. Goh JG, et al. A case report of clozapine continuation after pulmonary embolism in the context of other risk factors for thromboembolism. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; **50**:1205–1206.
140. Munoli RN, et al. Clozapine-induced recurrent pulmonary thromboembolism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; **25**:E50–E51.
141. Selten JP, et al. Clozapine and venous thromboembolism: further evidence. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:609.

كلوزابين: آثار ضارة خطيرة للدم والقلب والأوعية الدموية

ندرة المحبيات، الانصمام الخثري، اعتلال عضلة القلب والتهاب عضلة القلب

Clozapine دواء سام إلى حد ما، لكنه قد يقلل من الوفيات الإجمالية في الفصام،[1] ويرجع ذلك إلى حد كبير إلى انخفاض معدل الانتحار.[2-4] يمكن أن يسبب Clozapine آثاراً ضارة خطيرة تهدد الحياة، وأشهرها ندرة المحبيات، والتي تظهر في 0.4٪ من مرضى Clozapine .[5] وتبلغ نسبة الوفاة المرتبطة بكثرة المحبيات بعد وصفة Clozapine 0.013٪، ويبلغ معدل إماتة الحالات 2.1٪. من الواضح أن المخاطر تدار بشكل جيد من خلال أنظمة مراقبة Clozapine المعتمدة وينخفض حدوث قلة العدلات الشديدة إلى مستويات لا تذكر بعد السنة الأولى من العلاج.[6] قد يكون من الممكن إعادة التحدي بنجاح بعد قلة العدلات المرتبطة ب Clozapine ،[7] ولكن ليس بعد ندرة المحبيات.[8] معظم قلة العدلات التي تحدث في سياق علاج Clozapine هي مصادفة لاستخدام Clozapine.[9]

الانصمام الخثري

تم اقتراح ارتباط محتمل بين Clozapine والانصمام الخثري.[10] في البداية، Walker et a.[2] كشفوا عن خطر الانسداد الرئوي القاتل من 1 في 4500 - حوالي 20 ضعف الخطر في السكان ككل. بعد الإبلاغ عن حالة انسداد رئوي غير مميت ربما يكون مرتبطا ب Clozapine ،[11] تم نشر بيانات من السلطات السويدية. تم وصف 12 حالة من حالات الانصمام الخثري الوريدية، منها خمس حالات قاتلة. قدر خطر الجلطات الدموية ب 1 في عام 2000 إلى 1 من كل 6000 مريض عولجوا. قد يكون الانصمام الخثري مرتبطا بتأثيرات Clozapine الملحوظة على الأجسام المضادة للفوسفوليبيد[13] وتراكم الصفائح الدموية.[14] يبدو أنه من المرجح أن يحدث في الأشهر الستة الأولى من العلاج[15] ولكن يمكن أن يحدث في أي وقت. قد يكون الخطر مستقلا عن الجرعة،[15] لكن بعض الدراسات تشير إلى وجود علاقة مع جرعات أعلى.[16] ترتبط مضادات الذهان الأخرى ارتباطا وثيقا بالانصمام الخثري، على الرغم من أن Clozapine قد يمثل أعلى خطر.[16,17]
مع جميع الأدوية، ربما تكون أسباب الانصمام الخثري متعددة العوامل.[18] قد يؤدي التخدير إلى انخفاض في الحركة وما يترتب على ذلك من ركود وريدي. السمنة وفرط بروتلاكتين الدم والتدخين هي عوامل خطر مستقلة إضافية للانسداد الخثاري.[19,20] يعد تشجيع ممارسة الرياضة وضمان الترطيب الجيد من التدابير الأساسية المسبقة.[21]

التهاب عضلة القلب واعتلال عضلة القلب

يرتبط Clozapine **بالتهاب عضلة القلب** و **اعتلال عضلة القلب**. التهاب عضلة القلب هو استجابة فرط الحساسية ل Clozapine ، مما يؤدي إلى التهاب عضلة القلب. يحيط بعض الجدل بانتشار التهاب عضلة القلب، حيث وجدت العديد من الدراسات الأسترالية أنه يحدث في حوالي 3٪ من المرضى.[22-24] أجريت دراسات أخرى - حيث اقترحت[25-27] نسبة حدوث أقل بكثير بنسبة 1٪ أو أقل. وسبب هذا التباين في معدل الإصابة المبلغ عنه غير واضح؛ يقترح بعض المؤلفين أن الافتقار إلى المراقبة القوية يؤدي إلى عدم وجود تشخيصات في تلك البلدان التي تبلغ عن انخفاض عدد الأشخاص.[28] يشير التحليل التلوي إلى معدل حدث أقل من 1٪ - 7 لكل 1000 مريض.[29] من المحتمل أن يكون التهاب عضلة القلب مميتا (معدل إماتة الحالات 12.7٪ [29])، ومن المرجح أن

يحدث في الأسابيع 6-8 الأولى من بداية المعالجة ب Clozapine (وسطيا 3 أسابيع),[30] لكن قد يحدث بأي وقت.

عادة ما يتم تشخيص اعتلال عضلة القلب من تخطيط صدى القلب لإنشاء توسع وريدي أيسر (مما يؤدي إلى انخفاض الكسر القذفي) و / أو تضخم. قد يتطور بعد التهاب عضلة القلب (إذا لم يتم إيقاف Clozapine)، ولكن العوامل المسببة الأخرى قد تشمل عدم انتظام دقات القلب المستمر، والسمنة، ومرض السكري، والأحداث القلبية الشخصية أو العائلية السابقة .[28] معظم بيانات الإصابة تنشأ من أستراليا، وتتراوح من 0.02٪ إلى 5٪. [24,31] يشير التحليل التلوي (Meta-analysis) إلى معدل حدث يبلغ 6 لكل 1000 مريض، مع معدل إماتة للحالات يبلغ 7.8٪.[29] قد يحدث اعتلال عضلة القلب في وقت متأخر من العلاج عن التهاب عضلة القلب (متوسط 9 أشهر)،[30] ولكن كما هو الحال مع التهاب عضلة القلب قد يحدث في أي وقت.

على الرغم من عدم اليقين بشأن الإصابة، يجب مراقبة المرضى عن كثب بحثا عن علامات التهاب عضلة القلب، خاصة في الأشهر القليلة الأولى من العلاج.[32] تشمل الأعراض انخفاض ضغط الدم، وعدم انتظام دقات القلب، والحمى، والأعراض الشبيهة بالإنفلونزا، والتعب، وضيق التنفس (مع زيادة معدل القرصنة) وألم الصدر.[33] تشمل العلامات تغيرات تخطيط القلب (انخفاض ST)، وتضخم القلب في التصوير الشعاعي / الصدى وفرط الحمضيات. تحدث العديد من هذه الأعراض في المرضى الذين يتناولون Clozapine ولا يصابون بالتهاب عضلة القلب [34] وعلى العكس من ذلك، فإن غيابهم لا يستبعد التهاب عضلة القلب.[35] ومع ذلك، يجب أن تؤدي علامات قصور القلب إلى التوقف الفوري عن Clozapine والإحالة إلى طبيب القلب. تم الانتهاء بنجاح من إعادة التحدي [8،36-41] (قد يساعد استخدام حاصرات بيتا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية [42-44])، ولكن التكرار ممكن أيضا.[45-48] يعد استخدام تخطيط صدى القلب وقياس CRP والتروبونين أمرا ضروريا في حالات إعادة التحدي.[49-51] قد يساعد أيضا العلاج الفعال لمتلازمة التمثيل الغذائي المرضية المصاحبة وداء السكري.[29]

تشير نتائج تشريح الجثة إلى أن التهاب عضلة القلب المميت يمكن أن يحدث في حالة عدم وجود أعراض واضحة للسيارة، على الرغم من وجود عدم انتظام دقات القلب والحمى عادة.[52] طرحت مجموعة من ملبورن، أستراليا، برنامج رصد يقال إنه يكشف عن 100٪ من حالات أعراض التهاب عضلة القلب[53] باستخدام قياس بروتين التروبونين I أو T وC التفاعلي (انظر الجدول 1.39). تخطيط صدى القلب عند خط الأساس ، ستة أشهر وسنويا بعد ذلك هو ممارسة روتينية في أستراليا ، على الرغم من أن فائدة هذا الرصد في حالة عدم وجود أعراض أخرى قد تم التشكيك فيها.[54] قد يكون تخطيط صدى القلب الأساسي مفيدا على الأقل لإنشاء مقارنة إذا ظهرت مخاوف لاحقا ، خاصة في أولئك الذين يعانون من أمراض القلب المعروفة أو التشوهات الهيكلية أو عوامل الخطر القلبية الأخرى.[55] لا ينبغي أن يكون عدم وجود موارد لتوفير المراقبة بخلاف اختبارات الدم الروتينية (بما في ذلك CRP و troponin) وتخطيط القلب عائقا أمام وصف الأدوية لمعظم المرضى.[27]

تشمل العوامل التي قد تزيد من خطر الإصابة بالتهاب عضلة القلب الزيادات السريعة في الجرعة، والاستخدام المتزامن ل sodium valproate، والعمر الأكبر (زيادة خطر الإصابة بنسبة 31٪ لكل عقد إضافي). [56] كما ارتبطت المؤثرات العقلية الأخرى، بما في ذلك الليثيوم وrisperidone وhaloperidol و chlorpromazine وfluphenazine بالتهاب عضلة القلب.[57] ربما يكون من الأفضل تجنب الاستخدام المتزامن للأدوية الأخرى التي قد تكون عرضة للخطر، ولكن هذا قد يكون صعبا عمليا. أي اضطراب قلبي موجود مسبقا أو حدث قلبي سابق أو استخدام عقاقير غير مشروعة[23] أو تاريخ عائلي لأمراض القلب يجب أن يثير مزيدا من الحذر.

يجب الاشتباه في اعتلال عضلة القلب في أي مريض تظهر عليه علامات قصور القلب، الأمر الذي يجب أن يؤدي إلى التوقف الفوري عن كلوزابين والإحالة. يختلف عرض اعتلال عضلة القلب إلى حد ما [58,59] وغالبا ما يكون بدون أعراض في المراحل المبكرة ،[24] لذلك يجب التحقيق عن كثب في أي أعراض تم الإبلاغ عنها من الخفقان أو ألم في الصدر أو الإغماء أو التعرق أو انخفاض القدرة على بذل الجهد أو صعوبات التنفس.

قد يكون من الممكن إعادة الإعطاء بشكل ناجح من خلال المراقبة الصارمة للقلب (بما في ذلك ECHO) والتحريض على أدوية القلب المعدلة للمرض.[44,60,61]
لاحظ أيضا أنه على الرغم من الانخفاض العام في معدل الوفيات، قد يكون لدى المرضى الأصغر سنا خطر متزايد للموت المفاجئ،[62] ربما بسبب تغيرات تخطيط القلب التي يسببها clozapine.[63] لا تزال الصورة العامة غير واضحة إلى حد كبير ولكن يلزم توخي الحذر. قد تكون هناك، بالطبع، مشاكل مماثلة مع مضادات الذهان الأخرى.[57,64,65]

الملخص

- معدل الوفيات الإجمالي أقل بالنسبة لأولئك الذين يتناولون clozapine منه في مرض انفصام الشخصية ككل.
- خطر ندرة المحببات القاتلة أقل من 1 في 8000 أثناء المراقبة القياسية.
- يقدر خطر الانسداد الرئوي القاتل بحوالي 1 من كل 4500 مريض تم علاجهم.
- قد يصل خطر الإصابة بالتهاب عضلة القلب المميت أو اعتلال عضلة القلب إلى 1 من كل 1000 مريض.
- المراقبة الدقيقة ضرورية أثناء علاج clozapine، خاصة خلال أول 3 أشهر (انظر الإطار).

الجدول 1.39 المراقبة المقترحة لالتهاب عضلة القلب [52،53،66،67]

خط الأساس	النبض وضغط الدم ودرجة الحرارة ومعدل التنفس وتعداد الدم الكامل (FBC) بروتين سي التفاعلي (CRP) تروبونين تخطيط صدى القلب (إن وجد) مخطط كهربية القلب (ECG)
يوميا، إن أمكن	النبض وضغط الدم ودرجة الحرارة ومعدل التنفس اسأل عن : ألم في الصدر، حمى، سعال، ضيق في التنفس، القدرة على ممارسة الرياضة
في الأيام 7 و14 و21 و28	بروتين التفاعل الالتهابي CRP تروبونين FBC تخطيط القلب إن أمكن
إذا كان CRP > 100mg / L أوالتروبونين > ضعف الحد الأعلى من الطبيعي	أوقف clozapine; كرر الصدى
إذا كانت الحمى + عدم انتظام دقات القلب + ارتفاع CRP أو التروبونين (ولكن ليس على النحو الوارد أعلاه)	تدابير CRP والتروبونين اليومية

المراجع

1. Vermeulen JM, et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. *Schizophr Bull* 2019; **45**:315–329.
2. Walker AM, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; **8**:671–677.
3. Van Der Zalm Y, et al. Clozapine and mortality: a comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2020: [Epub ahead of print].
4. Munro J, et al. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1999; **175**:576–580.
5. Li XH, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2020; **50**:583–594.
6. Myles N, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018; **138**:101–109.
7. Prokopez CR, et al. Clozapine rechallenge after neutropenia or leucopenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:377–380.
8. Manu P, et al. Clozapine rechallenge after major adverse effects: clinical guidelines based on 259 cases. *Am J Ther* 2018; **25**:e218–e223.
9. Oloyede E, et al. There is life after the UK clozapine central non-rechallenge database. *Schizophr Bull* 2021: sbab006 [Epub ahead of print].
10. Paciullo CA. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2008; **65**:1825–1829.
11. Lacika S, et al. Pulmonary embolus possibly associated with clozapine treatment (Letter). *Can J Psychiatry* 1999; **44**:396–397.
12. Hagg S, et al. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000; **355**:1155–1156.
13. Davis S, et al. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am J Hematol* 1994; **46**:166–167.
14. Axelsson S, et al. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; **34**:775–780.
15. Sarvaiya N, et al. Clozapine-associated pulmonary embolism: a high-mortality, dose-independent and early-onset adverse effect. *Am J Ther* 2018; **25**:e434–e438.
16. Allenet B, et al. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism. *PharmacoepidemiolDrug Saf* 2012; **21**:42–48.
17. Dai L, et al. The association and influencing factors between antipsychotics exposure and the risk of VTE and PE: a systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Targets* 2020; **21**:930–942.
18. Lacut K. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs, and venous thromboembolism. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; **6**:887–890.
19. Masopust J, et al. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; **66**:541–552.
20. Jonsson AK, et al. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2012; **26**:649–662.
21. Maly R, et al. Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; **62**:3–8.
22. Ronaldson KJ. Cardiovascular disease in clozapine-treated patients: evidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2017; **31**:777–795.
23. Khan AA, et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death – long term Australian experience. *Int J Cardiol* 2017; **238**:136–139.
24. Youssef DL, et al. Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Austr Psychiatry* 2016; **24**:176–180.
25. Cohen D, et al. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**:1307–1312.
26. Kilian JG, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; **354**:1841–1845.
27. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand* 2015; **132**:240–241.
28. Ronaldson KJ, et al. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015; **132**:231–240.
29. Siskind D, et al. Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry* 2020; **54**:467–481.
30. La Grenade L, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States (Letter). *N Engl J Med* 2001; **345**:224–225.
31. Curto M, et al. Systematic review of clozapine cardiotoxicity. *Current Psychiatry Reports* 2016; **18**:68.
32. Marder SR, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1334–1349.
33. Annamraju S, et al. Early recognition of clozapine-induced myocarditis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; **27**:479–483.
34. Wehmeier PM, et al. Chart review for potential features of myocarditis, pericarditis, and cardiomyopathy in children and adolescents treated with clozapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; **14**:267–271.
35. McNeil JJ, et al. Clozapine-induced myocarditis: characterisation using case-control design. *Eur Heart J* 2013; **34 (Suppl 1)**:688.
36. Reinders J, et al. Clozapine-related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; **38**:915–922.
37. Bellissima BL, et al. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol* 2018; **259**:122–129.
38. Nguyen B, et al. Successful clozapine re-challenge following myocarditis. *Austr Psychiatry* 2017; **25**:385–386.
39. Otsuka Y, et al. Clozapine-induced myocarditis: follow-up for 3.5 years after successful retrial. *J Gen Fam Med* 2019; **20**:114–117.
40. Noël MC, et al. Clozapine-related myocarditis and rechallenge: a case series and clinical review. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:380–385.

41. Hosseini SA, et al. Successful clozapine re-challenge after suspected clozapine-induced myocarditis. *Am J Case Rep* 2020; **21**:e926507.
42. Rostagno C, et al. Beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor may limit certain cardiac adverse effects of clozapine. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; **30**:280–283.
43. Floreani J, et al. Successful re-challenge with clozapine following development of clozapine-induced cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; **42**:747–748.
44. Patel RK, et al. Clozapine and cardiotoxicity – a guide for psychiatrists written by cardiologists. *Psychiatry Res* 2019; **282**:112491.
45. Roh S, et al. Cardiomyopathy associated with clozapine. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006; **14**:94–98.
46. Masopust J, et al. Repeated occurrence of clozapine-induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; **30**:19–21.
47. Ronaldson KJ, et al. Observations from 8 cases of clozapine rechallenge after development of myocarditis. *JClinPsychiatry* 2012; **73**:252–254.
48. Nielsen J, et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:603–613; quiz 613.
49. Hassan I, et al. Monitoring in clozapine rechallenge after myocarditis. *Austr Psychiatry* 2011; **19**:370–371.
50. Bray A, et al. Successful clozapine rechallenge after acute myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; **45**:90.
51. Rosenfeld AJ, et al. Successful clozapine retrial after suspected myocarditis. *Am J Psychiatry* 2010; **167**:350–351.
52. Ronaldson KJ, et al. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res* 2011; **128**:161–165.
53. Ronaldson KJ, et al. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; **45**:458–465.
54. Robinson G, et al. Echocardiography and clozapine: is current clinical practice inhibiting use of a potentially life-transforming therapy? *Aust Fam Physician* 2017; **46**:169–170.
55. Knoph KN, et al. Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: a systematic review. *Schizophr Res* 2018; **199**:17–30.
56. Ronaldson KJ, et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 2012; **141**:173–178.
57. Coulter DM, et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001; **322**:1207–1209.
58. Pastor CA, et al. Masked clozapine-induced cardiomyopathy. *J Am Board Fam Med* 2008; **21**:70–74.
59. Sagar R, et al. Clozapine-induced cardiomyopathy presenting as panic attacks. *J Psychiatr Pract* 2008; **14**:182–185.
60. Nederlof M, et al. Clozapine re-exposure after dilated cardiomyopathy. *BMJ Case Rep* 2017; **2017**:bcr2017219652.
61. Alawami M, et al. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; **176**:315–320.
62. Modai I, et al. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:325–327.
63. Kang UG, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**:441–446.
64. Thomassen R, et al. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (Letter). *Lancet* 2000; **356**:252.
65. Hagg S, et al. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; **16**:765–776.
66. Ronaldson KJ, et al. Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**:976–981.
67. Yuen JWY, et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. *Front Neurosci* 2018; **12**:203.

فرط اللعاب الناجم عن clozapine

من المعروف جيدا أن clozapine يرتبط سببيا بفرط اللعاب[1](sialorrhoea) مع تجمع اللعاب الزائد في الفم وسيلان اللعاب، خاصة في الليل. تميل المشكلة إلى الحدوث في المراحل المبكرة من العلاج وربما تكون مرتبطة بالجرعة. تم العثور على فرط اللعاب ليكون أكثر شيوعا في تلك الجرعات القياسية الموصوفة من clozapine بدلا من الجرعة المنخفضة[2] ويرتبط بتركيزات clozapine مرتفعة في البلازما. [3] تشير الملاحظة السريرية إلى أن فرط اللعاب يقلل من بعض الشدة بمرور الوقت (عادة عدة أشهر) ولكنه قد يستمر. إن فرط اللعاب الناجم عن clozapine محرج اجتماعيا، وله تأثير سلبي على نوعية الحياة[1]، وبالنظر إلى أنه متورط كعامل مساهم في تطور الالتهاب الرئوي الطامح، فقد يكون مهددا للحياة.[4-7] لذا فإن العلاج مسألة ملحة بعض الشيء.

لا يزال الأساس الدوائي لفرط اللعاب المرتبط بال clozapine غير واضح.[8] تشمل الآليات المقترحة ناهض المسكاريني M4، والمناهض الأدرينالينيني α2، وتثبيط منعكس البلع.[9,10] آخر هذه التجارب تدعمها التجارب التي تشير إلى أن إنتاج اللعاب لا يزداد في المرضى الذين عولجوا ب clozapine،[11،12] على الرغم من أن دراسة واحدة على الأقل لاحظت زيادات ملحوظة في تدفق اللعاب في الأسابيع الثلاثة الأولى من العلاج.[13]

مهما كانت الآلية، من المتوقع أن تقلل الأدوية التي تقلل من إنتاج اللعاب من شدة السيال ورويا الناجم عن clozapine. ومع ذلك، لا توجد أدوية مرخصة لهذه الحالة، والعديد من الدراسات المنشورة ذات الصلة لها قيود تمنع أي توصيات علاجية واثقة.[14] يميل الدليل، كما هو، إلى تفضيل العوامل المضادة للمسكارين، مثل propantheline وdiphenhydramine.[15،16] يجب أن يأخذ استخدام العوامل المضادة للمسكارين في الاعتبار خطر مضاعفة مسؤولية clozapine عن نقص الحركة المعدي الخطير الذي قد يهدد الحياة.[17،18] يصف الجدول 1.40 العلاجات الدوائية المفترضة التي تم فحصها. يمكن استخدام العلاجات غير الدوائية إذا كان ذلك مناسبا - وتشمل هذه مضغ العلكة خلال النهار، ورفع الوسائد ووضع منشفة على الوسادة لمنع النقع.[8]

الجدول 1.40 فرط اللعاب المرتبط بclozapine - ملخص

العلاج	تعليقات
Amisulpride 400-100 ملغ / يوم [16،19،20]	بدعم من تجربة عشوائية مضبوطة إيجابية مقارنة مع الدواء الوهمي، واحد آخر تمت مقارنته مع moclobemide والعديد من دراسات الحالة. [21-25] قد يسمح بتقليل جرعة clozapine
Amitriptyline 100-25 ملغ/يوم [26-28]	دعم محدود للأدبيات. الآثار الضارة قد تكون مزعجة. يزيد من سوء الإمساك
Atropine معطى تحت اللسان [29-33] أو كمحلول (1 ملغ / 10 مل) يستخدم كغسول للفم	دعم محدود للأدبيات ومخاطر الفوائد غير مؤكدة. نادرا ما تستخدم. تم الإبلاغ عن مشاكل في الإدارة [34]

(يتبع)

الجدول 1.40 (تابع)

العلاج	تعليقات
Benzhexol (trihexyphenidyl) 15-5 ملغ/يوم[35]	تشير الدراسة الصغيرة والمفتوحة إلى نشاط مفيد. يستخدم في بعض المراكز ولكنه قد يضعف الوظيفة الإدراكية. جرعات أقل (2 ملغ) قد تكون فعالة[36]
Benzatropine 2 ملغ/يوم + **terazosin** 2 ملغ / يوم[37]	تبين أن الجمع بين أفضل من أي من المخدرات وحدها. terazosin هو مضاد α1 لذلك قد يسبب انخفاض ضغط الدم.
ذيفان الوشيقية [38-41] (بوتوكس) حُقن في الغدة النكفية ثنائية الجانب (150 وحدة دولية في كل غدة)	فعال في معالجة فرط إفراز اللعاب المرتبط مع اضطرابات عصبية. ست حالات من فرط الإلعاب تمت معالجتها بشكل ناجح في هذا المنشور
Bupropion 150-100 ملغ / يوم[42]	فعال في علاج سيلان الطمث المرتبط بالاضطرابات العصبية. ست حالات من العلاج الناجح لفرط اللعاب المرتبط ب clozapine في الأدبيات
Chlorphenamine [16]	تقرير حالة واحدة . قد يخفض عتبة النوبة
Clonidine 0.2-0.1 ملغ رقعة أسبوعيا أو 0.1 ملغ عن طريق الفم في الليل[43,44]	α2 ناهض جزئي. دعم محدود للأدبيات. قد يؤدي إلى تفاقم الذهان والاكتئاب ويسبب انخفاض ضغط الدم
diphenhydramine[15,16]	مضادات الهيستامين ومضادات المسكارين القوية. عدد قليل من الدراسات عالية الجودة
Glycopyrrolate 0.5 ملغ إلى 4 ملغ BD[45-49]	أظهرت إحدى التجارب العشوائية المضبوطة أن Glycopyrrolate أكثر فعالية من biperiden دون تدهور الوظيفة الإدراكية بينما وجد آخر تحسنا سريريا كبيرا في "الإلعاب الليلي" مع 2 ملغ يوميا مقارنة بالدواء الوهمي
Guanfacine 1 ملغ يوميا[50]	ناهض α2. تقرير حالة واحدة. قد يسبب انخفاض ضغط الدم
Hyoscine أقراص 0.3 ملغ تمتص أو تمضغ حتى 3 مرات يوميا أو 1.5 ملغ/72 ساعة تصحيح[51-54]	مضادات الكولين المحيطية والمركزية. تستخدم على نطاق واسع جدا ولكن فقط RCT مزدوجة التعمية. قد يسبب ضعف الإدراك والنعاس وتفاقم الإمساك
رذاذ الأنف **Ipratropium** (0.03٪ أو 0.06٪) – يعطى تحت اللسان ما يصل إلى 2 بخاخات ثلاث مرات في اليوم من 0.06٪ أو داخل الأنف، 1 بخاخ في كل فتحة أنف يوميا من 0.03٪ [55,56]	دعم محدود للأدبيات. كانت التجربة العشوائية المضبوطة الوحيدة التي تم التحكم فيها بالغفل والتي تم إجراؤها سالبة[57]
Lofexidine 0.2 ملغ مرتين يوميا[58]	α2 ناهض. بيانات قليلة جدا. قد يؤدي إلى تفاقم الذهان والاكتئاب ويسبب انخفاض ضغط الدم
Metoclopramide جرعة البدء من 10mg يوميا [16،59،60]	وجدت تجربة مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي أن Metoclopramide كان مرتبطا بانخفاض كبير في فرط اللعاب الليلي وسيلان اللعاب.
Moclobemide 300-150 ملغ / يوم[45]	فعال في 9 من 14 مريضا عولجوا في دراسة واحدة مفتوحة. يبدو أنه فعال مثل Amisulpride (انظر أعلاه)
N-Acetylcysteine [61]	مضاد للأكسدة يعدل أيضا مسارات glutamatergic والعصبية والالتهابية. تم الإبلاغ عن سلسلة حالات صغيرة مع انخفاض كبير في سيلان الطمث.

الجدول 1.40 (تابع)

العلاج	تعليقات
Oxybutynin 5 ملغ حتى مرتين يوميا[62]	تقرير حالة واحدة
Pirenzepine 150-50 ملغ/يوم [63-65]	مضاد انتقائي M1، M4. تشير الخبرة السريرية الواسعة إلى الفعالية في البعض ولكن التجارب العشوائية فقط لم تقترح أي تأثير. لا تزال تستخدم على نطاق واسع. ليس لديه ترخيص بريطاني لأي إشارة. قد يسبب الإمساك.
propantheline 7.5 ملغ في الليل [15-16]	مضادات الكولين الطرفية. لا آثار مركزية. اثنين من التجارب العشوائية المضبوطة (واحد إيجابي). قد يؤدي إلى تفاقم الإمساك
Quetiapine [51]	قد يقلل من فرط اللعاب عن طريق السماح باستخدام جرعات أقل من clozapine
Sulpiride 300-150 ملغ / يوم [5،16،66،67]	بدعم من واحد، RCT إيجابية صغيرة ومراجعة كوكرين لزيادة clozapine مع sulpiride (في جرعات الكبريتيد أعلى). قد يسمح بتقليل جرعة clozapine

المراجع

1. Man WH, et al. Reporting patterns of sialorrhea comparing users of clozapine to users of other antipsychotics: a disproportionality analysis using vigibase. *J Clin Psychopharmacol* 2020; **40**:283–286.
2. Subramanian S, et al. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **6**:Cd009555.
3. Schoretsanitis G, et al. Elevated clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60:329–335.
4. Hinkes R, et al. Aspiration pneumonia possibly secondary to clozapine-induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 1996; **16**:462–463.
5. Saenger RC, et al. Aspiration pneumonia due to clozapine-induced sialorrhea. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016; **9**:170–172.
6. Gurrera RJ, et al. Aspiration pneumonia: an underappreciated risk of clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:174–176.
7. Kaplan J, et al. Clozapine-associated aspiration pneumonia: case series and review of the literature. *Psychosomatics* 2017; **58**:199–203.
8. Praharaj SK, et al. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology* 2006; **185**:265–273.
9. Davydov L, et al. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother* 2000; **34**:662–665.
10. Rogers DP, et al. Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Pharmacotherapy* 2000; **20**:1092–1095.
11. Rabinowitz T, et al. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1996; **40**:1132–1134.
12. Ben Aryeh H, et al. Salivary flow-rate and composition in schizophrenic patients on clozapine: subjective reports and laboratory data. *Biol Psychiatry* 1996; **39**:946–949.
13. Praharaj SK, et al. Salivary flow rate in patients with schizophrenia on clozapine. *Clin Neuropharmacol* 2010; **33**:176–178.
14. Sockalingam S, et al. Review: insufficient evidence to guide use of drugs for clozapine induced hypersalivation. *Evid Based Ment Health* 2009; **12**:12.
15. Syed R, et al. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Cd005579.
16. Chen SY, et al. Treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2019; **33**:225–238.
17. Palmer SE, et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:759–768.
18. West S, et al. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: a potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; **46**:32–37.
19. Kreinin A, et al. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; **21**:99–103.
20. Kreinin A, et al. Amisulpride versus moclobemide in treatment of clozapine-induced hypersalivation. *World J Biol Psychiatry* 2010; **12**:620–626.

21. Praharaj SK, et al. Amisulpride treatment for clozapine-induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**:189–190.
22. Aggarwal A, et al. Amisulpride for clozapine induced sialorrhea. *Psychopharmacol Bull* 2009; **42**:69–71.
23. Croissant B, et al. Reduction of side effects by combining clozapine with amisulpride: case report and short review of clozapine-induced hypersalivation-a case report. *Pharmacopsychiatry* 2005; **38**:38–39.
24. Praharaj SK, et al. Amisulpride improved debilitating clozapine-induced sialorrhea. *Am J Ther* 2011; **18**:e84–e85.
25. Kulkarni RR. Low-dose amisulpride for debilitating clozapine-induced sialorrhea: case series and review of literature. *Indian J Psychol Med* 2015; **37**:446–448.
26. Copp P, et al. Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhoea. *Br J Psychiatry* 1991; **159**:166.
27. Praharaj SK, et al. Amitriptyline for clozapine-induced nocturnal enuresis and sialorrhoea. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **63**:128–129.
28. Sinha S, et al. Very low dose amitriptyline for clozapine-associated sialorrhea. *Curr Drug Saf* 2016; **11**:262–263.
29. Antonello C, et al. Clozapine and sialorrhea: a new intervention for this bothersome and potentially dangerous side effect. *J Psychiatry Neurosci* 1999; **24**:250.
30. Mustafa FA, et al. Sublingual atropine for the treatment of severe and hyoscine-resistant clozapine-induced sialorrhea. *Afr J Psychiatry* 2013; **16**:242.
31. Matos Santana TE, et al. Sublingual atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Schizophr Res* 2017; **182**:144–145.
32. Mubaslat O, et al. The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2020; **237**:2905–2915.
33. Van Der Poorten T, et al. The sublingual use of atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea: a systematic review. *Clin Case Rep* 2019; **7**:2108–2113.
34. Leung JG, et al. Potential problems surrounding the use of sublingually administered ophthalmic atropine for sialorrhea. *Schizophr Res* 2017; **185**:202–203.
35. Spivak B, et al. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; **12**:213–215.
36. Praharaj SK, et al. Complete resolution of clozapine-induced sialorrhea with low dose trihexyphenidyl. *Psychopharmacol Bull* 2010; **43**:73–75.
37. Reinstein M, et al. Comparative efficacy and tolerability of benzatropine and terazosin in the treatment of hypersalivation secondary to clozapine. *Clin Drug Investig* 1999; **17**:97–102.
38. Kahl KG, et al. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology* 2004; **173**:229–230.
39. Steinlechner S, et al. Botulinum toxin B as an effective and safe treatment for neuroleptic-induced sialorrhea. *Psychopharmacology* 2010; **207**:593–597.
40. Kahl KG, et al. [Pharmacological strategies for clozapine-induced hypersalivation: treatment with botulinum toxin B in one patient and review of the literature]. *Nervenarzt* 2005; **76**:205–208.
41. Verma R, et al. Botulinum toxin: a novel therapy for clozapine-induced sialorrhoea. *Psychopharmacology* 2018; **235**:369–371.
42. Stern RG, et al. Clozapine-induced sialorrhea alleviated by bupropion–a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; **33**:1578–1580.
43. Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *J Clin Psychopharmacol* 1992; **12**:69–70.
44. Praharaj SK, et al. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *Journal of Psychopharmacology* 2005; **19**:426–428.
45. Duggal HS. Glycopyrrolate for clozapine-induced sialorrhea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; **31**:1546–1547.
46. Robb AS, et al. Glycopyrrolate for treatment of clozapine-induced sialorrhea in three adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; **18**:99–107.
47. Liang CS, et al. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res* 2010; **119**:138–144.
48. Man WH, et al. The effect of glycopyrrolate on nocturnal sialorrhea in patients using clozapine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2017; **37**:155–161.
49. Praharaj SK, et al. Low-dose glycopyrrolate for clozapine-associated sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:392.
50. Webber MA, et al. Guanfacine treatment of clozapine-induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:675–676.
51. McKane JP, et al. Hyoscine patches in clozapine-induced hypersalivation. *Psychiatric Bulletin* 2001; **25**:277.
52. Gaftanyuk O, et al. Scolpolamine patch for clozapine-induced sialorrhea. *Psychiatr Serv* 2004; **55**:318.
53. Segev A, et al. Hyoscine for clozapine-induced hypersalivation: a double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2019; **34**:101–107.
54. Takeuchi I, et al. Effect of scopolamine butylbromide on clozapine-induced hypersalivation in schizophrenic patients: a case series. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; **13**:109–112.
55. Calderon J, et al. Potential use of ipatropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; **15**:49–52.
56. Freudenreich O, et al. Clozapine-induced sialorrhea treated with sublingual ipratropium spray: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:98–100.
57. Sockalingam S, et al. Treatment of clozapine-induced hypersalivation with ipratropium bromide: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:1114–1119.
58. Corrigan FM, et al. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha 2 adrenoceptor. *Br J Psychiatry* 1995; **167**:412.
59. Kreinin A, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of metoclopramide for hypersalivation associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:200–205.
60. Hallahan B. Metoclopramide may be effective for clozapine-induced hypersalivation. *Evid Based Ment Health* 2016; **19**:124.

61. Uzun Ö, et al. Effect of N-acetylcysteine on clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a case series. *Int Clin Psychopharmacol* 2020; **35**:229–231.
62. Leung JG, et al. Immediate-release oxybutynin for the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2011; **45**:e45.
63. Fritze J, et al. Pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation. *Lancet* 1995; **346**:1034.
64. Bai YM, et al. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; **21**:608–611.
65. Schneider B, et al. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004; **37**:43–45.
66. Kreinin A, et al. Sulpiride addition for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: preliminary study. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2005; **42**:61–63.
67. Wang J, et al. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008125.

نقص حركية الجهاز الهضمي الناجم عن clozapine (CIGH)

الإمساك هو أحد الآثار الضارة الشائعة لعلاج clozapine مع انتشار أكثر من 30 ٪، ثلاثة أضعاف ما ينظر إليه مع مضادات الذهان الأخرى.[1] آلية العمل ليست مفهومة تماما ولكن يعتقد أنها مزيج من مضادات الكولين[2,3] للدواء وخصائص مضادات الهيستامين،[4] والتي تزداد تعقيدا بسبب العداء في مستقبلات 5-HT3.[2،5،3] بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي التخدير الناجم عن clozapine إلى نمط حياة مستقر ،[4] وهو في حد ذاته عامل خطر للإمساك.
يسبب clozapine الإمساك عن طريق إبطاء وقت العبور عبر الأمعاء. متوسط أوقات العبور أطول بأربع مرات من المعتاد و80٪ من مرضى clozapine يظهرون انخفاضا في وقت العبور.[6]
الإمساك الناجم عن clozapine هو أكثر شيوعا من خلل التنسج في الدم، ومعدلات الوفيات أعلى أيضا.[4] عندما يكون الإمساك شديدا، يكون معدل إماتة الحالات حوالي 20-30٪.[8،7،4] وجدت أحدث (وأكبر) دراسة [9] حدوث 37 / 10,000 حالة من نقص الحركة الشديد و7 / 10,000 حالة وفاة مرتبطة بالإمساك. وبلغت نسبة إماتة الحالات 18٪. من الواضح أن هناك حاجة إلى تعزيز مراقبة CIGH لتقليل احتمالية الوفاة المرتبطة بالإمساك.
يوصى بفحص تاريخ الجهاز الهضمي والبطن قبل بدء العلاج، وإذا كان المريض يعاني من الإمساك، فلا ينبغي أن يبدأ clozapine حتى يتم حل هذه المشكلة.[8] يكون CIGH أكثر حدة خلال الأشهر الأربعة الأولى من العلاج ،[8] ولكن قد يحدث في أي وقت. قد يكون اعتماد معيار روما الثالث[10] في FBCs الروتينية استراتيجية ناجحة لمكافحة الوفيات التي يمكن الوقاية منها بسبب CIGH، على الرغم من أن هذا لا يضمن تحديد نقص الحركة.[11]
تختلف الآراء حول العلاقة بين جرعة clozapine والإمساك، وبين مستوى clozapine البلازما والإمساك.[13،12،8] ومع ذلك، فإن الوفيات التي حدثت نتيجة ل CIGH كانت أعلى من متوسط الجرعات اليومية (متوسط 535 ملغ/ يوم).[8,14] في وقت الوفاة، متوسط مدة علاج clozapine هو 2.5 سنة.(9) اقترحت كبر السن وجنس الذكور والجرعات اليومية الأعلى كعوامل خطر محتملة للوفاة استنادا إلى استعراض سلسلة الحالات (الجدول 1-41).[14]

الجدول 1.41 عوامل الخطر للإصابة بالإمساك الناجم عن clozapine [15،8-18]

زيادة العمر
الجنس الأنثوي
الأدوية المضادة للكولين
ارتفاع جرعة clozapine / مستوى البلازما (ضع في اعتبارك تأثير الأدوية المتفاعلة أو التوقف عن التدخين)
فرط كالسيوم الدم
أمراض الجهاز الهضمي
السمنة
التعرق
نظام غذائي منخفض الألياف
عادات الأمعاء السيئة
الجفاف (يتفاقم بسبب فرط اللعاب)
الداء السكري
قصور الغدة الدرقية
مرض باركنسون
التصلب المتعدد

الوقاية والإدارة البسيطة ل CIGH

قد تقلل معايرة clozapine البطيئة من خطر الإصابة بالإمساك، مع زيادة الجرعة التي لا تتجاوز 25 ملغ / يوم أو 100 ملغ / أسبوع.[19] يمكن أن تؤدي زيادة تناول الألياف الغذائية إلى ما لا يقل عن 20-25 جراما يوميا إلى زيادة وزن البراز ولكن يمكن أن تقلل من وقت عبور الأمعاء [18,20] (تقلل الألياف أو تزيد من وقت العبور اعتمادا على وقت العبور الأولي [21]). إذا تم زيادة تناول الألياف، فمن المهم الحفاظ على كمية كافية من السوائل (1.5-2 لتر / يوم) لتجنب انسداد الأمعاء.[8،18،22] ستكون مخططات الطعام والسوائل اليومية مثالية لمراقبة تناول الألياف والسوائل خاصة أثناء مرحلة معايرة clozapine. ممارسة التمارين الرياضية بانتظام (150 دقيقة / أسبوع)[23] بالإضافة إلى اتباع نظام غذائي غني بالألياف وزيادة تناول السوائل تساعد أيضا في الوقاية من CIGH. [24,25]

المراقبة النشطة للمرضى، بما في ذلك الاستجواب المباشر، أمر ضروري. المرضى في كثير من الأحيان لا يبلغون عن أنفسهم حتى الإمساك الذي يهدد الحياة.[8] يوصى باستخدام مخططات البراز يوميا لأول 4 أسابيع، وأسبوعيا أو شهريا بعد ذلك. إذا كان هناك تغيير عن عادة الأمعاء الأساسية المعتادة أو أقل من ثلاث حركات أمعاء (BM) في الأسبوع[10]، تتم الإشارة إلى فحص البطن.[8] عندما يستبعد هذا انسداد الأمعاء، يجب البدء في كل من المنشط والملين لتليين البراز، كما هو مقترح في بروتوكول برروا 26 (على سبيل المثال senna 15 ملغ nocte وdocusate 100 ملغ ثلاث مرات يوميا[8،26،27]). المسهلات السائبة ليست فعالة عادة في الإمساك البطيء العبور[2،28] وبالتالي يجب تجنبها. هناك بعض الأدلة على أن lactulose و polyethylene glycol (مثل Movicol) فعالان[2,29] ويمكن اعتبارهما بالإضافة إلى تركيبة المنشطات والمنقية.[26] سيحتاج معظم الأشخاص المصابين ب CIGH إلى ملين منبه مثل senna أو bisacodyl. ولا ينبغي حجبها على أساس أن استخدام المنشطات على المدى الطويل محظور عادة.

يجب أيضا أن يسترشد اختيار الملين باستجابة المريض السابقة لبعض العوامل بالاقتران مع مراعاة سرعة العمل المطلوبة.[30] لن يكون من المناسب، على سبيل المثال، بدء علاج lactulose (الذي يستغرق ما يصل إلى 72 ساعة من استخدام منتظم للعمل[31]) لشخص يحتاج إلى علاج عاجل. عادة ما تكون المسهلات المنشطة هي الأسرع تأثيرا (6-10 ساعات). يجب زيادة جرعات ملين كل 48 ساعة حتى حل الأعراض (الجرعة القصوى المعتادة من السنا هي 30 ملغ، دوكوسات 500 ملغ). يمكن استخدام تحاميل Glycerin (2x4g) وعادة ما تكون فعالة في غضون 30 دقيقة، ولكن لا توجد بيانات عن استخدامها في CIGH. في الواقع، تجدر الإشارة إلى أن البيانات المنشورة التي تدعم اختيار ملين للإمساك المرتبط بمضادات الذهان متفرقة وذات نوعية رديئة.[11]

إدارة CIGH الحاد المشتبه به

العلامات والأعراض التي تستدعي العناية الطبية الفورية هي آلام البطن، والانتفاخ، والقيء، والإسهال الفيضي، وأصوات الأمعاء الغائبة، والبطن الحاد، والقيء البراز، وأعراض الإنتان.[7، 8، 19، 32-39] كانت هناك تقارير حالة عن وفيات تحدث بعد ساعات فقط من ظهور الأعراض الأولى،[40] وهذا يؤكد الحاجة الملحة للتقييم الفوري والإدارة (بما في ذلك وقف clozapine). لذلك يجب أن يكون هناك عتبة منخفضة للإحالة إلى أخصائي أمراض الجهاز الهضمي و / أو A &E عندما تفشل الإدارة المحافظة أو يكون الإمساك شديدا وحادا. [8,41]

إعادة إعطاء clozapine بعد الإمساك الشديد

تم إعادة إعطاء بعض المرضى بنجاح بعد الحالات الشديدة من CIGH، ومع ذلك، فإن هذه العملية لا تأتي بدون مخاطر. يجب استخدام التدابير الوقائية لأولئك الذين لديهم تاريخ من CIGH أو الذين يعتبرون معرضين لخطر كبير لتطوير CIGH. تقليل استخدام الأدوية الأخرى المسببة للإمساك وضمان إمكانية تعديلها

يتم تجنب عوامل الخطر عن طريق (تناول الألياف والسوائل، ممارسة الرياضة). في حالة عدم تجربة المسهلات التقليدية بجرعات منتظمة وكافية، يجب القيام بذلك. ومع ذلك، عندما فشل هذا النهج سابقا، توفر عدد من الخيارات التجريبية. يجب على الواصفين التعرف على الأدبيات (على الأقل من خلال قراءة SPC) قبل استخدام أي من هذه العلاجات وتشجيع إشراك أخصائيي المعدة والأمعاء.

تم ترخيص البروستاغلاندين E1 التناظري **lubiprostone** في المملكة المتحدة (تم إيقافه في عام 2018 لأسباب تجارية) لعلاج التشكل المزمن مجهول السبب والأعراض المرتبطة به لدى البالغين، عند الاستجابة للنظام الغذائي و التدابير غير الدوائية الأخرى (مثل التدابير التعليمية والنشاط البدني) غير قابلة للتخصيص.[42] الجرعة الموصى بها للإشارة المرخصة سابقا هي 24 ميكروغرام مرتين يوميا لمدة أقصاها أسبوعان .[42] تم الإبلاغ عن أن Lubiprostone فعال في تجنب الحاجة إلى ملينات أخرى في حالة إعادة إعطاء clozapine - انخفاض حالة شديدة من CIGH،[43] ويستخدم في بعض المراكز لهذا الاستطباب.[43]

من المعروف أيضاً أن **Orlistat** ، وهو دواء يستخدم للمساعدة في إنقاص الوزن، له تأثير ملين بشكل جزئي عند تناول نظام غذائي غني بالدهون. تم الإبلاغ عن استخدامه بنجاح لثلاثة مرضى يعانون من الإمساك الشديد المرتبط باستخدام المواد الأفيونية (الإمساك الناجم عن نقص الحركة).[44] وجدت دراسة صغيرة معشاة خاضعة للتحكم الوهمي للـ orlistat للإمساك الناجم عن clozapine فرقا إيجابيا ذا دلالة إحصائية في نقطة نهاية الدراسة (الأسبوع 16) لانتشار الإمساك والإسهال والبراز الطبيعي لل Orlistat مقارنة بالدواء الوهمي ،[45] على الرغم من أن 47 من 54 مشاركا يحتاجون إلى ملينات تقليدية. لاحظ أيضا أنه من المعروف أن orlistat يقلل من امتصاص بعض الأدوية من الجهاز الهضمي. لذلك من المهم مراقبة مستويات clozapine البلازما في حالة بدء العلاج باستخدام orlistat. قد يكون من الصعب بشكل خاص استخدام orlistat خارج إعدادات الدراسة السريرية لأنه بدون الالتزام بنظام غذائي صارم منخفض الدهون، يمكن أن تكون الآثار الجانبية للمعدة غير سارة (على وجه التحديد، تسرب المستقيم الدهني).

تم وصف **Bethanechol**، وهو ناهض كوليني، بأنه فعال في تقليل كمية المسهلات والحقن الشرجية المطلوبة للحفاظ على حركات الأمعاء المنتظمة للمريض الذي تم تشخيصه ب CIGH المرتبط ب clozapine.[46] تم استخدام Bethanechol، في هذه الحالة، بجرعة 10mg TDS. يجب أن يبدأ فقط بعد فشل الخيارات الأخرى وبالتشاور مع أخصائي أمراض الجهاز الهضمي.[46]

Prucalopride هو ناهض 5HT4 الذي يزيد من حركة الأمعاء، وهو مرخص للإمساك المزمن حيث فشلت المسهلات في توفير الراحة الكافية. تم وصف تقارير حالة الاستخدام الناجح للإمساك الناجم عن clozapine،[47،48] وتم إثبات فعالية اللاكتولوز لهذا المؤشر في ملصق مفتوح درس.[49] **Linaclotide** (مرخص في المملكة المتحدة للإمساك في متلازمة القولون العصبي) و**plecanatide** (متوفر في الولايات المتحدة للإمساك المزمن مجهول السبب) عبارة عن سيكلاز غوانيلات عن طريق الفم C ناهضات. كما لم يتم نشر أي بيانات حتى الآن تدعم استخدامها في مضادات الذهان التي تسبب الإمساك.

المراجع

1. Shirazi A, et al. Prevalence and predictors of clozapine associated constipation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Molecular Sci* 2016; **17**:863.
2. Hibbard KR, et al. Fatalities associated with clozapine-related constipation and bowel obstruction: a literature review and two case reports. *Psychosomatics* 2009; **50**:416–419.
3. Rege S, et al. Life-threatening constipation associated with clozapine. *Austr Psychiatry* 2008; **16**:216–219.

4. De Hert M, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011; **26**:34–44.
5. Meltzer HY, et al. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 1991; **43**:587–604.
6. Every-Palmer S, et al. Clozapine-treated patients have marked gastrointestinal hypomotility, the probable basis of life-threatening gastrointestinal complications: a cross sectional study. *E Bio Med* 2016; **5**:125–134.
7. Cohen D, et al. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**:1307–1312.
8. Palmer SE, et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:759–768.
9. Every-Palmer S, et al. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: a 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious or fatal 'slow gut' reactions, and comparison with international drug safety advice. *CNS Drugs* 2017; **31**:699–709.
10. Rome Foundation. Rome IV disorders and criteria. 2020; https://theromefoundation.org.
11. Every-Palmer S, et al. Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **1**:Cd011128.
12. Chengappa KN, et al. Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:311–316.
13. Vella-Brincat J, et al. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility. *Austr Psychiatry* 2011; **19**:450–451.
14. West S, et al. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: a potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; **46**:32–37.
15. Nielsen J, et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:603–613; quiz 613.
16. Nielsen J, et al. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; **38**:592–598.
17. Longmore M, et al. *Oxford handbook of clinical medicine*. Oxford, UK: OUP Oxford; 2010.
18. ZTAS. Zaponex fact sheet – constipation. 2013; https://dokumen.tips/documents/zaponex-fact-sheet-constipation-ztascom-aj-van-beelen-phd-december-2013-m.html.
19. Hayes G, et al. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995; **152**:298.
20. Muller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; **296**:615–617.
21. Harvey RF, et al. Effects of increased dietary fibre on intestinal transit. *Lancet* 1973; **1**:1278–1280.
22. National Prescribing Centre. The management of constipation. *MedRec Bulletin* 2011; **21**:1–8.
23. NHS. Exercise: physical activity guidelines for adults aged 19 to 64. 2019; https://www.nhs.uk/live-well/exercise.
24. Fitzsimons J, et al. A review of clozapine safety. *Expert Opinion on Drug Safety* 2005; **4**:731–744.
25. Young CR, et al. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998; **24**:381–390.
26. Every-Palmer S, et al. The porirua protocol in the treatment of clozapine-induced gastrointestinal hypomotility and constipation: a pre- and post-treatment study. *CNS Drugs* 2017; **31**:75–85.
27. Swegle JM, et al. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician* 2006; **74**:1347–1354.
28. Voderholzer WA, et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997; **92**:95–98.
29. Brandt LJ, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; **100 Suppl 1**:S5–S21.
30. Bleakley S, et al. *Clozapine handbook*. Warwickshire, UK: Lloyd-Reinhold Communications LLP; 2013.
31. Intrapharm Laboratories Limited. Summary of Product Characteristics. Lactulose 10 g/15 ml oral solution sachets. 2017; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25597.
32. Leong QM, et al. Necrotising colitis related to clozapine? A rare but life threatening side effect. *World J Emerg Surg* 2007; **2**:21.
33. Shammi CM, et al. Clozapine-induced necrotizing colitis. *J Clin Psychopharmacol* 1997; **17**:230–232.
34. Rondla S, et al. A case of clozapine-induced paralytic ileus. *Emerg Med J* 2007; **24**:e12.
35. Levin TT, et al. Death from clozapine-induced constipation: case report and literature review. *Psychosomatics* 2002; **43**:71–73.
36. Townsend G, et al. Case report: rapidly fatal bowel ischaemia on clozapine treatment. *BMC Psychiatry* 2006; **6**:43.
37. Karmacharya R, et al. Clozapine-induced eosinophilic colitis. *Am J Psychiatry* 2005; **162**:1386–1387.
38. Erickson B, et al. Clozapine-associated postoperative ileus: case report and review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; **52**:508–509.
39. Schwartz BJ, et al. A case report of clozapine-induced gastric outlet obstruction. *Am J Psychiatry* 1993; **150**:1563.
40. Drew L, et al. Clozapine and constipation: a serious issue. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; **31**:149.
41. Ikai S, et al. Reintroduction of clozapine after perforation of the large intestine–a case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2013; **47**:e31.
42. National Institute for Clinical Excellence. Final appraisal determination – lubiprostone for treating chronic idiopathic constipation. 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/ta318/documents/constipation-chronic-idiopathic-lubiprostone-final-appraisal-determination-document2.
43. Meyer JM, et al. Lubiprostone for treatment-resistant constipation associated with clozapine use. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**:71–72.
44. Guarino AH. Treatment of intractable constipation with orlistat: a report of three cases *Pain Med* 2005; **6**:327–328.
45. Chukhin E, et al. In a randomized placebo-controlled add-on study orlistat significantly reduced clozapine-induced constipation. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; **28**:67–70.
46. Poetter CE, et al. Treatment of clozapine-induced constipation with bethanechol. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:713–714.
47. Thomas N, et al. Prucalopride in clozapine-induced constipation. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; **52**:804.
48. Hui H. Prucalopride for the treatment of clozapine induced constipation: a case report *JOJ Case Studies* 2018; **6**:555683.
49. Damodaran I, et al. An open-label, head to head comparison study between prucalopride and lactulose for clozapine induced constipation in patients with treatment resistant schizophrenia. *Healthcare* 2020; **8**:533.

clozapine , قلة العدلات والليثيوم

خطر قلة العدلات التي يسببها clozapine وكثرة المحببات

حوالي 2.7 ٪ من المرضى الذين عولجوا مع clozapine يصابون بقلة العدلات. ومن بين هؤلاء، نصفهم يفعلون ذلك خلال الأسابيع ال 18 الأولى من العلاج وثلاثة أرباعهم بحلول نهاية السنة الأولى.[1] تشمل عوامل الخطر كونك من أصل أفريقي كاريبي، وصغر سنه، وانخفاض عدد الخلايا البيضاء الأساسية (WCC).[1] الخطر غير مرتبط بالجرعة. آلية قلة العدلات / ندرة المحببات التي يسببها clozapine غير واضحة؛ قد تكون كل من التأثيرات المناعية والسامة للخلايا المباشرة مهمة. علاوة على ذلك، قد تختلف الآلية بين الأفراد وأيضا بين الأشكال الخفيفة والشديدة من قمع النخاع.[2] ثلث المرضى الذين يتوقفون عن clozapine لأنهم أصيبوا بقلة العدلات أو ندرة المحببات سيصابون بخلل التنسج الدموي عند إعادة الإعطاء. عندما يكون خلل التنسج الفهرسي عبارة عن محببات، فإن خلل التنسج الدموي الثاني أمر لا مفر منه ويحدث دائما بسرعة أكبر ويكون أكثر حدة ويستمر لفترة أطول.[3] ليس هذا هو الحال بالضرورة حيث كان خلل التنسج الفهرسي هو قلة العدلات.[4]

ينشأ الارتباك بسبب الأسباب المحتملة المختلفة لانخفاض عدد العدلات لدى الأشخاص الذين يتناولون clozapine. قد يكون العد المنخفض الوحيد مجرد نتيجة عرضية ليس لها صلة سريرية، كما هو شائع مع جميع الأدوية. يمكن رؤية العديد من الأعداد المنخفضة (متتالية أو متقطعة) في الأشخاص المصابين بقلة العدلات العرقية الحميدة (BEN - انظر أدناه) أو نتيجة لقمع نخاع العظم المرتبط ب clozapine (خاصة إذا كان متتاليا ويسقط تدريجيا). ربما يمكن دائما تفسير ندرة المحببات الكاملة على أنها نتيجة لقمع نخاع العظم الشديد الناجم عن clozapine. يمكن أن يكون نمط النتائج مهما. في المرضى الذين لا يعانون من BEN، يسبق ندرة المحببات بشكل عام عدد العدلات الطبيعي الذي يتبعه بعد ذلك انخفاض حاد في العدلات (عادة أكثر من أسبوع أو أقل)[5,6] وفترة طويلة من العد بالقرب من الصفر (على افتراض أنه لم يتم علاجه).

من الصعب التعامل مع عدد العدلات التي لا تتبع هذا النمط المميز. لم تجد دراسة أيسلندية أي فرق في خطر قلة العدلات الشديدة بين مضادات الذهان clozapine وغير clozapine، مما يشير إلى أن العديد من حالات قلة العدلات أثناء علاج clozapine ربما لا تسببها clozapine.[7] في الواقع، وجد التحليل التلوي الذي يقارن خطر قلة العدلات بين clozapine ومضادات الذهان الأخرى أن clozapine لم يكن له ارتباط أقوى مع قلة العدلات من الأدوية المضادة للذهان الأخرى.[8]

معدل انتشار ندرة المحببات أثناء العلاج ب clozapine هو (0.4٪)،[9] أقل مما كان يعتقد سابقاً وخطر الوفاة الناتج عن هذا هو 0.05٪: حدث نادر. أكثر من 80٪ من حالات ندرة المحببات تتطور خلال الأسابيع ال 18 الأولى من العلاج.[1] تعتبر مجموعة تعاون clozapine الهولندية[10] أن خطر ندرة المحببات منخفض جدا لدرجة أن المريض المؤهل عقليا قد يتوقف عن المراقبة الدموية الروتينية بعد 6 أشهر من العلاج. ومع ذلك، لا تزال المجموعة توصي بإجراء اختبار التردد المنخفض، على سبيل المثال، أربع مرات في السنة إذا تم إيقاف المراقبة الروتينية.

تشمل عوامل خطر ندرة المحببات زيادة العمر والعرق الآسيوي.[1] قد يكون بعض المرضى مهيئين وراثيا.[11] على الرغم من أن النطاق الزمني وعوامل الخطر الفردية لتطوير ندرة المحببات تختلف عن تلك المرتبطة بانخفاض عدد العدلات / من قبيل الصدفة، فمن الصعب التأكد في أي مريض معين من أن قلة العدلات ليست مقدمة لكثرة المحببات.

مراقبة أمراض الدم إلزامية للتخفيف من مخاطر الدم. ومع ذلك، توجد في جميع أنحاء العالم اختلافات ملحوظة في التوصيات المتعلقة بتواتر الرصد وعتبة وقف clozapine،[12] مما يعكس، ربما، ضعف الأدلة التي تستند إليها. في أكتوبر 2015، أدخلت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) تغييرات على نظام مراقبة clozapine مما جعل عدد العدلات المطلق (ANC) إلزاميا فقط وخفض عتبة التوقف عن علاج clozapine.[13] يوصى بإيقاف العلاج ب clozapine عندما تنخفض العدلات إلى أقل من 1000 / مم 3 (مقارنة بتوصيات المملكة المتحدة للتوقف إذا كان ANC < 1500 / مم^3). ستؤدي لوائح إدارة الغذاء والدواء الجديدة بلا شك إلى تحسين استخدام clozapine في الولايات المتحدة الأمريكية وقد يكون لها آثار على المستوى الدولي.

هناك أدلة على أن clozapine غير مستغل بشكل كبير في جميع أنحاء العالم، مع تباين كبير جدا في تكرار الوصفات الطبية من بلد إلى آخر.[14] يمكن تفسير ذلك جزئيا على الأقل بمتطلبات مراقبة الدم الصارمة. أدى تفشي COVID-19 في جميع أنحاء العالم في عام 2020 إلى إعادة تقييم مراقبة clozapine للدم مع مجموعة تقترح تخفيضها من شهرية إلى ثلاثة أشهر للمرضى الذين تلقوا clozapine لأكثر من عام واحد دون تاريخ من قلة العدلات. [15] عند النظر في أن تطور ندرة المحببات يحدث على مدار أسبوع أو أقل، فإن قيمة المراقبة الشهرية مشكوك فيها بشكل واضح، خاصة في المرضى الذين يقترب الخطر الإجمالي لكثرة المحببات من الصفر.

قلة العدلات العرقية الحميدة

قلة العدلات العرقية الحميدة (BEN) هي حالة وراثية معترف بها على نطاق واسع يكون فيها عدد العدلات منخفضا نسبيا. الأشخاص المنحدرون من أصل أفريقي أو شرق أوسطي لديهم معدل انتشار أعلى. يتميز BEN بانخفاض WCCs التي قد تنخفض في كثير من الأحيان إلى ما دون الحد الأدنى للطبيعي. يمكن ملاحظة هذا النمط قبل وأثناء وبعد استخدام clozapine ومن المحتمل جدا أن يكون مسؤولا عن نسبة من قلة العدلات المرتبطة ب clozapine المرصودة أو الظاهر ووقف العلاج. تسمح العديد من البلدان بتسجيل حالة BEN حيث يتم تعيين حدود مختلفة (أدنى) لتعداد العدلات في هؤلاء المرضى. في حين أن قلة العدلات الحقيقية التي يسببها clozapine يمكن أن تحدث في سياق BEN، تشير الأدلة الحالية إلى أن BEN لا يشكل خطرا متزايدا للإصابة بخلل التنفس أثناء علاج clozapine.[16,17]

الأدوية المتزامنة

يتم وصف فئات مختلفة من الأدوية المرتبطة بالآثار الضارة الدموية مع clozapine. وتشمل هذه مضادات الذهان الأخرى، والأدوية المضادة للنوبات مثل sodium valproate وcarbamazepine، ومضادات البكتيريا، وعوامل الجهاز الهضمي مثل مثبطات مضخة البروتون. يصاب العديد من المرضى بقلة العدلات على clozapine ولكن ليس كلهم مرتبطون ب clozapine أو حتى مرضيين. يجب دائما النظر في الدور المساهم المحتمل لهذه العوامل وإيقاف هذه العوامل إذا تمت محاولة إعادة إعطاء clozapine.[18]

خيارات العلاج

قبل بدء العلاج، من المهم تقييم القيم الدموية الأساسية. إذا كان المريض يشتبه في إصابته ب BEN، فيجب أن يكون هناك إحالة إلى أخصائي أمراض الدم للتأكيد .[19]

لا يمكن التمييز بين سمية clozapine الحقيقية وقلة العدلات التي لا علاقة لها ب clozapine على وجه اليقين ولكن بعض العوامل مهمة. ينصح بالتشاور مع أخصائي أمراض الدم فيما يتعلق ب BEN واستبعاد أي أدوية أخرى موصوفة قد تكون مسؤولة. لا ينصح باستخدام عوامل علاجية المنشأ لرفع مستوى WCC في المرضى الذين يعانون من قلة العدلات التي يسببها clozapine سابقا (أي اليقين من أن clozapine كان السبب). يجب استخدام الليثيوم أو الأدوية الأخرى فقط لرفع مستوى مجلس الكنائس العالمي حيث يسود شعور قوي بأن نوبات قلة العدلات السابقة لا علاقة لها ب clozapine. لا ينبغي إعادة إعطاء المرضى الذين أصيبوا بنوبة سابقة من ندرة المحببات التي تعزى إلى clozapine.

الليثيوم

يزيد الليثيوم من عدد العدلات وإجمالي WCC بشكل حاد ومزمن. تم تحديد حجم هذا التأثير بشكل سيئ، ولكن تم الإبلاغ عن متوسط عدد العدلات البالغ 11.9×10^9 / لتر في المرضى الذين عولجوا بالليثيوم ولوحظ ارتفاع متوسط في عدد العدلات من 2×10^9 / لتر في المرضى الذين عولجوا ب clozapine بعد إضافة الليثيوم. لا يبدو أن هذا التأثير مرتبط بالجرعة بشكل واضح، على الرغم من أنه قد تكون هناك حاجة إلى حد أدنى من مستوى مصل الليثيوم يبلغ 0.4 مليمول / لتر. الآلية ليست مفهومة تماما.[20]

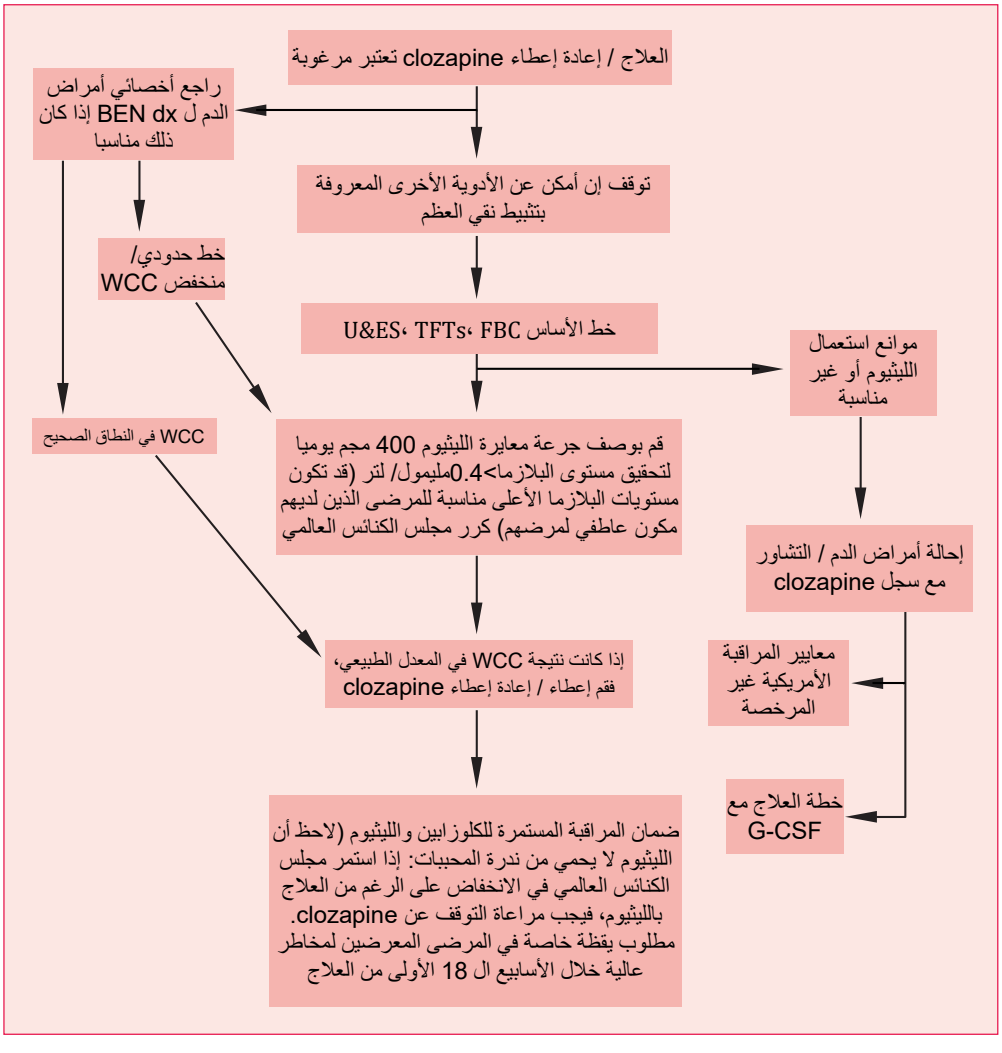
تم استخدام الليثيوم لزيادة WCC في المرضى الذين ظهر لديهم قلة العدلات أثناء تناول clozapine، مما يسمح باستمرار علاج clozapine. تم نشر العديد من تقارير الحالات في البالغين[21-25] وفي الأطفال[26،27]. كان لدى جميع المرضى تقريبا مستويات ليثيوم مصل > 0.6 مليمول / لتر. في سلسلة حالات (*n=25*) من المرضى الذين توقفوا عن clozapine بسبب خلل التنسج الدموي وتم إعادة تحديهم في وجود الليثيوم، أصيب واحد فقط بخلل التنسج اللاحق.[28] إذا كنت تفكر في الليثيوم، ناقش مع المستشار الطبي في خدمة المراقبة ذات الصلة لتحديد الإستراتيجية الدوائية المثلى لمريض معين.

لا يبدو أن الليثيوم يحمي من ندرة المحببات الحقيقية التي يسببها clozapine: حدثت حالة واحدة من ندرة المحببات القاتلة مع هذا المزيج[25] وتم الإبلاغ عن حالة ثانية من ندرة المحببات حيث كان نخاع العظم مقاوما للعلاج بعامل تحفيز مستعمرة المحببات (G-CSF).[29]

العامل المنبه لمستعمرة الخلايا المحببة (G-CSF)

إن استخدام G-CSF لتسهيل العلاج ب clozapine دون انقطاع في المرضى الذين يعانون من قلة العدلات السابقة هو استراتيجية تجذب اهتماما متزايدا، ولكنها مثيرة للجدل إلى حد ما. هناك تقارير حالة ناجحة من 30 إلى 32 و32،33 حالة غير ناجحة للمرضى الذين يتلقون G-CSF منتظم طويل الأجل لتمكين العلاج ب clozapine. بالإضافة إلى الآثار الجانبية المبلغ عنها لآلام العظام[34] وخلل التنسج العدلات،[35] فإن إعطاء G-CSF في مواجهة انخفاض أو انخفاض عدد العدلات قد يخفي قلة العدلات أو ندرة المحببات الوشيكة، مما يؤدي إلى عواقب وخيمة. لم يتم تحديد سلامة G-CSF على المدى الطويل؛ ربما يجب مراقبة كثافة العظام وحجم الطحال.

"عند الحاجة" قد يسمح G-CSF، الذي يتم إعطاؤه إذا انخفضت العدلات إلى ما دون عتبة محددة، بإعادة إعطاء clozapine للمرضى الذين يكون الليثيوم لديهم.



الشكل 1.4 استخدام الليثيوم مع clozapine

غير كافي لمنع "انخفاض" مجلس الكنائس العالمي إلى ما دون المعدل الطبيعي. مرة أخرى، تخاطر هذه الاستراتيجية بإخفاء قلة العدلات الشديدة أو ندرة المحببات. من المحتمل أيضا أن يكون من الصعب عمليا إدارته خارج وحدة متخصصة، حيث يلزم إجراء فحص دم متكرر (مرتين إلى ثلاث مرات في الأسبوع)، بالإضافة إلى الوصول الفوري إلى المراجعة الطبية و G-CSF نفسه.

التشاور مع أخصائي أمراض الدم والمناقشة مع المستشار الطبي في خدمة مراقبة clozapine أمر ضروري قبل التفكير في استخدام G-CSF. يجب مراعاة الظروف السريرية الفردية للمريض. على وجه الخصوص، يجب اعتبار المرضى معرضين لخطر كبير جدا لإعادة إعطاء clozapine إذا استوفت الحلقة الأولى من عسر التنسج أيا من المعايير التالية، وكلها تشير إلى أن الأعداد المنخفضة مرتبطة ب clozapine:

- غير متسق مع مجالس الكنائس العالمية السابقة (أي ليس جزءا من نمط من المجالس التجارية العالمية المنخفضة المتكررة)
- حدثت خلال الأسابيع ال 18 الأولى من العلاج
- شديدة (العدلات < $0.5 \times 10^9/1$) أو
- المطول.

في حين تم الإبلاغ عن عامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة على أنه يسمح بإعادة التحدي بنجاح مع clozapine في بعض الأشخاص الذين يعانون من نوبات سابقة من قلة العدلات التي يسببها clozapine،[36] فإن الأدلة المتاحة تستبعد مسار العمل هذا لشخص ما مع ندرة المحببات الحقيقية المرتبطة ب clozapine.[37]

إدارة المرضى الذين يعانون من:

- WCC الأولي المنخفض (<4×10^9 / لتر) أو العدلات (<2.5×10^9 / لتر)
- قلة الكريات البيض (WCC <3×10^9 / L) أو قلة العدلات (العدلات <1.5×10^9 / L) يعتقد أنها مرتبطة بقلة العدلات العرقية الحميدة. قد يكون هؤلاء المرضى من أصل أفريقي أو شرق أوسطي، وليس لديهم تاريخ من القابلية للإصابة بالعدوى ولديهم خلايا دم بيضاء طبيعية شكليا [38]
- نتائج "العنبر" المتكررة أثناء علاج ب clozapine
- نتيجة "حمراء" ربما لا علاقة لها ب clozapine

المراجع

1. Munro J, et al. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1999; **175**:576–580.
2. Whiskey E, et al. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; **21**:25–35.
3. Dunk LR, et al. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry* 2006; **188**:255–263.
4. Prokopez CR, et al. Clozapine rechallenge after neutropenia or leucopenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:377–380.
5. Almaghrebi AH. Safety of a clozapine trial following quetiapine-induced leukopenia: a case report. *Curr Drug Saf* 2019; **14**:80–83.
6. Patel NC, et al. Sudden late onset of clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Pharmacother* 2002; **36**:1012–1015.
7. Ingimarsson O, et al. Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry* 2016; **16**:441.
8. Myles N, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; **53**:403–412.
9. Li XH, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2020; **50**:583–594.
10. Netherlands Clozapine Collaboration Group. Guideline for the use of Clozapine version 05-02-2013. 2013; https://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2013/07/Guideline-for-the-use-of-Clozapine-2013.pdf.
11. Dettling M, et al. Further evidence of human leukocyte antigen-encoded susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis independent of ancestry. *Pharmacogenetics* 2001; **11**:135–141.
12. Nielsen J, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs* 2016; **30**:149–161.
13. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA modifies monitoring for neutropenia associated with schizophrenia medicine clozapine; approves new shared REMS program for all clozapine medicines. 2016; https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm.
14. Bachmann CJ, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017; **136**:37–51.
15. Siskind D, et al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Neurosci* 2020; **45**:222–223.
16. Manu P, et al. Benign ethnic neutropenia and clozapine use: a systematic review of the evidence and treatment recommendations. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**:e909–916.
17. Richardson CM, et al. Evaluation of the safety of clozapine use in patients with benign neutropenia. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**:e1454–e1459.
18. Shuman MD, et al. Exploring the potential effect of polypharmacy on the hematologic profiles of clozapine patients. *J Psychiatr Pract* 2014; **20**:50–58.
19. Whiskey E, et al. The importance of the recognition of benign ethnic neutropenia in black patients during treatment with clozapine: case reports and database study. *J Psychopharmacology* 2011; **25**:842–845.
20. Paton C, et al. Managing clozapine-induced neutropenia with lithium. *Psychiatric Bull* 2005; **29**:186–188.
21. Adityanjee A. Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 1995; **152**:648–649.
22. Silverstone PH. Prevention of clozapine-induced neutropenia by pretreatment with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1998; **18**:86–88.

23. Boshes RA, et al. Initiation of clozapine therapy in a patient with preexisting leukopenia: a discussion of the rationale of current treatment options. *Ann Clin Psychiatry* 2001; **13**:233–237.
24. Papetti F, et al. Treatment of clozapine-induced granulocytopenia with lithium (two observations). *Encephale* 2004; **30**:578–582.
25. Kutscher EC, et al. Clozapine-induced leukopenia successfully treated with lithium. *Am J Health Syst Pharm* 2007; **64**:2027–2031.
26. Sporn A, et al. Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; **13**:401–404.
27. Mattai A, et al. Adjunctive use of lithium carbonate for the management of neutropenia in clozapine-treated children. *Human Psychopharmacology* 2009; **24**:584–589.
28. Kanaan RA, et al. Lithium and clozapine rechallenge: a restrospective case analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**:756–760.
29. Valevski A, et al. Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; **8**:63–65.
30. Spencer BW, et al. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) can allow treatment with clozapine in a patient with severe benign ethnic neutropaenia (BEN): a case report. *J Psychopharmacol* 2012; **26**:1280–1282.
31. Hagg S, et al. Long-term combination treatment with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; **18**:173–174.
32. Joffe G, et al. Add-on filgrastim during clozapine rechallenge in patients with a history of clozapine-related granulocytopenia/agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 2009; **166**:236.
33. Mathewson KA, et al. Clozapine and granulocyte colony-stimulating factor: potential for long-term combination treatment for clozapine-induced neutropenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; **27**:714–715.
34. Puhalla S, et al. Hematopoietic growth factors: personalization of risks and benefits. *Mol Oncol* 2012; **6**:237–241.
35. Bain BJ, et al. Neutrophil dysplasia induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Hematol* 2010; **85**:354.
36. Myles N, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor to prevent recurrent clozapine-induced neutropenia on drug rechallenge: a systematic review of the literature and clinical recommendations. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; 4867417720516.
37. Lally J, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor in clozapine rechallenge: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2017; **37**:600–604.
38. Hsieh MM, et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007; **146**:486–492.

clozapine والعلاج الكيميائي

رسميا لم يعد يستخدم clozapine مع العوامل التي تسبب قلة العدلات. تسبب معظم العلاجات الكيميائية تثبيطا كبيرا لنخاع العظم. عندما ينخفض عدد خلايا الدم البيضاء إلى أقل من 3.0×10^9 / لتر clozapine عادة ما يتم إيقافه. هذا إجراء احترازي مهم للسلامة موضح في الترخيص / الملصقات الرسمية. بالنسبة للعديد من الأنظمة، يمكن التنبؤ بأن العلاج الكيميائي سيقلل من عدد خلايا الدم البيضاء إلى ما دون هذا المستوى، بغض النظر عن استخدام clozapine.

حيثما أمكن، يجب إيقاف clozapine قبل العلاج الكيميائي. ومع ذلك، فإن هذا سيعرض معظم المرضى لخطر الانتكاس أو التدهور، مما قد يؤثر بعد ذلك على قدرتهم على الموافقة على العلاج الكيميائي. هذا يشكل معضلة علاجية في المرضى الموصوفين ب clozapine وتتطلب العلاج الكيميائي. في الممارسة العملية، يواصل العديد من المرضى، وربما حتى الأغلبية، clozapine أثناء العلاج الكيميائي.

هناك عدد من تقارير الحالات التي تدعم استمرار clozapine أثناء العلاج الكيميائي،[1-18] ولكن تفسير هذه الأدبيات يجب أن يأخذ في الاعتبار التحيز العام المحتمل.[2] قبل البدء في العلاج الكيميائي للمريض الذي يتلقى clozapine، من الضروري وضع خطة علاج متفق عليها مع جميع موظفي الرعاية الصحية المعنيين وبالطبع المريض وأفراد الأسرة / مقدمي الرعاية؛ وسيشمل ذلك طبيب الأورام / الطبيب والطبيب النفسي والصيدلي وخدمة مراقبة clozapine. يجب وضع خطط مسبقة للإجراء الذي يجب اتخاذه عندما ينخفض تعداد الدم الأبيض إلى ما دون الحد الأدنى المقبول عادة. يجب أن تغطي هذه الخطة تواتر مراقبة أمراض الدم، وزيادة اليقظة فيما يتعلق بالعواقب السريرية لقلة العدلات / ندرة المحببات، إذا ومتى يجب إيقاف clozapine، والمكان من الأدوية مثل الليثيوم وعامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة (G-CSF)[19,20] لمحاولة دعم الحفاظ على عدد العدلات الطبيعي.

في المملكة المتحدة، ستطلب خدمة مراقبة clozapine عادة من الطبيب النفسي التوقيع على نموذج "استخدام غير مرخص" وستطلب مراقبة دم إضافية. يبدو أن المضاعفات نادرة ولكن هناك تقرير حالة واحدة عن استمرار قلة العدلات لمدة 6 أشهر بعد doxorubicin والعلاج الإشعاعي وclozapine.[ع] استخدام G-CSF 8 لعلاج كثرة الكريات المحببة المرتبطة بالعلاج الكيميائي وclozapine معا.[9،10،21] من المحتمل أن تكون مخاطر خلل التنسج الدموي الذي يهدد الحياة هي الأدنى لدى أولئك الذين تلقوا clozapine لمدة تزيد عن عام، والذين تكون قلة العدلات التي يسببها clozapine غير عادية للغاية.

الملخص

- إذا كان ذلك ممكنا، يجب إيقاف clozapine قبل بدء العلاج الكيميائي. ومع ذلك، بالنسبة لمعظم المرضى، الانسحاب غير ممكن أو معقول.
- يجب النظر في خطر الانتكاس أو تدهور المرض الذهاني قبل التوقف عن clozapine.
- إذا تدهورت الحالة العقلية للمريض، فقد يتراجع عن موافقته على العلاج الكيميائي.
- عندما يستمر علاج ب clozapine أثناء العلاج الكيميائي، يوصى بشدة باتباع نهج تعاوني بين طبيب الأورام والطبيب النفسي والصيدلية والمريض وخدمة مراقبة clozapine.

المراجع

1. Wesson ML, et al. Continuing clozapine despite neutropenia. *Br J Psychiatry* 1996; **168**:217–220.
2. Cunningham NT, et al. Continuation of clozapine during chemotherapy: a case report and review of literature. *Psychosomatics* 2014; **55**:673–679.
3. Bareggi C, et al. Clozapine and full-dose concomitant chemoradiation therapy in a schizophrenic patient with nasopharyngeal cancer. *Tumori* 2002; **88**:59–60.
4. Avnon M, et al. Clozapine, cancer, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; **150**:1562–1563.
5. Hundertmark J, et al. Reintroduction of clozapine after diagnosis of lymphoma. *Br J Psychiatry* 2001; **178**:576.
6. McKenna RC, et al. Clozapine and chemotherapy. *Hosp Community Psychiatry* 1994; **45**:831.
7. Haut FA. Clozapine and chemotherapy. *J Drug Devolop Clin Pract* 1995; **7**:237–239.
8. Rosenstock J. Clozapine therapy during cancer treatment. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:175.
9. Lee SY, et al. Combined antitumor chemotherapy in a refractory schizophrenic receiving clozapine. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000; **39**:234–239.
10. Usta NG, et al. Clozapine treatment of refractory schizophrenia during essential chemotherapy: a case study and mini review of a clinical dilemma. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; **4**:276–281.
11. Rosenberg I, et al. Restarting clozapine treatment during ablation chemotherapy and stem cell transplant for Hodgkin's lymphoma. *Am J Psychiatry* 2007; **164**:1438–1439.
12. Goulet K, et al. Case report: clozapine given in the context of chemotherapy for lung cancer. *Psychooncology* 2008; **17**:512–516.
13. Frieri T, et al. Maintaining clozapine treatment during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; **32**:1611–1612.
14. Sankaranarayanan A, et al. Clozapine, cancer chemotherapy and neutropenia – dilemmas in management. *PsychiatrDanub* 2013; **25**:419–422.
15. De Berardis D, et al. Safety and efficacy of combined clozapine-azathioprine treatment in a case of resistant schizophrenia associated with Behcet's disease: a 2-year follow-up. *GenHospPsychiatry* 2013; **35**:213–211.
16. Deodhar JK, et al. Clozapine and cancer treatment: adding to the experience and evidence. *Indian J Psychiatry* 2014; **56**:191–193.
17. Monga V, et al. Clozapine and concomitant chemotherapy in a patient with schizophrenia and new onset esophageal cancer. *Psychooncology* 2015; **24**:971–972.
18. Overbeeke MR, et al. Successful clozapine continuation during chemotherapy for the treatment of malignancy: a case report. *Int J Clin Pharm* 2016; **38**:199–202.
19. Whiskey E, et al. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; **21**:25–35.
20. Silva E, et al. Clozapine rechallenge and initiation despite neutropenia- a practical, step-by-step guide. *BMC Psychiatry* 2020; **20**:279.
21. Kolli V, et al. Treating chemotherapy induced agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factors in a patient on clozapine. *Psychooncology* 2013; **22**:1674–1675.

اختبار clozapine الجيني لعلاج clozapine

سعى عدد كبير من الدراسات إلى الكشف عن المتنبئات الجينية لل clozapine، سواء العلاجية أو الضارة. بشكل عام، تم الكشف عن تأثيرات صغيرة فقط وتكون المنفعة السريرية محدودة ما لم يتم الجمع بين تأثيرات المتغيرات الجينية رياضيا. عادة ما تكون الحساسية (احتمال التنبؤ بدقة بنتيجة محددة) منخفضة ولكن النوعية (احتمال استبعاد تلك النتيجة) غالبا ما تكون عالية جدا. يمكن دمج القيم العددية لهذه الفئات مع بيانات حدوث السكان لتوليد قيمة تنبؤية إيجابية (PPV - النسبة المئوية للأشخاص الذين سيختبرون النتيجة عند التنبؤ بها) والقيمة التنبؤية السلبية (NPV - النسبة المئوية للأشخاص الذين لن يختبروا تلك النتيجة عندما لا يتم التنبؤ بها).

الاستجابة

تم إثبات ثلاث متغيرات بشكل موثوق للتنبؤ بالنتائج العلاجية لل clozapine [1]

HTR2A rs6313C — ناقلات CC أقل عرضة للاستجابة من ناقلات T
استجابة CC 272/146، استجابة 54) 366/596 CT / TT٪ مقابل 62٪)

HTR2A rs6314 — من المرجح أن يستجيب الأليل C أكثر من الأليل T
استجابة الأليل C 1215/685، الأليل 56) 55/127 T٪ مقابل 43٪)

HTR3A rs1062613 — الأليل C أقل احتمالا للاستجابة من الأليل T
استجابة الأليل C 528/841، الأليل 63) 134/185 T٪ مقابل 72٪)

ندرة المحببات

ترتبط أربع متغيرات جينية بشكل موثوق بتغير خطر ندرة المحببات. تم العثور على بعض المتغيرات فقط في مجموعات عرقية معينة.

HLA-DQB1 — يمنح متغير التسلسل 6672 G > C (REC 21 G) خطرا أعلى بنسبة 1,175٪ من ندرة المحببات مقارنة بعامة السكان.
حساسية 21.5 ٪، خصوصية 98.4 ٪.[2]
القيمة التنبؤية الإيجابية 5.1٪، القيمة التنبؤية السلبية 99.7٪

HLA-DQB1 — الأليل DQB1*0502 مرتبط بكثرة المحببات في 7/5 دراسات (على سبيل المثال. ديتلينغ وآخرون، [3] يونس وآخرون[4]). متغير حجم التأثير.

HLA-B*59:01 — وجود أليل ينبئ بدرجة عالية من ندرة المحببات ولكنه نادر في سكان شرق آسيا وغائب تقريبا في القوقازيين.
الحساسية 31.8٪، الخصوصية 95.3٪ [5]
PPV 6.4٪، NPV 99.3٪

HLA DQB1/HLA-B — يتغير الحمض الأميني الفردي HLA DQB1 126Q و HLA-B 158 T المرتبط بزيادة خطر ندرة المحببات. إجمالا، كان لدى 39 حالة من أصل 95 حالة أليل واحد أو كلاهما. 175 من 206 من عناصر التحكم لم يكن لها أليل.
الحساسية 41.0٪، الخصوصية 85.0٪ [6,7] (36٪ و 89٪ الأرقام الواردة في مكان آخر[8]). لم يتم إعطاء PPV / NPV ولكن يمكن حسابها

متغيرات HLA-DQB1 ومتغيرات HLA-B في اختلال توازن الارتباط[8] (LD) ومن المحتمل أن تنقل نفس إشارة الارتباط. المتغيرات في LD موروثة معا

قلة العدلات العرقية الحميدة

ACKR1 rs2814778 يعتبر النمط الجيني CC عند rs2814778 (حالة دافي الملغية) هو سبب BEN[9]

الاستقلاب

يتم استقلاب clozapine إلى حد كبير بواسطة CYP1A2، وبدرجة أقل، CYP3A4 / 5.
CYP2D6 لا يلعب أي دور تقريبا. عادة ما يصنف معدل الأيض على أنه ضعيف (PM) أو متوسط (IM) أو واسع النطاق (EM) ويرتبط كل منها بمتغير جيني معين. لذلك يمكن أن يسمح التحليل الجيني بتقدير الجرعة المستهدفة من clozapine للفرد.

Cytochrome p4501A2 حالات PM / IM / EM يتم تحديدها عادة من خلال التحليل على سبيل المثال

CYP1A2*1 F/1 C/1A/1K[10]

Cytochrome p4503A4 حالات PM / IM / EM

CYP3A4 هو طريق ثانوي لعملية التمثيل الغذائي لل clozapine ولكن حالة الأيض تؤثر على تركيز الدم.[11]

Cytochrome p4503A5 حالات PM / IM / EM

CYP3A5 PM الحالات المرتبطة بارتفاع مستويات clozapine في الدم [12]

كما تم إثبات ارتباطات وراثية أخرى غير لا علاقة لها ب CYP.

NFIB rs28379954 *T > C* حاملات التصوير المقطعي المحوسب لديها تركيزات دم أقل بكثير من ناقلات TT في كل من المدخنين وغير المدخنين[13]

أيضاً، فإن**rs2472297** النمط الوراثي يتنبأ بشكل مستقل بمستويات clozapine البلازما. [14] مستويات هي الأعلى في ناقلات C / C والأدنى في ناقلات T / T (C / T في مكان ما بينهما). يقع تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة هذا في جينات ترميز CYP1A1 و CYP1A2 على الكروموسوم 15.

.

الآثار الضارة الأخرى

كما تم العثور على المتنبئات الجينية لالتهاب عضلة القلب[15] وزيادة الوزن[16] ولكن من المحتمل أن تكون الارتباطات ضعيفة جدا بحيث لا تسمح بالتطبيق السريري.[10]

المراجع

1. Gressier F, et al. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; **26**:163–185.
2. Athanasiou MC, et al. Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:458–463.
3. Dettling M, et al. Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; **58**:93–94.
4. Yunis JJ, et al. HLA associations in clozapine-induced agranulocytosis. *Blood* 1995; **86**:1177–1183.
5. Saito T, et al. Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry* 2016; **80**:636–642.
6. Girardin FR, et al. Cost-effectiveness of HLA-DQB1/HLA-B pharmacogenetic-guided treatment and blood monitoring in US patients taking clozapine. *Pharmacogenomics J* 2019; **19**:211–218.
7. Goldstein JI, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun* 2014; **5**:4757.
8. Legge SE, et al. Genetics of clozapine-associated neutropenia: recent advances, challenges and future perspective. *Pharmacogenomics* 2019; **20**:279–290.
9. Charles BA, et al. Analyses of genome wide association data, cytokines, and gene expression in African-Americans with benign ethnic neutropenia. *PLoS One* 2018; **13**:e0194400.
10. Thorn CF, et al. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics* 2018; **28**:214–222.
11. Tóth K, et al. Potential role of patients' CYP3A-status in clozapine pharmacokinetics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; **20**:529–537.
12. John AP, et al. Unusually high serum levels of clozapine associated with genetic polymorphism of CYP3A enzymes. *Asian J Psychiatr* 2020; **57**:102126.
13. Smith RL, et al. Identification of a novel polymorphism associated with reduced clozapine concentration in schizophrenia patients-a genome-wide association study adjusting for smoking habits. *Trans Psychiatry* 2020; **10**:198.
14. Pardiñas AF, et al. Pharmacogenomic variants and drug interactions identified through the genetic analysis of clozapine metabolism. *Am J Psychiatry* 2019; **176**:477–486.
15. Lacaze P, et al. Genetic associations with clozapine-induced myocarditis in patients with schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2020; **10**:37.
16. Li N, et al. Progress in genetic polymorphisms related to lipid disturbances induced by atypical antipsychotic drugs. *Front Pharmacol* 2020; **10**:1669.

الفصل 2

الاضطراب ثنائي القطب

الليثيوم

آلية العمل

الليثيوم هو العنصر الثالث في الجدول الدوري، في نفس عمود الهيدروجين والصوديوم. من المحتمل أن يكون مشاركا في مجموعة واسعة من العمليات البيولوجية ومع العديد التأثيرات الأخرى، فقد ثبت أنه من الصعب جدا التأكد من الآلية الأساسية لعمل الليثيوم في تعديل المزاج والسلوك. على سبيل المثال، هناك بعض الأدلة القديمة على أن الأشخاص الذين لديهم اضطراب ثنائي القطب لديهم تراكيز صوديوم وكالسيوم داخل الخلايا أعلى من المضبوط والتي يمكن أن يقلل منها الليثيوم. بشكل مثير للاهتمام، تواجدت الجينات المرتبطة بالكالسيوم من خلال الدراسات الوراثية في الاضطراب الثنائي القطب .(BD) الغليكوجين سينثاز كيناز (GSK3)3 ، البروتين الرابط لعنصر استجابة cAMP (CREB)وقد تكون الآليات المرتبطة بـ Na(+)/K(+) ATPase مهمة لتأثيرات الليثيوم. لمراجعة آلية عمل الليثيوم المحتملة، انظر .Alda قد يكون الليثيوم تأثيرات وقائية عصبية تحافظ على وظيفة الخلايا العصبية والدوران العصبي. يعزز الليثيوم بناء عصبونات جديدة (تكوين الخلايا العصبية) في الحصين، وهو من المحتمل أن يكون مهما للتعلم والذاكرة والاستجابة للشدة. بالرغم من الأدبيات القديمة المتعلقة بالتأثير الوقائي العصبي على محتوى الليثيوم إلى حد كبير سواء في الدراسات المخبرية أو على الحيوانات، يشير التحليل التلوي إلى أن الليثيوم قد يجنب الإصابة بالخرف. ومع ذلك، فمن الجدير بالذكر أن السمية العصبية لليثيوم القابلة او الغير قابلة للعكس عم التعرف عليها كآثار ضارة. الليثيوم موجود بمستويات منخفضة في البيئة (على سبيل المثال في مياه الشرب)، والليثيوم البيئي لديه علاقة عكسية بالانتحار والخرف على مستويات السكان.

دواعي الاستعمال

علاج الهوس الحاد

الليثيوم فعال لعلاج الهوس، عند مستوى البلازما 0.8–1.0 مليمول / لتر. إذا هناك حاجة إلى فعل أسرع، يوصى باستخدام عامل مضاد للذهان إضافي أو لوحده مع وجود دليل لعلاج الهوس. قد يكون من الصعب الوصول للمستوى العلاجي بسرعة، وقد تكون المراقبة مشكلة إذا كان المريض غير مرتاح. قد يكون العلاج أكثر نجاحا عند أولئك الذين لا يعانون من أعراض ذهانية أو دليل على الحلقة السريعة.

علاج الهوس الحاد لدى المرضى الذين يتناولون الليثيوم على المدى الطويل

تشير إرشادات BAP إلى أنه في حالة النكس، يجب تحديد مستوى الليثيوم في البلازما بشكل اسعافي للإشارة إلى مستوى المطاوعة للعلاج بالليثيوم والابلاغ عن امكانية تعديل الجرعة. إذا أشار قياس مستوى الليثيوم إلى عدم المطاوعة، ينبغي التأكد من السبب. إذا تم التأكد من أن مستوى الليثيوم مثالي، ولكن السيطرة على الهوس غير كافية، نحتاج إضافة مضاهئات الدوبامين، شادات الدوبامين الجزئي أو الفالبروات.

اكتئاب ثنائي القطب

يستخدم الليثيوم على نطاق واسع في علاج الاكتئاب ثنائي القطب ولكن لا يوجد هناك أدلة تدعم فعاليته القوية. الأدلة للوقاية من نوبات الاكتئاب أكثر إلحاحا.

العلاج المحافظ للاضطراب ثنائي القطب

استهدف الوصول إلى أعلى مستوى مقبول من ليثيوم البلازما في حدود 0.6–0.8 مليمول/لتر مع خيار تخفيضه إلى 0.40–0.60 مليمول/لتر في حالة الاستجابة الجيدة ولكن التحمل ضعيف أو زيادته إلى 0.80–1.00 مليمول / لتر في حالة الاستجابة غير الكافية والتحمل الجيد. الهدف من العلاج هو الهدأة الكاملة لكل من نوبات الهوس والاكتئاب.
قد يكون الليثيوم هو الدواء الأفضل أداءً لمرض BD في الممارسة العملية .Hayes et al :بتحليل مستقبلي لتقدم 5089 مريضا ثنائي القطب وصف لهم معالجة صيانة بدواء وحيد : الليثيوم(n = 1505) ، أولانزابين(n = 1366) ، فالبروات (n = 1173) وكيوتيابين .(n=1075) وقد وجد أن العلاج الأحادي فشل في 75% من كل مجموعة حدثت بفارق 2.05 سنة بالنسبة للعلاج الأحادي بالليثيوم، و1.13 سنة بالنسبة للعلاج الأحادي بالأولانزابين، 0.98 سنة للعلاج الأحادي بالفالبروات و0.76 سنة للعلاج الأحادي كيوتيابين.

زيادة مضادات الاكتئاب في الاكتئاب أحادي القطب

ما يقرب من 30–50٪ من المرضى يفشلون في الاستجابة لتجارب مضادات الاكتئاب الخط الأول أو الثاني. والنتائج من "الاكتئاب المقاوم للعلاج" ضعيفة.
المبادئ التوجيهية القائمة على دليل لعلاج حالات الاكتئاب بمضادات الاكتئاب، على سبيل المثال cleare et al, تشير إلى أن الليثيوم أو الكيوتيابين هما من الخيارات الأولى لزيادة مضادات الاكتئاب الموجودة وزيادة الليثيوم في امتصاص مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs) أو الفينلافاكسين أكثر فعالية عند مستوى ليثيوم بلازما 0.6–1.0 ملمول/لتر. للمساعدة في تحديد أيهما أفضل من هذين الاثنين، إذا كان أي منهما، معتمدين على مدى فترة متابعة مدتها عام واحد، تجربة عشوائية واقعية متعددة المواقع لزيادة اليثيوم مقابل الكيوتيابين في العلاج المضاد للاكتئاب قيد التنفيذ ويجب الإبلاغ عنه في عام 2021.
تنبأ الفاحصين بنتيجة أفضل في زيادة الليثيوم بالعلاج المضاد للاكتئاب المتضمن أعراض اكتئابية أكثر شدة وإعاقة حركية نفسية، فقدان كبير في الوزن، وتاريخ عائلي من الاكتئاب الشديد والشخصي تجربة أكثر من ثلاث نوبات.
وبطبيعة الحال، ينبغي أيضا إضافة المطاوعة لزيادة الليثيوم إلى هذه القائمة.

الوقاية من الاكتئاب أحادي القطب

تم مؤخرًا استخدام الليثيوم للعلاج طويل الأمد للاكتئاب أحادي القطب، Cipriani et al.قام بتحليل ثماني تجارب عشوائية ذات شواهد(n=475)(RCTs) ، ووجد أن الليثيوم يتفوق بشكل كبير على مضادات الاكتئاب في الوقاية من النوب التي تتطلب دخول المستشفى مع خطر نسبي قدره 0.34 Abou_saleh et al. .

أُقترح الليثيوم في العلاج الوقائي للاكتئاب أحادي القطب إذا عانى المريض من.نوبتين من الاكتئاب خلال 5 سنوات؛ أو بعد نوبة واحدة إذا كانت النوبة شديدة و تمثل خطرا انتحاريا قويا؛ مع علاج لأجل غير مسمى إذا كان هناك مطاوعة واحداث سلبية لا يمكن حلها، خاصة إذا كان هناك اشتباه في وجود خلفية ثنائية القطب.

استخدامات أخرى لليثيوم

يستخدم الليثيوم أيضًا لعلاج السلوك العدواني وتشويه الذات، وفقًا للدراسات الحديثة له فوائد مؤكدة لمنع وعلاج الذهان المحرض الستيرويد وزيادة عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) لدى المرضى الذين يتلقون كلوزابين.

الليثيوم والانتحار

تشير التقديرات إلى أن 15% من الأشخاص المصابين باضطراب الشخصية الحدية ينتحرون في النهاية.

تحليل التجارب السريرية توصل إلى أن الليثيوم يقلل من خطر كل من محاولات و الشروع بالانتحار بنسبة 80% في المرضى الذين يعانون من مرض ثنائي القطب، ودراسات قاعدة البيانات الكبيرة أظهرت أن المرضى الذين عولجوا بالليثيوم هم أقل عرضة للانتحار من المرضى المعالجين بأدوية أخرى تعمل على استقرار المزاج في المرضى الذين يعانون من الاكتئاب أحادي القطب، يبدو أن الليثيوم يحمي أيضا من الانتحار على الرغم من أن آلية هذا التأثير الوقائي غير معروفة.

تم الإبلاغ عن أن الليثيوم البيئي يرتبط عكسيًا بالانتحار على مستويات السكان.

مستويات البلازما

الحد الأدنى لمستوى البلازما الفعال للوقاية هو 0.4 مليمول / لتر، مع نطاق مثالي من 0.6 إلى 0.8 مليمول/لتر. وتوفر المستويات الأعلى من 0.75 مليمول/لتر حماية إضافية فقط ضد أعراض الهوس،31 وبالتالي فإن النطاق المستهدف للوقاية بشكل فعال0.6-0.8مليمول/لتر. يبدو أن التغيرات في مستويات البلازما تؤدي إلى تفاقم خطر النكس. النطاق الأمثل لمستوى البلازما لدى المرضى الذين يعانون من الاكتئاب أحادي القطب يكون أقل وضوحًا، لا يزال هناك الكثير من الأبحاث التي يتعين القيام بها في هذا المجال.

قد يحتاج الأطفال والمراهقون إلى مستويات بلازما أعلى من البالغين للتأكد من وجود تركيز كافي من الليثيوم في الجهاز العصبي المركزي(CNS) .

يمتص الليثيوم بسرعة من الجهاز الهضمي ولكن له مرحلة توزيع طويلة. ينبغي أخذ عينات الدم لتقدير مستوى الليثيوم في البلازما 10–14 (من الناحية المثالية) ساعة بعد الجرعة في المرضى الذين يوصف لهم جرعة يومية واحدة من المحضر مديد التحرير في وقت النوم.

التركيب

لا يوجد فرق كبير سريريا في الحرائك الدوائية لاثنين من أكثر العلامات التجارية الموصوفة على نطاق واسع لليثيوم في المملكة المتحدة Priadel :و .Camcolitالشركة المصنعة ل priadel في المملكة المتحدة حاولت سحب المشتحضر ولكن هذا الأمر قيد التنفيذ حاليا. لا ينبغي افتراض أن المستحضرات الأخرى متكافئة بيولوجيا ويجب أن تكون موصوفة من قبل العلامة التجارية.

- يحتوي كل قرص من كربونات الليثيوم 400 ملغ على 10.8 ملمول/ليثيوم.
- سائل سترات الليثيوم متوفر في تركيزين ويجب تناوله مرتين يوميًا:
- 5.4 ملمول/5 مل يعادل 200 ملغم من كربونات الليثيوم.
- 10.8 ملمول/5 مل يعادل 400 ملغم من كربونات الليثيوم.

يمكن أن يؤدي عدم الوضوح بشأن المقصود من تحضير السائل عند الوصف ان يتلقى المريض جرعة غير علاجية أو سامة.

الآثار السلبية

ترتبط معظم الآثار الجانبية بالجرعة ومستوى البلازما. وتشمل اضطراب الجهاز الهضمي خفيف، رعاش، بوال وعطاش. قد يحدث التبول بشكل متكرر أكثر مع الجرعة مرتين يوميًا. يمكن أن يكون بروبرانولول مفيدا في الارتعاش الناجم عن الليثيوم.

يمكن أن تتفاقم بعض الحالات الجلدية مثل الصدفية وحب الشباب بسبب العلاج بالليثيوم.

يمكن أن يسبب الليثيوم أيضا طعما معدنيا في الفم، وذمة في الكاحل، وزيادة في الوزن.

يمكن أن يسبب الليثيوم انخفاضا في قدرة تركيز البول – البيلة التفهة الكلوية– ومن هنا حدوث العطش والبوال. يمكن عكس هذا التأثير عادة على المدى القصير إلى المتوسط، لكن التأثيرات الكلوية قد تكون غير قابلة للشفاء بعد فترة طويلة من العلاج (< 15 عامًا). يمكن أن يؤدي علاج الليثيوم أيضًا إلى انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي (GFR) على الرغم من أن حجم الخطر غير مؤكد.

ترتبط مستويات الليثيوم التي تزيد عن 0.8 مليمول/لتر بزيادة خطر الإصابة بالتسمم الكلوي، يتطلب العلاج بالليثيوم لفترات طويلة مراقبة منتظمة لوظائف الكلى.

على المدى الطويل، يزيد الليثيوم من خطر قصور الغدة الدرقية؛ في النساء متوسطات العمر، قد يصل الخطر إلى 20٪. تم إجراء اختبار الأجسام المضادة للهرمون الدرقي في هذه المجموعة قبل بدء العلاج بالليثيوم (لتقدير المخاطر بشكل أفضل) ولقياس اختبارات وظائف الغدة الدرقية (TFTs) بشكل متكرر أكثر في السنة الأولى من العلاج. يتم علاج قصور الغدة الدرقية بسهولة باستخدام هرمون الغدة الدرقية. عادة ما تعود TFTs إلى وضعها الطبيعي عند إيقاف الليثيوم. ونادرا ما يزيد الليثيوم من خطر فرط نشاط الغدة الدرقية وفرط نشاط جارات الدرق، ويوصي البعض بمراقبة مستويات الكالسيوم.

في المرضى المعتمدين على العلاج طويل الأمد. العواقب السريرية المزمنة لزيادة الكالسيوم في الدم تشمل حصيات الكلى وهشاشة العظام وعسر الهضم وارتفاع ضغط الدم و القصور الكلوي. لمراجعة ملف سمية الليثيوم، انظر McKnight et al.

سمية الليثيوم:

تظهر التأثيرات السمية لليثيوم عند المستويات المصلية الاعلى من 1.5ممول/ل، والتي عادة تتضمن اضطرابات هضمية(فقدان شهية،غثيان واسهال)، واضطرابات عصبية(ضعف عضلي، خمول، تخليط، رنح، رجفان نوبي و وخز عضلي)، عند المستويات المصلية الاعلى من2ممول/ل يزداد الاضطراب وتظهر الاختلاجات التي قد تؤدي الى السبات وفي النهاية الى الموت، بوجود اعراض شديدة جدا، يجب استخدام المدرات ولا نستخدم ابدا مدرات العروة او المدرات الثيازيدية، عند المستويات المصلية الاعلى من3ممول/ل يجب اجراء تحال دموي او بريتواني، ولكن هذه المستويات هي ادلة فقط، بحيث تختلف الاستجابة السريرية كثيرا بين الافراد، الاضطرابات العصبية يمكن ان تظهر بوجود مستويات مصلية طبيعية حيث ان مستويات الليثيوم في الدماغ يمكن ان تكون غير قابلة للعكس، معظم عوامل الخطورة تتعلق بالتغيرات في مستوى صوديوم المصل او بالطريقة التي يستجيب بها الجسم للصوديوم مثل: حمية قليلة الملح، التجفاف، الادوية المؤثرة في مستويات الصوديوم، وبعض الامراض غير الشائعة متل داء اديسون.

قبل وصف الليثيوم يجب شرح جميع المعلومات المتعلقة بسمية الليثيوم وعوامل الخطورة الشائعة لها للمرضى، ويجب ان تتم اعادتها خلال فترات منتظمة للتأكد من انها مفهومة بشكل جيد.

اختبارات ما قبل المعالجة:

يجب فحص وظائف الكلية، الدرق والقلب قبل وصف الليثيوم، وكحد ادنى يجب مراقبةeGFRوTFTs, تخطيط القلب الكهربائي ECG يجرى للمرضى الذين يعانون من امراض قلبية وعائية او لديهم عوامل خطورة لها، ويجب ايضا مراقبة مشعر كتلة الجسمBMI .

الليثيوم هو مشوه جنيني معروف، لذلك تنصح النساء في سن الانجاب باستخدام وسيلة فعالة لمنع الحمل، انظر فصل الحمل والعلاجات النفسية،،القسم7.

مراقبة المعالجة:

توصي ارشاداتBAP بانه يجب مراقبة معدل الترشيح الكبيبيeGFR, وظائف الدرقTFTsو الكالسيوم،قبل وصف الليثيوم.

يجب معايرة المستويات المصلية لليثيوم وeGFR وTFTsكل ستة اشهر،مع تكرار هذه المعايرة عند المرضى الذين يتناولون ادوية اخرى تتداخل مع الليثيوم، كبار السن، والذين يعانون من فشل كلوي محتمل، انذار المريض يتعلق بأهمية المراقبة الحيوية الصادرة عن الوكالة الوطنية لسلامة المرضى، يجب ايضا مراقبة مشعر كتلة الجسمBMI , مراقبة استخدام الليثيوم في الممارسة السريرية في المملكة المتحدة معروفة بأنها مثالية، على الرغم من وجود بعض التحسينات الوسطية مع الوقت، استخدام انظمة رسالة التذكير المشغلة أليا حسن مستويات المراقبة بشكل كبير.

التوقف:

العلاج المتقطع بالليثيوم قد يؤدي الى تفاقم المسار الطبيعي لاضطراب ثنائي القطب، تظهر نسبة حدوث نكس الهوس اكبر بكثير من المتوقع خلال الاشهر القليلة الاولى بعد التوقف المفاجئ عن الليثيوم، حتى في المرضى الذين ظهرت لديهم أعراض لمدة تصل الى خمس سنوات، مما ادى الى التوصيات بأن العلاج بالليثيوم لا يجب ان يبدأ الا اذا كانت هناك نية واضحة للاستمرار بالعلاج مدة لا تقل عن ثلاث سنوات، ولهذه النصيحة أثار واضحة لبدء العلاج بالليثيوم على مستقبل المريض (او لمريض معروف بانه غير متوافق مع الدواء) خلال فترة المرض الحاد، ويمكن تقليل خطر النكس عن طريق خفض الجرعة تدريجيا ببطء خلال شهر واحد على الاقل، مع تجنب تخفيض المستويات المصلية

لليثيوم اكثر من 0.2ممول/ل. وعلى النقيض من هذه التوصيات وجدت دراسة طبيبعية بأن المرضى الذين كانو في حالة هدوء لمدة عامين على الاقل وتوقفوا عن استخدام الليثيوم ببطء شديد، كان معدل النكس لديهم اكبر بثلاث مرات على الاقل من اولئك الذين استمروا في استخدام الليثيوم، واستمرت هذه الاختلافات الكبيرة لعدة سنوات، المرضى الذين كانت المستويات المصلية لليثيوم لديهم اكثر ارتفاعا قبل التوقف، معرضين بشكل خاص للنكس. وجدت دراسة امريكية كبيرة اعتمدت على سجلات الوصفات الطبية بأن، نصف المرضى الموصوف لهم الليثيوم تناولوا كل الجرعات الموصوفة لهم، وربعهم تناولوا من50%الى80%منها، والربع الاخر تناولوا اقل من50%، بالاضافة الى ان ثلث المرضى تناولوا الليثيوم لمدة تقل عن ستة اشهر اجمالا، وجدت عملية تدقيق كبيرة ان واحدا من كل عشرة مرضى موضوعين على الليثيوم لفترة طويلة، كانت المستويات المصلية لديه دون المستوى العلاجي، من الواضح أن الالتزام دون المستوى الامثل يحد من فعالية الليثيوم في الممارسة السريرية، اشارت دراسة قاعدة البيانات الى العلاقة المباشرة بين تناول الليثيوم والتقليل من خطر الانتحار(وصفات طبية اكثر تعني انتحار اقل), تدعم البيانات الاقل اقناعا ظهور اعراض الاكتئاب عند المرضى الذين يعانون من الاضطراب ثنائي القطب بعد ايقاف الليثيوم، هناك القليل من البيانات المتعلقة المرضى الذين يعانون من الاضطراب احادي القطب.

الجدول2-1	الليثيوم الوصفة والمراقبة
الاستخدامات	الهوس, اضطراب ثنائي القطب والوقاية منه, يمكن أن يخفف السلوك العدواني في مجموعة من الاضطرابات النفسية.
اختبارات ما قبل المعالجة	معدل الرشح الكبي, اختبارات وظائف الدرق, تخطيط قلب كهربائي, مشعر كتلة الجسم
الوصفة	بجرعة واحدة 400مغ في الليل(200 مع عند المسنين) مع معايرة المستويات المصلية لليثيوم بعد 7 أيام, وبعد 7 أيام أخرى نغير جميع الجرعات حتى نصل إلى المستوى المطلوب0.4 ممول/ل فعالة في معالجة الاضطراب ثنائي القطب , والجرعات الأعلى قليلا يمكن أن تكون فعالة في معالجة الهوس.
المراقبة	معايرة المستويات المصلية لليثيوم كل ستة اشهر,معدل الرشح الكبي ,اختبارات وظائف الدرق , ومشعر كتلة الجسم
إيقاف الدواء	تدريجيا ببط خلال شهر واحد على الأقل وثلاثة أشهر على الأكثر مع تجنب تخفيض المستويات المصلية لأكثر من 0.2 ممول/ل.

التداخلات مع الادوية الأخرى:

بسبب كون المؤشر العلاجي لليثيوم ضيق نسبيا, فان التفاعلات مع الادوية الاخرى يمكن ان تزيد من سميته ،التفاعلات الاكثر اهمية سريرية هي مع الادوية المؤثرة في الاطراح الكلوي للصوديوم.

مثبطاتACE :

مثبطات الانزيم القالب للانجوتنسين تعمل على:

تقليل العطش وبالتالي تعديل التجفاف زيادة اطراح الصوديوم الكلوي، مما يؤدي الى زيادة عودة امتصاص الصوديوم

عن طريق الكليتين، وبالتالي زيادة المستويات المصلية لليثيوم.

مجال هذا التأثير متغير، وذلك من عدم الزيادة الى زيادة اربعة اضعاف، التأثير الكامل يمكن ان يستغرق عدة اسابيع ليظهر، ويبدو ان الخطر يتزايد لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب، التجفاف والقصور الكلوي(من المحتمل ان يكون بسبب التغيرات في توازن الماء). عند المسنين، مثبطات الانزيم القالب للانجوتنسين تزيد خطر الاستشفاء سبعة اضعاف بسبب سمية الليثيوم، مثبطات الانزيم القالب للانجوتنسين يمكن ايضا ان تفاقم القصور الكلوي، لذلك عند استخدام الليثيوم يجب مراقبة معدل eGFRوالمستويات المصلية لليثيوم بشكل متكرر.

الادوية التالية هي مثبطات الانزيم القالب للانجوتنسين: كابتوبريل، سيلازابريل، انالابريل، فوسينوبريل، ايتميدابريل، ليسينوبريل، موكسيبريل، بيريندوبريل، كينابريل، راميبريل وتراندولابريل.

يجب توخي الحذر ايضا عند استخدام مضادات مستقبلات الانجوتنسين2: كانديسارتان، ايبروسارتان، أربيسارتان، لوسارتان، أولميسارتان، تيلميسارتان وفالسارتان.

المدرات:

يمكن للمدرات ان تنقص من التصفية الكلوية لليثيوم،والمدرات الثيازيدية اكثر تاثيرا من مدرات العروة،ترتفع المستويات المصلية لليثيوم عادة خلال عشرة ايام من استخدام المدرات الثيازيدية،ومتوسط الارتفاع لا يمكن التنبؤ به ويمكن ان يتراوح بين25−400بالمئة.

الادوية التالية هي المدرات الثيازيدية: بندروفلوميثيازيد، كلورثاليدون، سيكلوبنثيازيد، اندابامید، ميتولازون وزيباميد.

على الرغم من وجود العديد من حالات سمية الليثيوم الناجمة عن مدرات العروة،فان الكثير من المرضى يتلقون هذه الادوية بدون مشاكل واضحة،الخطر يكون اكبر في الشهر الاول من استخدام مدرات العروة ،لذلك يوصى بمراقبة المستويات المصلية لليثيوم خلال هذه الفترة عند وصف هذه الادوية.

مدرات العروة يمكن ان تزيد من خسارة الصوديوم وبالتالي زيادة عودة امتصاصه عن طريق الكليتين.

المرضى الذين يتناولون مدرات العروة عادة ينصحون بالحد من تناول الملح،مما يزيد من خطر سمية الليثيوم لديهم.

الادوية التالية هي مدرات العروة: بوميتانيد، فورسيميد و توراسيميد.

مضادات الالتهاب غير الستيرويديةNSIADs

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تثبط انزيمات السينثاز للبروستاغلاندينات وبالتالي تنقص من تدفق الدم الكلوي،ومن المحتمل انها تزيد من عودة الامتصاص الكلوي للصوديوم وبالتالي زيادة المستويات المصلية لليثيوم.

حجم الارتفاع لا يمكن التنبؤ به عند اي مريض،بحيث تتنوع الحالات من 10بالمئة الى اكثر من400بالمئة،وبدء ظهور التأثير كذلك يبدو متنوعا من بضعة ايام الى عدة اشهر، يزداد الخطر عند المرضى الذين يعانون من قصور كلوي،تضيق الشريان الكلوي او قصور القلب،وكذلك عند المرضى الذين يعانون من التجفاف او الموضوعين عل حمية منخفضة الملح. هناك العديد من تقارير الحالات الخاصة بالتداخل بين الليثيوم ومثبطات انزيم سيكلو اوكسيجيناز COX22 ،تظهر بان مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لا تنقص من التأثيرات العلاجية لليثيوم ،كما تم الابلاغ عنه مسبقا.

يمكن مشاركة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (مثبطاتCOX2)مع الليثيوم ولكن:

يجب ان توصف بانتظام وليس بشكل عشوائي،عند اللزوم. يجب مراقبة المستويات المصلية لليثيوم بشكل متكرر.
بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية يمكن شراؤها بدون وصفة طبية،لذلك من المهم جدا ان يدرك المريض اهمية التداخلات المحتمل حدوثها.
الادوية التالية هي من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية اومثبطاتCOX2 أسيكلوفيناك، أسيميتاسين، سيليكوكسيب، ديكسيبوبروفين، ديكسكيتوبروفين، ديكلوفيناك، ديفلونيسال، ايتودولاك، ايتوريكسوسيب، فينبوفين، فينوبروفين، فلوربيبروفين، ايبوبروفين، اندوميثاكين، كيتوبروفين، لوميراكوكسيب، حمض الميفيناميك، ميلوكسيسام، نابوميتون، نابروكسن، بيروكسيسام سوليندناك، تينوكسيسام و حمض التيابروفينيك.

الكاربامازبين:

هناك تقارير نادرة عن حدوث سمية عصبيةعند مشاركة الكاربامازبين مع الليثيوم، معظمهم من المسنين وفي سياق العلاج الذي يتضمن مستويات مصلية عالية من الليثيوم،
تجدر الاشارة الى ان الكاربامازبين يمكن ان يسبب نقص صوديوم الدم،والذي قد يؤدي الى زيادة احتباس الليثيوم وسميته، وبالمثل، فان التقارير النادرة عن سمية الجهاز العصبي المركزي تشير ايضا الى تورط مثبطات عودة التقاط السيروتونين الانتقائية,SsRIsزمرة دوائية اخرى يمكن ان تسبب نقص صوديوم الدم.

الجدول 2-2: الليثيوم --التداخلات الدوائية المتعلقة به:

الزمرة الدوائية	مقدار التأثير	مدة التأثير	معلومات اضافية
مثبطاتACE	غير متوقع " زيادة المستويات المصلية لليثيوم اكثر من اربعة اضعاف	يتطور خلال عدة اسابيع	عند المسنين،مثبطات ACEتزيد من خطر الاستشفاء سبعة اضعاف بسبب سمية الليثيوم. "مضادات مستقبلات الانجوتنسين 2تملك ايضا نفس الخطورة
المدرات الثيازيدية	غير متوقع "زيادة المستويات المصلية لليثيوم اكثر من اربعة اضعاف	عادة يظهر خلال الايام العشرة الاولى	مدرات العروة اكثر امانا "أي تاثير سيظهر عادة خلال الشهر الاول
NSIADs	غير متوقع "زيادة المستويات المصلية لليثيوم من 10بالمئة الى اكثر من اربعة اضعاف	متنوعة،من بضعة ايام الى عدة أشهر	يستخدمNSIADsبعشوائية,عند اللزوم، بشكل شائع "يمكن شراؤه بدون وصفة طبية

المراجع

1.Bray NJ, et al. The genetics of neuropsychiatric disorders. Brain Neurosci Adv 2019; 2:2398212818799271.
2. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. Mol Psychiatry 2015; 20:661–670.
3. Jope RS, et al. Lithium to the rescue. 2016; http://dana.org/Cerebrum/2016/Lithium_to_the_Rescue.
4. Hanson ND, et al. Lithium, but not fluoxetine or the corticotropin-releasing factor receptor 1 receptor antagonist R121919, increases cell proliferation in the adult dentate gyrus. J Pharmacol Exp Ther 2011; 337:180–186.
5. Matsunaga S, et al. Lithium as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimer's Dis 2015; 48:403–410.
6. Netto I, et al. Reversible lithium neurotoxicity: review of the literature. Prim Care Companion CNS Disord 2012; 14. PCC.11r01197.
7. Adityanjee, et al. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. Clin Neuropharmacol 2005; 28:38–49.
8. Memon A, et al. Association between naturally occurring lithium in drinking water and suicide rates: systematic review and meta-analysis of ecological studies. Br J Psychiatry 2020; 1–12. 217:667-678.
9. Kessing LV, et al. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. JAMA Psychiatry 2017; 74:1005–1010.
10. Goodwin GM, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30:495–553.
11. Hui TP, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2019; 140:94–115.
12. Bahji A, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord 2020; 269:154–184.
13. Taylor DM, et al. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2014; 130:452–469.

Nolen WA, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. Bipolar Disord 2019; 21:394–409.
15. Severus E, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. Int J Bipolar Disord 2014; 2:15.
16. Hayes JF, et al. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. World Psychiatry 2016; 15:53–58.
17. Dunner DL, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. J Clin
Psychiatry 2006; 67:688–695.
18. Cleare A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2015; 29:459–525.
19. Marwood L, et al. Study protocol for a randomised pragmatic trial comparing the clinical and cost effectiveness of lithium and quetiapine augmentation in treatment resistant depression (the LQD study). BMC Psychiatry 2017; 17:231.
20. Bauer M, et al. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. CNS Drugs 2014; 28:331–342.
21. Young AH. Lithium for long-term treatment of unipolar depression. Lancet Psychiatry 2017; 4:511–512.
22. Cipriani A, et al. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD003492.
23. Abou-Saleh MT, et al. Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. Int J Bipolar Disord 2017; 5:11.
24. Correll CU, et al. Biological treatment of acute agitation or aggression with schizophrenia or bipolar disorder in the inpatient setting. Ann Clin Psychiatry 2017; 29:92–107.
25. Sirois F. Steroid psychosis: a review. Gen Hosp Psychiatry 2003; 25:27–33.
26. Aydin M, et al. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. Ther Adv Psychopharmacol 2016; 6:33–38.
27. Harris EC, et al. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 1998; 173:11–53.
28. Cipriani A, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ 2013; 346:f3646.
29. Hayes JF, et al. Self-harm, unintentional injury, and suicide in bipolar disorder during maintenance mood stabilizer treatment: a UK population-based electronic health records study. JAMA Psychiatry 2016; 73:630–637.
30. Nolen WA, et al. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). Bipolar Disord 2013; 15:100–109.
31. Severus WE, et al. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder–a review? Bipolar Disord 2008; 10:231–237.
32. Moore CM, et al. Brain-to-serum lithium ratio and age: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. Am J Psychiatry 2002; 159:1240–1242.
33. Gov.UK Guidance. CMA to investigate the supply of bipolar drug. Press release. 2020; https://www.gov.uk/government/news/cma-to-investigate-the-supply-of-bipolar-drug.
34. Bowen RC, et al. Less frequent lithium administration and lower urine volume. Am J Psychiatry 1991; 148:189–192.
35. Ljubicic D, et al. Lithium treatments: single and multiple daily dosing. Can J Psychiatry 2008; 53:323–331.
36. Gong R, et al. What we need to know about the effect of lithium on the kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2016; 311:F1168–F1171.
37. Aiff H, et al. Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function. J Psychopharmacol 2015; 29:608–614.
38. Frye MA, et al. Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: results from two placebo-controlled bipolar I maintenance studies. Acta Psychiatr Scand 2009; 120:10–13.
39. Johnston AM, et al. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. Br J Psychiatry 1999; 175:336–339.
40. Livingstone C, et al. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. J Psychopharmacol 2006; 20:347–355.
41. McKnight RF, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379:721–728.
42. Czarnywojtek A, et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. J Physiol Pharmacol 2020; 71: [Epub ahead of print].
43. Ott M, et al. Lithium intoxication: incidence, clinical course and renal function – a population-based retrospective cohort study. J Psychopharmacol 2016; 30:1008–1019.
44. Bell AJ, et al. Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. Br J Psychiatry 1993; 162:689–692.
45. Smith FE, et al. 3D (7)Li magnetic resonance imaging of brain lithium distribution in bipolar disorder. Mol Psychiatry 2018; 23:2184–2191.
46. Gerrett D, et al. Prescribing and monitoring lithium therapy: summary of a safety report from the National Patient Safety Agency. BMJ 2010; 341:c6258.

47. Morriss R, et al. Lithium and eGFR: a new routinely available tool for the prevention of chronic kidney disease. Br J Psychiatry 2008; 193:93–95.
48. National Patient Safety Agency. Safer lithium therapy. NPSA/2009/PSA005. 2009 (Last updated August 2018); https://www.sps.nhs.uk/articles/npsa-alert-safer-lithium-therapy-2009.
49. Collins N, et al. Standards of lithium monitoring in mental health trusts in the UK. BMC Psychiatry 2010; 10:80.
50. Paton C, et al. Monitoring lithium therapy: the impact of a quality improvement programme in the UK. Bipolar Disord 2013; 15:865–875.
51. Kirkham E, et al. Impact of active monitoring on lithium management in Norfolk. Ther Adv Psychopharmacol 2013; 3:260–265.
52.Cavanagh J, et al. Relapse into mania or depression following lithium discontinuation: a 7-year follow-up. Acta Psychiatr Scand 2004; 109:91–95.
53. Yazici O, et al. Controlled lithium discontinuation in bipolar patients with good response to long-term lithium prophylaxis. J Affect Disord 2004; 80:269–271.
54. Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 1994; 164:149–152.
55. Baldessarini RJ, et al. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. J Clin Psychiatry 1996; 57:441–448.
56. Biel MG, et al. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. Bipolar Disord 2007; 9:435–442.
57. Sajatovic M, et al. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. Psychiatr Serv 2007; 58:855–863.
58. Paton C, et al. Lithium in bipolar and other affective disorders: prescribing practice in the UK. J Psychopharmacol 2010; 24:1739–1746.
59. Kessing LV, et al. Suicide risk in patients treated with lithium. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:860–866.
60. Medicines Complete. Stockley's drug interactions. 2020; https://www.medicinescomplete.com.
61. Juurlink DN, et al. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. J Am Geriatr Soc 2004; 52:794–798.
62. Finley PR. Drug interactions with lithium: an update. Clin Pharmacokinet 2016; 55:925–941.
63. Kohler-Forsberg O, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol do not affect 6-month mood-stabilizing treatment outcome among 482 patients with bipolar disorder. Depress Anxiety 2017; 34:281–290

الفالبروات

آلية العمل

الفالبورات هو حمض دهني بسيط متفرع السلسلة، آلية عمل هذه المادة معقدة ولن يتم فهمه بالكامل، الفالبروات يثبط تقويض حمض غاما امينو بوتريكGABA، ينقص من تمزق حمض أراكيدوني وينشط تنظيم الاشارة الخلوية بواسطة الكيناز ERKويغير التشابك النموذجي، ويتداخل مع الخلوية، تعمل الاشارة على تعزيز التعبير عنBDNF وانقاص مستويات بروتين كيناز c .

ركزت الابحاث الحديثة على قدرة الفالبروات على تحفيز الجينات المتعددة التي تشارك في تنظيم النسخ، الهيكل الخلوي والتوازن الايوني، الاليات الاخرى التي تم طرحها في هذا الصدد استنفاذ الاينوزينول، والتاثيرات غير المباشرة على المسارات غير GABAمن خلال تثبيط قنوات الصوديوم ذات بوابات الجهد.

هناك دراسات متنامية تتعلق بامكانية استخدام الفالبروات كعامل مساعد في علاج عدة انواع من السرطان، حيث يتم تثبيط الية العمل ذات الصلة بوجود هيستون ديسيريلاز ، وهي خاصية قد تمنح ايضا بعض التأثيرات على الخلايا العصبية.

التركيبات

يتوفر الفالبروات في المملكة المتحدة في ثلاثة اشكال: فالبروات الصوديوم ، وحمض الفالبرويك (مرخص لعلاج الصرع)، وفالبروات شبه الصوديوم (محسن لعلاج الهوس الحاد). يتم استقلاب كل من فالبروات شبه الصوديوم وفالبروات الصوديوم الى حمض الفالبرويك. وهو المسؤول عن النشاط الدوائي لجميع الاشكال الثلاثة.

الدراسات السريرية لعلاج الاضطرابات العاطفية استخدمت بشكل مختلف فالبروات الصوديوم، شبه فالبروات الصوديوم او حمض الفالبرويك، وقد استخدمت الغالبية العظمى منها شبه فالبروات الصوديوم.

في الولايات المتحدة يستخدم حمض الفالبرويك على نطاق واسع في علاج اضطرابات ثنائي القطب، وفي المملكة االمتحدة يستخدم فالبروات الصوديوم على نطاق واسع، من المهم ان تتذكر ان الجرعات ليست كذلك، فالبروات الصوديوم وشبه فالبروات الصوديوم ليستا متكافئتين، حيث تكون الجرعة المطلوبة اعلى قليلا (حوالي10بالمئة)اذا تم استخدام فالبروات الصوديوم للسماح للصوديوم الاضافي بالامتصاص.

ليس من الواضح ما اذا كان هناك اي اختلاف في الفعالية بين حمض الفالبرويك وفالبروات الصوديوم وشبه فالبروات الصوديوم، دراسة تجريبية امريكية كبيرة وجدت ان المرضى الذين تلقوا شبه فالبروات الصوديوم كان لديهم استعداد للبقاء في المشفى فترة اطول بثلاث اضعاف من اولئك الذين تلقوا حمض الفالبرويك، لوحظ انه يمكن التحكم بجرعة فالبروات الصوديوم(من نصف عمره)بحيث يوصف كجرعة واحدة يوميا، بينما شبه فالبروات الصوديوم والاشكال الاخرى من الصوديوم تتطلب على الاقل جرعتين يوميا.

المؤشرات

الدراسات التجريبية المعماةRCTs اظهرت بان الفالبروات يمكن ان يكون فعال في معالجة الهوس مع نتيجة بمعدل 50 بالمئة وهذا الرقم تم تقديره في الابحاث العامةNNTمن 2–4، على الرغم من ان الكثير من الدراسات الجدية كانت

سلبية، دراسة تجريبية معماةRCT وجدت ان الليثيوم يمكن ان يكون اكثر فعالية من الفالبروات, ولكن تجربة عشوائية مفتوحة كبيرة(n:300) خلال 12اسبوع وجدت ان الليثيوم والفالبروات لهما نفس الفعالية في معالجة الحالات الحادة من الهوس، الفالبروات يمكن ان يكون فعال عند المرضى الذين لم يستجيبوا لليثيوم، في تجربة عشوائية معماةRCT بدواء وهمي ذات شواهد صغيرة(n: 36)على المرضى الذين لم يستجيبوا او لم يتحملوا الليثيوم, كان الانخفاض المتوسط في درجات مقياس تقويم هوس الشباب 54 بالمئة في مجموعة الفالبروات و5 بالمئة في مجموعة الدواء الوهمي، قد يكون اقل فعالية من الاولانزابين كعلاج وحيد وعلاج مساعد لليثيوم في علاج الهوس الحاد. اظهر التحليل التلوي للشبكة ان الفالبروات كان اقل فعالية ولكن افضل تحملا من الليثيوم.

خلص التحليل التلوي لاربع تجارب معماةRCTsذات شواهد صغيرة الى ان الفالبروات فعال في علاج الاضطراب ثنائي القطب بتأثير صغير الى متوسط الحجم. وضع التحليل التلوي لعام2020 نظاما ثنائيا من بين 21علاجا للاضطراب ثنائي القطب. على الرغم من ان الدراسات المفتوحة تشير الى ان الفالبروات فعال في العلاج الوقائي من الاضطراب ثنائي القطب، فأن بيانات RCTكانت محدودة، حسب بودين واخرون، وجدت انه لا فرق بين الليثيوم والفالبروات والدواء الوهمي في قياس النتائج الاولية؛ الوقت المناسب لأي نوبة مزاجية؛ على الرغم من ان الفالبروات كان متفوقا على الليثيوم والدواء الوهمي في بعض مقاييس النتائج الثانوية، يمكن انتقاد هذه الدراسة لتضمينها المرضى الذين لم يكونوا مرضى بدرجة كافية ولم يتأخروا لمدة كافية (سنةواحدة).

في دراسة تجريبية معماةRCT أخرى،والتي استمرت لمدة47اسبوعا، لم يكن هناك اختلاف في معدلات النكس بين الفالبروات والاولانزابين، ولم تتضمن الدراسة الدواء الوهمي، ومعدل الاستنزاف كان مرتفعا، لذلك كان من الصعب تفسير النتائج، في تحليل لاحق للبيانات من هذه الدراسة وجدت بان المرضى الذين يعانون من مرض ركوب الدراجات السريع كان لديهم استجابة مبكرة جدا للفالبروات مقارنة مع الاولنزابين ، ولكن لم يتم الحفاظ على هذه الميزة، والنتائج فيما يتعلق بأعراض الهوس عند المرضى الذين لا يعانون من مرض ركوب الدراجات السريع كانت افضل بعد سنة واحدة من تناول الاولانزابين بالمقارنة مع الفالبروات.

في دراسة تجريبية معماةRCT اخرى استمرت اكثر من 20شهرا، على الليثيوم مقابل الفالبروات عند المرضى الذين يعانون من مرض ركوب الدراجات السريع اظهرت بان كلاهما معدل الانتكاس ومعدل الاستنزاف كان مرتفعا، وعدم وجود فرق في الفعالية بين الليثيوم والفالبروات كان واضحا.

في الأونة الاخيرة، وجدت دراسة توازن بان الليثيوم يمكن ان يكون متفوق عدديا على الفالبروات، واحصائيا فان مزيج من الليثوم والفالبروات يكون متفوق على الفالبروات لوحدها.

يوصي المعهد الوطني للصحة والتميز السريريNICE للتقييم بالفالبروات كخط الاول في علاج النوبات الحادة من الهوس، تركيبة من الفالبروات مع مضادات الاكتئاب لعلاج نوبات الاكتئاب الحادة، وكعلاج وقائي، ولكن الاهم ليس في النساء ذوات القدرة على الانجاب، وفق كوتشران نستنتج ان الادلة التي تدعم استخدام الفالبروات كوسيلة وقائية محدودة، ومع ذلك فقد زاد استخدام هذا المؤشر بشكل كبير في السنوات الاخيرة.

في الواقع؛ في الولايات المتحدة، ارتفع استخدام الفالبروات في علاج التهاب المفاصل الروماتوئيدي على حساب استخدام الليثيوم، على الرغم من التوصية باستخدام الليثيوم كدواء الخط الاول.

يستخدم الفالبروات في بعض الاحيان لعلاج السلوكيات العدوانية ذات المسببات المرضية المتغيرة، فشلت احدى الدراسات التجريبية المعماة ذات الشواهد الصغيرة جدا(n:16)في اكتشاف اي ميزة لزيادة فعالية الريسبيريدون مع

الفالبروات على فعالية الريسبيريدون لوحده في تقليل العداء لدى مرضى الفصام.
وجدت دراسة صورة معكوسة بان مرضى الفصام او التهاب المفاصل الروماتوئيدي في وضع أمن باستخدام الفالبروات التي تقلل من الانفعال. يوجد دراسة تجريبية معماةRCT بدواء وهمي ذات شواهد ايجابية صغيرة حول استخدام الفالبروات في علاج اضطراب القلق المعمم.

مستويات البلازما

الحرائك الدوائية للفالبروات معقدة حيث انها تتبع ثلاث اشكال فرعية وتظهر تشبع ربط البروتين، ومن المفترض مراقبة مستوى البلازما ذات الاستخدام المحدود اكثر من الليثيوم او الكاربامازبين، قد يكون هناك ارتباط خطي بين المستويات المصلية للفالبروات والاستجابة السريرية له في الهوس الحاد، بحيث تكون الفعالية مع مستويات مصلية اقل من55ملغ/ل ليس اكثر من العلاج الوهمي، بينما تترافق المستويات المصلية الاكثر من 94ملغ/ل مع أقوى استجابة، على الرغم من ان هذه البيانات ضعيفة، لوحظ ان هذا هو اعلى معدل مرجعي للصرع المذكور في النماذج المختبرية، افضل مستويات المصل خلال مرحلة الصيانة غير معروفة ، ولكن من المرجح ان تكون على الاقل50ملغ/ل، يتم تحقيق مستويات البلازما العلاجية بسرعة باستخدام نظام جرعة التحميل جيد التحمل بشكل عام، يمكن ايضا استخدام مستويات البلازما للكشف عن عدم التلاؤم او السمية.

التأثيرات الجانبية

الفالبروات يمكن ان يسبب تهيج المعدة وفرط امونيا الدم، وكلاهما يمكن ان يؤدي الى الغثيان، يمكن ان يحدث الخمول والارتباك احيانا مع بدء جرعات اكثر من 75ملغ/اليوم، يمكن ان تكون زيادة الوزن كبيرة خاصة عند استخدام الفالبروات بالمشاركة مع الكلوزابين، يسبب الفالبروات رعشة مرتبطة بالجرعة عند اكثر من ربع المرضى، في غالبية هؤلاء المرضى يكون السبب هو الرعاش الوضعي/المتعمد الذي يكون صعب، ولكن نسبة صغيرة جدا من المرضى يطوروا الباركنسونية المرتبطة بالمرض مع تراجع تدريجي، وهذه الاعراض قابلة للعكس عند ايقاف استخدام الدواء. يمكن ان يحدث تساقط الشعر(مع عودة النمو المجعد)، ويمكن ان تظهر وذمات محيطية، كما يمكن ان يحدث نقص صفيحات دموية، نقص كريات بيض، نقص تنسج الكريات الحمراء والتهاب بنكرياس، الفالبروات يمكن ان يسبب فرط اندروجينية عند النساء، مما يؤدي الى تطور متلازمة المبيض متعدد الكيسات,PCOSولكن الادلة الداعمة لهذه الرابطة متضاربة. الفالبروات هو من الادوية الماسخة الرئيسية(انظر قسم الحمل،الفصل7).
الفالبروات يمكن ان يسبب فشل كبدي خاطف بشكل نادر جدا، الاطفال الصغار الذين يتلقون ادوية متعددة مضادة للنوبات هم الاكثر عرضة للخطر، اي مريض يظهر لديه ارتفاع في اختبارات وظائف الكبد LFTs (شائعة في المعالجة المبكرة)يجب ان يتم تقييمه سريريا وفحص العلامات الاخرى للوظيفة الكبدية مثل الالبومين وزمن التخثر.
ترتبط العديد من التأثيرات الجانبية للفالبروات بالجرعة (المتعلقة بمستوى الذروة في البلازما) مع زيادة في التكرار والشدة عندما تصبح المستويات البلازمية اعلى من 100ملغ/ل، ان جرعة واحدة يوميا من فالبروات الصوديوم لن تحدث مستويات بلازمية عالية كما في الجرعات التقليدية ، وبالتالي يمكن تحملها بشكل افضل.
تمت ازالة الفالبروات والادوية المضادة للنوبات الاخرى مع زيادة خطر السلوك القاتل، ولكن هذه النتيجة غير متناسقة مع الدراسات، المرضى المصابون بالاكتئاب و اولئك الذين يتناولون ادوية اخرى مضادة للنوبات تزيد من حدة المرض هم مجموعة فرعية معرضة لخطر اكبر.
الفالبروات يطرح بشكل رئيسي عن طريق الكليتين، والقليل منه على شكل اجسام كيتونية، لذلك يعطي نتائج ايجابية

كاذبة للكيتونات في البول.

اختبارات ما قبل المعالجة:

حسب توصيات المعهد الوطني للصحة والتميز السريري:NICE

تعداد الدم الكامل,FBCاختبارات وظائف الكبد,LFTsالوزن او مشعر كتلة الجسمBMI .

مراقبة المعالجة:

حسب توصيات:NICE

تعداد الدم الكامل,FBCاختبارات وظائف الكبد,LFTsيجب ان تعاد بعد ستة اشهر،كما يجب مراقبة مشعر كتلة الجسمBMI .

مع الفالبروات النموذجي SPCsيوصى بتكرار اختبارات وظائف الكبدLFTsخلال الستة اشهر الاولى مع الالبومين وزمن التخثر اذا كانت مستويات الانزيم غير طبيعية.

ايقاف الدواء :

من غير المعروف ان التوقف المفاجئ عن تناول الفالبروات يمكن ان يفاقم الحالة الطبيعية لاضطراب ثنائي القطب بنفس الطريقة التي يحدث بها التوقف عن تناول الليثيوم.

دراسة مرجعية طبيعية صغيرة تقترح بانه قد يكون كذلك ، حتى تتوفر مزيد من البيانات، وان كان كذلك فيجب ايقاف تناول الفالبروات تدريجيا ببطء خلال شهر على الاقل.

الاستخدام عند النساء في سن الانجاب:

الفالبروات هو من الادوية الماسخة الرئيسية، لذلك يوصيNICEباستخدام دواء مضاد للنوبات بديل، وعدم استخدام الفالبروات لعلاج الاضطراب ثنائي القطب عند النساء في سن الانجاب.

نشرت وكالة تنظيم منتجات الرعاية الصحيةMHRA دواء فالبروات بتركيبة جديدة ، ومرخص من قبل عدة جهات ، للمرضى والاطباء العامين والصيادلة والمتخصصين. وأقرت بالنسبة لدواء فالبورات الصوديوم وشبه فالبروات الصوديوم النموذجيSPCs، وبتركيبته الجديدة، بأن:

لا يجوز البدء بهذه الادوية عند النساء في سن الانجاب دون ان يكون لديهن موعد محدد من طبيب اعصاب او طبيب نفسي. يجب وصف حمض الفوليك وقائيا للنساء اللواتي يخططن للحمل ويحتجن الى الفالبروات.

من المرجح ان يتم حرمان النساء المصابات بالهوس من ممارسة الجنس عندما لا يكونن بصحة جيدة، الخطر من الحمل غير المخطط له من المرجح ان يكون اعلى من المعايير السكانية(بحيث 50بالمئة من الحمل غير مخطط له).

ان القدرة المسخية للفالبروات لاتحظى بتقدير واسع النطاق ، والعديد من النساء في سن الانجاب لا يحتجن الى وسائل منع الحمل او الوقاية. قد يتسبب الفالبروات ايضا في ضعف الوظيفة الادراكية عند الاطفال المعرضين له داخل الرحم،،انظر قسم الحمل،،. تتفق الاراء الان على انه لا ينبغي استخدام الفالبروات عند النساء دون50سنة، ويحظر استخدامه تماما في بعض البلدان عند هؤلاء المرضى.

التداخلات مع الادوية الاخرى:

يرتبط الفالبروات بقوة مع البروتين، ويمكن ان يتنافس مع ادوية اخرى مرتبطة بالبروتين مثل الاسبرين، يؤدي الاسبرين

الى الاصابة بالحساسية، ويثبط استقلاب الفالبروات، وهذا يتطلب جرعة على الاقل300ملغ، يمكن ان يتنافس الفالبروات ايضا مع ادوية اخرى اقل ارتباطا بالبروتين مثل الوارفارين، يؤدي الوارفارين الى زيادة المستويات المصلية الحرة للفالبروات ، كما يؤدي الى الحساسية.

يتم استقلاب الفالبروات عن طريق الكبد، والادوية التي تثبط انزيمات cyp يمكن ان ترفع المستويات المصلية الحرة للفالبروات(مثل:الاريثرومايسين و الفلوكسيتين والسيميتيدين).

الفالبروات يمكن ان ترفع المستويات المصلية الحرة لبعض الادوية عن طريق تثبيط الغلوكورونيدات، مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقةTCAs (وخاصة الكلوميبرامين)، لاموتريجين، كيتابين، الوارفارين والفينو باربيتال.

يمكن ان يؤدي الفالبروات ايضا الى خفض المستويات المصلية للاولانزابين بشكل ملحوظ، بألية غير معروفة.

يمكن ان تحدث ايضا تفاعلات ديناميكية دوائية، التأثير المضاد للاختلاج للفالبروات يتعارض مع الادوية التي تخفض عتبة النوبات (مثل مضادات الذهان)، زيادة الوزن يمكن ان تتفاقم بسبب ادوية اخرى مثل كلوزابين واولانزابين.

الجدول2-3	الفالبروات- الوصف والمراقبة
الاستخدامات	الهوس, اضطراب ثنائي القطب والوقاية منه, يمكن أن يخفف السلوك العدواني في مجموعة من الاضطرابات النفسية. لوحظ أن الفالبروات مرخص فقط للصرع, ومشابه فالبروات الصوديوم مرخص فقط للهوس الحاد.
اختبارات ما قبل المعالجة	تعداد دم كامل اختبارات وظائف الكبد مشعر كتلة الجسم
الوصفة	يمكن استخدام جرعة أعلى لرفع مستوى الاستجابة, ولكنها تزيد التأثيرات الجانبية, يمكن استخدام جرعة تحميل والتي تكون عادة جيدة التحمل. لوحظ أن الفالبروات (من نصف عمره) يمكن أن يوصف كجرعة واحدة يوميا, بينما الاشكال الأخرى من الصوديوم يجب أن تعطى عل الأقل جرعتين يوميا.
المراقبة	تعداد دم كامل اختبارات وظائف الكبد إذا كانت مستطبة سريريا, مشعر كتلة الجسم
إيقاف الدواء	تدريجيا ببطء خلال شهر واحد عالأقل

المراجع:

.1Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? Cell Mol Life Sci 2007 ;

.2103–64:2090

.2Kuendgen A, et al. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. Cancer 2007; 110:943–954 .

.3Atmaca A, et al. Valproic acid (VPA) in patients with refractory advanced cancer: a dose escalating phase I clinical trial. Br J Cancer 2007 ;
.182–97:177

.4Hallas J, et al. Cancer risk in long-term users of valproate: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 ;
.1719–18:1714

.5Gervain J, et al. Valproate reopens critical-period learning of absolute pitch. Front Syst Neurosci 2013; 7:1–11 .

.6Fisher C, et al. Sodium valproate or valproate semisodium: is there a difference in the treatment of bipolar disorder? Psychiatric Bull 2003 ;
.448–27:446

.7Iqbal SU, et al. Divalproex sodium vs. valproic acid: drug utilization patterns, persistence rates and predictors of hospitalization among VA

patients diagnosed with bipolar disorder. J Clin Pharm Ther 2007; 32:625–632 .

.8Wassef AA, et al. Lower effectiveness of divalproex versus valproic acid in a prospective, quasi-experimental clinical trial involving 9,260

psychiatric admissions. Am J Psychiatry 2005; 162:330–339 .

.9Sanofi. Summary of product characteristics. Epilim Chrono 500mg. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6779 .

.10Bowden CL, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. JAMA 1994 ;

.924–271:918

1. 11. Freeman TW, et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 1992;
2. 149:108–111.
3. 12. Nasrallah HA, et al. Carbamazepine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literature. J Affect Disord 2006;
4. 95:69–78.
5. 13. Hirschfeld RM, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of
6. mania. J Clin Psychiatry 2010; 71:426–432.
7. 14. Bowden C, et al. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from
8. a manic episode. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23:254–262.
9. 15. Pope HG, Jr., et al. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:62–68.
10. 16. Novick D, et al. Translation of randomised controlled trial findings into clinical practice: comparison of olanzapine and valproate in the
11. EMBLEM study. Pharmacopsychiatry 2009; 42:145–152.
12. 17. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet
13. 2011; 378:1306–1315.
14. 18. Smith LA, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2010;
15. 122:1–9.
16. 19. Bahji A, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic
17. review and network meta-analysis. J Affect Disord 2020; 269:154–184.
18. 20. Calabrese JR, et al. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 1990;
19. 147:431–434.
20. 21. Tohen M, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am
21. J Psychiatry 2003; 160:1263–1271.
22. 22. Suppes T, et al. Rapid versus non-rapid cycling as a predictor of response to olanzapine and divalproex sodium for bipolar mania and maintenance of remission: post hoc analyses of 47-week data. J Affect Disord 2005; 89:69–77.
23. 23. Bowden CL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I
24. disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:481–489.
25. 24. Calabrese JR, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. Am J
26. Psychiatry 2005; 162:2152–2161.
27. 25. Geddes JR, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE):
28. a randomised open-label trial. Lancet 2010; 375:385–395.
29. 26. Marcus R, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with
30. an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. Bipolar Disord 2011;
31. 13:133–144.
32. 27. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance [CG198]. 2014 (Last
33. updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
34. 28. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical
35. Guidance [CG192]. 2014 (Last updated: February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg192.
36. 29. Cipriani A, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2013;
37. 10:CD003196.
38. 30. Hayes J, et al. Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995–2009. PLoSOne
39. 2011; 6:e28725.
31. Lin Y, et al. Trends in prescriptions of lithium and other medications for patients with bipolar disorder in office-based practices in the United
40. States: 1996–2015. J Affect Disord 2020; 276:883–889.
41. 32. Lindenmayer JP, et al. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. J Clin Psychiatry 2000; 61:123–128.
42. 33. Citrome L, et al. Risperidone alone versus risperidone plus valproate in the treatment of patients with schizophrenia and hostility. Int Clin
43. Psychopharmacol 2007; 22:356–362.
44. 34. Gobbi G, et al. Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. J Clin
45. Psychopharmacol 2006; 26:467–473.
46. 35. Aliyev NA, et al. Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric
47. comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. Eur Psychiatry 2008; 23:109–114.
48. 36. Haymond J, et al. Does valproic acid warrant therapeutic drug monitoring in bipolar affective disorder? Ther Drug Monit 2010; 32:19–29.
49. 37. Allen MH, et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry
50. 2006; 163:272–275.
51. 38. Taylor D, et al. Doses of carbamazepine and valproate in bipolar affective disorder. Psychiatric Bull 1997; 21:221–223.
52. 39. Segura-Bruna N, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Acta Neurol Scand 2006; 114:1–7.
53. 40. El-Khatib F, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. Seizure 2007; 16:226–232.
54. 41. Zadikoff C, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:147–151.
55. 42. Ristic AJ, et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients
56. with different types of epilepsy. Epilepsia 2006; 47:2183–2185.
57. 43. Gerstner T, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. J Gastroenterol 2007; 42:39–48.

58. 44. Joffe H, et al. Valproate is associated with new-onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. Biol
Psychiatry 2006; 59:1078–1086
59. 45. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand 2008; 118:281–290.
60. 46. Patorno E, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. JAMA 2010; 303:1401–1409.
61. 47. Gibbons RD, et al. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry
62. 2009; 66:1354–1360.
63. 48. Arana A, et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. N Engl J Med 2010; 363:542–551.
64. 49. Andersohn F, et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. Neurology 2010; 75:335–340.
65. 50. Franks MA, et al. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. J Psychopharmacol
66. 2008; 22:452–456.
67. 51. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children
68. in primary and secondary care. Clinical Guidance 137. 2012 (Last updated February 2016); https://www.nice.org.uk/guidance/cg137.
69. 52. GOV.UK Guidance. Valproate use by women and girls. 2020; https://www.gov.uk/guidance/valproate-use-by-women-and-girls.
70. 53. Sanofi. Summary of product characteristics. Depakote 250mg tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25929.
71. 54. James L, et al. Informing patients of the teratogenic potential of mood stabilising drugs; a case notes review of the practice of psychiatrists. J
72. Psychopharmacol 2007; 21:815–819.
73. 55. James L, et al. Mood stabilizers and teratogenicity – prescribing practice and awareness amongst practising psychiatrists. J Mental Health
74. 2009; 18:137–143.
75. 56. Meador KJ, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360:1597–1605.
76. 57. Sandson NB, et al. An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. Am J
77. Psychiatry 2006; 163:1891–1896.
78. 58. Fehr C, et al. Increase in serum clomipramine concentrations caused by valproate. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:493–494.
79. 59. Morris RG, et al. Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage? Ther Drug
80. Monit 2000; 22:656–660.
81. 60. Aichhorn W, et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. Int Clin
82. Psychopharmacol 2006; 21:81–85.
83. 61. Gunes A, et al. Inhibitory effect of valproic acid on cytochrome P450 2C9 activity in epilepsy patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007;
84. 100:383–386.
62. Bergemann N, et al. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:432–434.

كاربامازيبين

آلية العمل

يقوم الكاربامازيبين بإغلاق قنوات الصوديوم المعتمدة عالفولتاج وبالتالي تثبيط تفعيل الخلايا العصبية. فهو يقلل من إطلاق الغلوتامات ويقلل من استقلاد الدوبامين والنورأدرينالين. يحتوي كاربامازيبين على بنية جزيئية مشابهة لمركبات TCAs.

بالإضافة إلى إيقاف قنوات الصوديوم المعتمدة عالفولتاج، فإن أوكسكاربازيبين (مركب بنيوي مشتق من الكاربامازيبين) يزيد أيضا من توصيل البوتاسيوم وينظم قنوات الكالسيوم المفعلة ذات الجهد العالي.

تركيبات

يتوفر الكاربامازيبين على شكل سائل، قابل للمضغ، فوري المفعول وأقراص يمكن التحكم فيها. يجب عموما إعطاء المستحضرات التقليدية من مرتين إلى ثلاث مرات يوميا. يمكن إعطاء مستحضر الإطلاق المتحكم به مرة أو مرتين يوميا، وانخفاض التقلبات في مستويات المصل يؤدي عادة إلى تحسين التحمل. هذا المحضر لديه توافر حيوي أقل وقد تكون هناك حاجة لزيادة الجرعة بنسبة 10-15٪.

دواعي الإستعمال

يستخدم كاربامازيبين في المقام الأول كدواء مضاد للنوبات في علاج الصرع الكبير والنوبات البؤرية. كما أنه يستخدم في علاج ألم العصب الثلاثي التوائم، ومرخص في المملكة المتحدة لعلاج مرض ثنائي القطب لدى المرضى الذين لا يستجيبون لليثيوم.

فيما يتعلق بعلاج الهوس، دراستان عشوائيتان محكومة بالغفل لقد وجدوا أن تركيبة الكاربامازيبين ذات الإطلاق المديد فعالة؛ في الدراسات، كان معدل الاستجابة في ذراع الكاربامازيبين ضعف ما كان عليه في الدواء البديل.

لم يكن الكاربامازيبين جيد التحمل بشكل خاص؛ الإصابة بالدوخة، والنعاس والغثيان كانت شائعة.

وجدت دراسة أخرى أن الكاربامازيبين وحده فعال بنفس القدر مثل كاربامازيبين مضاف للأولانزابين. لا توصي NICE باستخدام الكاربامازيبين كعلاج الخط الأول للهوس.

وخلصت آراء Cochrane إلى أنه لم يكن هناك ما يكفي من تجارب علمية ذات جودة منهجية كافية على أوكسكاربازيبين في العلاج الحاد ل BD للإبلاغ عن مدى فعاليته ومقبوليته.

تشير الدراسات المفتوحة إلى أن العلاج الأحادي بالكاربامازيبين له بعض الفعالية في علاج الاضطراب ثنائي القطب، الاكتئاب؛ لاحظ أن قاعدة الأدلة التي تدعم الاستراتيجيات الأخرى أقوى (انظر قسم "الاكتئاب ثنائي القطب"). قد يكون كاربامازيبين مفيدا أيضا في علاج الاكتئاب أحادي القطب إما وحده أو كعلاج مضاف.

يعتبر الكاربامازيبين بشكل عام أقل فعالية من الليثيوم في الوقاية في الاضطراب ثنائي القطب.

تشير العديد من الدراسات المنشورة إلى معدل استجابة منخفض ومعدل انسحاب مرتفع. فشل التحليل التلوي(n=464) في العثور على اختلاف كبير في الفعالية بين الليثيوم والكاربامازيبين، ولكن أولئك الذين تلقوا الكاربامازيبين كانوا أكثر من المحتمل أن يسحبوا العلاج بسبب الآثار الجانبية. يتفوق الليثيوم على الكاربامازيبين في

الحد من السلوك الانتحاري، على الرغم من عدم وجود بيانات مؤكدة، وقد يكون للكاربامازيبين خصائص مضادة للانتحار. تعتبر NICE أن الكاربامازيبين عامل وقائي من الخط الثالث.

تشير ثلاث دراسات صغيرة إلى أن الأوكسكاربازيبين ذو الصلة قد يكون له بعض الفعالية الوقائية عند استخدامه مع عوامل معدلة للمزاج الأخرى.

هناك بيانات تدعم استخدام الكاربامازيبين في تدبير أعراض سحب الكحول على الرغم من أن الجرعات العالية المطلوبة في البداية غالبا ما تكون سيئة

التحمل.

لا تعتبر Cochrane الأدلة قوية بما يكفي لدعم استخدام الكاربامازيبين لهذا الغرض. كما تم استخدام كاربامازيبين لتدبير السلوك العدواني لدى مرضى الفصام؛ جودة البيانات ضعيفة و طريقة العمل غير معروفة. هناك عدد من تقارير الحالة وسلسلة الحالات المفتوحة التي تشير إلى استخدام الكاربامازيبين في أمراض نفسية مختلفة مثل الذعر ، اضطراب الشخصية الحدية، ومتلازمة خلل التحكم العرضي.

مستويات البلازما

عند استخدام الكاربامازيبين كدواء مضاد للنوبات، يكون المستوى العلاجي متفاوت.

نظريا يعتبر 4–12 ملغ / لتر، على الرغم من أن الأدلة الداعمة ليست قوية. في المرضى الذين يعانون من مرض عاطفي، قد تمون هناك حاجة إلى جرعة لا تقل عن 600 ملغ / يوم ومستوى البلازما على الأقل 7 ملغ/ لتر، على الرغم من أن هذه ليست نتيجة ثابتة. المستويات فوق 12 ملغ / لتر تترافق بعبء أكبر من الآثار الجانبية.

تختلف مستويات الكاربامازيبين في المصل بشكل ملحوظ خلال فترة الجرعة. لطلك من المهم أخذ العينات في وقت ما حيث من المحتمل أن تكون المستويات قابلة للتكرار. أنسب طريقة للمتابعة هي اخذ المستوى الأخفض قبل الجرعة الأولى في اليوم.

كاربامازيبين هو محفز للإنزيم الكبدي الذي يحفز عملية التمثيل الغذائي الخاصة به أيضا كما هو الحال مع الأدوية الأخرى بما في ذلك بعض مضادات الذهان. العمر النصفي الأولي بالبلازما حوالي 30 ساعة إلى حوالي 12 ساعة عند الجرعات المزمنة. لهذا السبب، يجب فحص مستويات البلازما بعد 2–4 أسابيع من زيادة الجرعة للتأكد من أنه يتم الحصول على المستوى المطلوب.

معظم التجارب السريرية المنشورة التي تثبت فعالية الكاربامازيبين كعلاج معدل للمزاج تستخدم جرعات أعلى بكثير (800–1200 مل/ يوم) من تلك التي يوصف عادة في الممارسة.

السريرية في الولايات المتحدة الأمريكية.

التأثيرات الضارة

الآثار الجانبية الرئيسية المرتبطة بالعلاج بالكاربامازيبين هي الدوخة، والشفع، النعاس وترنح والغثيان والصداع. ويمكن في بعض الأحيان تجنبها عن طريق البدء بجرعة منخفضة وتزداد ببطء.تجنب الوصول لمستوى الذروة بالدم عن طريق تقسيم الجرعة على مدار اليوم أو استخدام تركيبة إطلاق خاضعة للرقابة. جفاف الفم والوذمة ونقص صوديوم الدم شائعة أيضا. ومن الممكن أن يحدث العجز الجنسي، ربما تم التوسط من خلال انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون. حوالي 3٪ من المرضى المعالجين بالكاربامازيبين يتطور لديهم طفح حمامي معمم. ردود فعل الجلد التقشرية الخطيرة والنادرة؛ يجب تحديد القابلية للتحسس،والاختبارات الجينية للأشخاص من أصل هان صيني أو

تايلاندي قبل وصف الكاربامازيبين. كاربامازيبين هو ماسخ بشري معروف (انظر الفصل 7).

يسبب كاربامازيبين عادة انخفاضا مزمنا في عدد خلايا الدم البيضاء .(WBC) واحد مريض من بين 20000 يصاب بندرة المحببات و/أو فقر الدم اللاتنسجي. ارتفاع الفوسفاتاز القلوية (ALP)وغاما جلوتاميل ترانسفيراز (GGT) شائعان 2–3 مرات القيمة الطبيعية نادرا ما يكون مسببا للقلق [28]) نادرا ما يحدث رد فعل تحسسي متأخر متعدد الأعضاء، يظهر في الغالب كتفاعلات جلدية مختلفة، وانفاض عدد خلايا الدم البيضاء ونتائج اختبارات وظائف الكبد غير طبيعية. تم الإبلاغ عن حالات وفاة.[29،28] لا يوجد جدول زمني واضح لهذه الأحداث.

بعض أدوية مضادات الصرع ترتبط بزيادة خطر السلوك الانتحاري. لم يتم اتهام الكاربامازيبين بذلك، سواء بشكل سواء بشكل عام[30،31] أو بشكل أكثر تحديدا لأولئك الذين يعانون من اضطراب ثنائي القطب.[32]

الاختبارات قبل العلاج

يوصى بإجراء قياس بشكل أساسي لليوريا و الشوارد (U&Es)، FBC واختبارات وظائف الكبد LFTs من قبل NICE. كما يفضل إجراء قياس أساسي للوزن.

المراقبة أثناء العلاج

توصي NICE بتكرار قياس U&Es، FBC وLFTs بعد ستة أشهر، ,ان يتم مراقبة الوزن (أو مؤشر كتلة الجسم BMI) أيضا.

الإيقاف

غير معروف ما إذا كان الإيقاف المفاجئ لكاربامازيبين يسوء من المسار الطبيعي لاضطراب ثنائي القطب بنفس الطريقة التي يفعل بها الإيقاف المفاجئ لليثيوم. في دراسة سلسلة حالات صغيرة

($n = 6$)، [33] تطور لدى إحدى المرضى اكتئاب في غضون أشهر من التوقف، بينما في دراسة حالة سلسلة حالة قصيرة أخرى ($n = 4$)، تعرض ثلاث مرضى لانتكاسة في اضطراب المزاج في غضون 3 أشهر.[33] حتى تتوفر المزيد من البيانات، إذا كان من المقرر إيقاف كاربامازيبين يجب أن يتم ذلك ببطء (على الأقل خلال شهر).

الاستخدام عند النساء في سن الانجاب

كاربامازيبين هو مسبب للتشوهات الخلقية عند الانسان (انظر للفصل 7).

من المحتمل أن النساء اللواتي يعانين من الهوس يكن غير مثبطات جنسيا. من المحتمل أن يكون خطر الحمل غير المخطط له أعلى من المعدلات السكانية (حيث 50% من الحمل غير مخطط له). إذا كان من غير الممكن تجنب استخدام كاربامازيبين، يجب ضمان وسائل مناسبة لمنع الحمل (لاحظ التفاعل بين كاربامازيبين وموانع الحمل الفموية المذكورة أعلاه)ووصف حمض الفوليك الوقائي.

التفاعلات مع الأدوية الأخرى[35–38]

كارامازيبين منشط قوي لأنزيمات سايتوكروم الكبدية وهو يستقلب من قبل CYP3A4. قد تقل المستويات البلازمية لمعظم مضادات الاكتئاب، ومعظم مضادات الذهان، والبنزوديازيبينات، والوارفارين، وزولبيدم، وبعض مثبطات كولينستيراز، والمثادون، والثيروكسين، وثيوفيلين، والأستروجينات والستيروئيدات الأخرى بسبب كاربامازيبين، مما يؤدي لفشل العلاج. يجب على المرضى الذين يحتاجون إلى وسيلة لمنع حمل أن يتلقوا تحضيرا يحتوي على 50 μg على الأقل من هرمون الاستروجين أو استخدام طريقة غير هرمونية. ستزيد الأدوية التي تثبط CYP3A4 من المستوى البلازمي للكاربامازيبين في الدم وقد تؤدي إلى التسمم. أمثل على ذلك تتضمن فلوكونازول، سيميتيدين، ديلتيازام، فيراباميل، إيرثرومايسين

وبعض SSRIs.

التفاعلات الدوائية الديناميكية تحدث أيضا. يتم التقليل من نشاط مضاد التشنج للكربامازبين بواسطة الأدوية التي تقلل من عتبة الاختلاج(مثل مضادات الذهان ومضادات الاكتئاب)، قد تزداد احتمالي أن يسبب الكاربامازبين تقص في عدد الكريات البيضاء بسبب نتيجة لتأثير أدوية أخرى لها القدرة على تثبيط نقي العظم(مثل الكلوازبين)، وقد يزداد خطر حدوث نقص في مستوى الصوديوم بواسطة أدوية أخرى لها القدرة على استنزاف الصوديوم(مثل مدرات البول). تم الإبلاغ عن سمية عصبية عند استخدام الكاربامازبين مع الليثيوم. هذا نادر. للاطلاع على استعراض كامل تفاعلات الكاربامازبين، انظر للفصل 17 من Applied Clinical Pharmacokinetics of Psychopharmacological Agents.

كما انه نظريا يجب ألا يعطى الكاربامازبين في غضون 14 يوم من إيقاف مثبط مونو أمينو اوكسيداز (MAOI) نظرا لأنه يشترك ببنية كيميائية مشابهة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs.

الجدول 2.4 كاربامازبين_ الوصف والمراقبة

دواعي الاستخدام	الهوس(ليس الخط العلاجي الأول)، اضطراب ثنائي القطب (الأدلة ضعيفة)، اضطراب أحادي القطب (الأدلة ضعيفة)، الوقاية من اضطراب ثنائي القطب (الخط العلاجي الثالث بعد مضادات الذهان والفالبروات). انسحاب الكحول(قد يكون غير محبذ) يرخص استخدام الكاربامازبين للمرضى الذين لم يستجيبوا على الليثيوم.
الفحص قبل استخدام الكاربامازبين	U&ES, FBC وLFTS وقياس قاعدي للوزن مرغوب فيه.
الوصف	زيادة الجرعة تبعا للوصفة والآثار الجانبية ; بدءا بجرعة 100-200 ملغ مرتين يوميا bd والهدف هو 400 ملغ مرتين يوميا (قد يحتاج بعض المرضى لجرعات أعلى). يلاحظ أن صيغة التحرير المعدلة (TEGRETOL RETARD)يمكن إعطاؤها مرة إلى مرتين يوميا، وهي مرتبطة بتقليل حاد في مستويات السيروم وغالبا ما تحظى بتحمل أفضل. يمكن استخدام مستويات البلازما لضمان الجرعة المناسبة والامتثال للعالج. يجب أخذ الدم فورا قبل الجرعة التالية. يحفز الكاربامازبين تصفية نفسه; يجب إعادة فحص مستوى السيرم (إذا استخدم) بعد شهر من زيادة الجرعة.
المراقبة	LFTSو U&ES, FBC إذا كان هذا مؤشرا سريريا الوزن(أو BMI).
الإيقاف	يخفف بشكل تريجي لمدة شهر واحد على الأقل.

bd, bis in die(مرتين في اليوم)

المراجع

1. Novartis Pharmaceuticals UK Limited. Summary of product characteristics. Tegretol tablets 100mg, 200mg, 400mg. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1328.
2. Weisler RH, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 2004; 65:478–484.
3. Weisler RH, et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2005; 66:323–330.
4. Tohen M, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. Br J Psychiatry 2008; 192:135–143.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance 185 [CG185]. 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
6. Vasudev A, et al. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2011; Cd004857.
7. Dilsaver SC, et al. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. Biol Psychiatry 1996; 40:935–937.
8. Zhang ZJ, et al. The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Affect Disord 2008; 109:91–97.
9. Kramlinger KG, et al. The addition of lithium to carbamazepine. Antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:794–800.
10. Nasrallah HA, et al. Carbamazepine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literature. J Affect Disord 2006; 95:69–78.
11. Ceron-Litvoc D, et al. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. Human Psychopharmacol 2009; 24:19–28.
12. Kleindienst N, et al. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. Neuropsychobiology 2000; 42 Suppl 1:2–10.
13. Yerevanian BI, et al. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I: lithium, divalproex and carbamazepine. J Affect Disord 2007; 103:5–11.
14. Tsai CJ, et al. The rapid suicide protection of mood stabilizers on patients with bipolar disorder: a nationwide observational cohort study in Taiwan. J Affect Disord 2016; 196:71–77.
15. Peselow ED, et al. Prophylactic efficacy of lithium, valproic acid, and carbamazepine in the maintenance phase of bipolar disorder: a naturalistic study. Int Clin Psychopharmacol 2016; 31:218–223.
16. Vieta E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11:445–452.
17. Conway CR, et al. An open-label trial of adjunctive oxcarbazepine for bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:95–97.
18. Juruena MF, et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a doubleblind, randomized trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33:94–99.
19. Malcolm R, et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. J Gen Intern Med 2002; 17:349–355.
20. Minozzi S, et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD005064.
21. Brieden T, et al. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. Pharmacopsychiatry 2002; 35:83–89.
22. Taylor D, et al. Doses of carbamazepine and valproate in bipolar affective disorder. Psychiatric Bull 1997; 21:221–223.
23. Simhandl C, et al. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. J Affect Disord 1993; 28:221–231.
24. Taylor DM, et al. Prescribing and monitoring of carbamazepine and valproate – a case note review. Psychiatric Bull 2000; 24:174–177.
25. Lossius MI, et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy–a prospective
randomized double-blind withdrawal study. Epilepsia 2007; 48:1875–1882.
26. Hung SI, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenet Genomics 2006; 16:297–306.
27. Kaufman DW, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol Suppl 1996; 60:23–30.
28. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand 2008; 118:281–290.
29. Ganeva M, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. Int J Dermatol 2008; 47:853–860.
30. Patorno E, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. JAMA 2010; 303:1401–1409.
31. Andersohn F, et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. Neurology 2010; 75:335–340.
32. Gibbons RD, et al. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2009; 66:1354–1360.
33. Macritchie KA, et al. Does 'rebound mania' occur after stopping carbamazepine? A pilot study. J Psychopharmacol 2000; 14:266–268.
34. Franks MA, et al. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. J Psychopharmacol
2008; 22:452–456.
35. Spina E, et al. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. Epilepsia 2002; 43 Suppl 2:37–44.
36. Patsalos PN, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia 2002; 43:365–385.
37. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. CNS Drugs 2002; 16:263–272.
38. Citrome L, et al. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:279–283.
39. Taylor D, et al. Clinically significant interactions with mood stabilisers, inM Jann, S Penzak, L Cohen, eds. Applied clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychopharmacological agents. Switzerland: ADIS 2016; 423–449.

مضادات الذهان في اضطراب ثنائي القطب :

لا تمتلك الأدوية المضادة للذهان تأثيرات مضادة للذهان فقط ، حيث تمتلك مضادات الذهان المختلفة خصائص، مهدئة ،ومضادة للقلق ،ومضادة للهذيان، ولاستقرار المزاج ،ومضادة للاكتئاب

تظهر بعض مضادات الذهان (كيوتيابين وأولانزابين)جميع هذه الخصائص[1].

تم استخدام مضادات الذهان في العلاج الحاد والداعم لاضطراب ثنائي القطب منذ ستينات القرن الماضي، مع أدلة تشير إلى فعالية في كلا القطبين من المرض، فضلا عن الحالات المختلطة.

تشمل مضادات الذهان التي ترخصها إدارة الغذاء والدواء (FDA) للاستخدام في اضطراب ثنائي القطب أريبيبرازول (للهذيان والحالات المختلطة والعلاج الداعم) وأسينابين (للهذيان والحالات المختلطة) كاريبرازين (للاكتئاب) لوراسيدون (للاكتئاب) أولانزبين (للهذيان والحالات المختلطة والعلاج الداعم) أولانزبين وفلوكستين (للاكتئاب) كويتيابين (للهذيان والعلاج الداعم والاكتئاب) ريسبيريدون (للهذيان والحالات المختلطة) وزيبراسيدون(للهذيان والعلاج الداعم). تمت الموافقة على حقن الريسبيريدون طويل المفعول (LAI) كعلاج مفرد أو مساعد في العلاج الداعم وحقن الأريبيبرازول كعلاج مفرد للعلاج الداعم. التسمية في الاتحاد الأوربي (EU) مشابهة باستثناء الأولانزبين/ فلوكسيتين كمشاركة غير مرخص لأي استخدام . ولا يوجد ترخيص لأي عقار مضاد للذهان على شكل حقن طويل المفعول.

مضادات الذهان من الجيل الأول :

لقد تم استخدام مضادات الهذيان من الجيل الأول (FGAs) منذ فترة طويلة في حالات الهذيان ، وتدعم عدة دراسات استخدامها في المرحلة الحادة من المرض ، مع تفوقها على العلاج الوهمي وتأثيرات مقاربة لليثيوم.[2،3] تتحسن فعاليتها بالمشاركة مع الليثيوم.[4،5] في المدى الطويل (العلاج الداعم) لاضطرابات ثنائي القطب ، تستخدم مضادات الذهان من الجيل الأول (FGAs)على نطاق واسع (على الأرجح لتأثيرات مضادة للهذيان)[6] ولكن الأدلة على فعاليتها ضعيفة.

الملاحظة تشير إلى أن (FGAs) مرتبطة بكل من الاكتئاب واضطرابات الحركة المتأخرة في اضطراب ثنائي القطب تعترض على استخدامها على المدى الطويل.[7- 9] استخدام عقاقير (FGAs) بشكل مستمر شائع بالممارسة الطبية ولكنه غير مدعوم بشكل جيد ويبدو أنه مرتبط بمخاطر عالية للإصابة بالاكتئاب[10] (انظر إلى قسم "حقن المضادات النفسية طويل المفعول في اضطراب ثنائي القطب)

يعتقد أن SGAs أقل احتملا لتسبب الاكتئاب مقارنة بالعلاج بالهالوبريدول.[11]

مضادات الذهان من الجيل الثاني :

الهذيان:

تشير تحليلات الشبكة الفرعية إلى تفوق مضادات الذهان على العلاج الوهمي في الهذيان، لكن لا يوجد تفوق إحصائي على مركبات أخرى مثل الليثيوم.[12]

كان الترتيب هو : ريسبيريدون ، هالوبريدول ، كويتيابين ، بالبيريدون ، أسينابين ، وزيبراسيدون ، من حيث معدل الاستجابة . يجب أيضا ملاحظة أن معدل الاستجابة كان مشابها لليثيوم والأدوية المضادة للصرع.[13]

العلاج المساعد مع مضادات الذهان أكثر فعالية من العلاج المنفرد بأدوية تثبيط المزاج في 1و3 أسابيع ، وإضافة أدوية تثبيط المزاج أكثر فعالية من العلاج المفرد بمضادات الذهان في 3أسابيع. وترتبط هذه المشاركة بالمزيد من الأعراض الجانبية ، خاصة النعاس.[14] تفسير النتائج تصعبها التجارب التي تشمل المرضى الذين تمت معالجتهم للهذيان في سياق فشل علاج مثبطات المزاج على الرغم من صعوبة تحديد الآلية، تشير الأدلة إلى أن تأثيرات

مضادات الذهان يرتبط بتأثيرها على نظام الدوبامين.[15 16]

الاكتئاب:

تشمل مضادات الذهان التي تبدي فعالية في العلاج الحاد لاكتئاب ثنائي القطب كاريبرازين ، لوراسيدون، أولانزبين (+/− أولانزبين) و كويتابين .[13 17]

في طور الآلية لا يبدو الاعتماد على الدوبامين حيث أن أريبيبرازول وغيرها من مضادات الذهان التي تحجب الدوبامين لا تظهر أي فعالية في الاكتئاب ثنائي القطب الحاد.[17]

العلاج الداعم:

من الملفت للانتباه أن المركبات التي تبدو فعالة في المرحلة الحادة من اضطراب ثنائي القطب BD، سواء كان ذلك في الهذيان أو الاكتئاب، يبدو أنها تمارس تأثيرات في العلاج الداعم ،أي الوقاية.[18]

يتضح ذلك من خلال شبكة التحليل البعدي للعلاج الداعم في BD ، الذي يشمل أريبيبرازول ،أولانزبين ،باليبريدون ،كويتابين ، وحقن طويل المفعول للريسبيريدون، كلها باستثناء أريبيبرازول وبالبريدون أظهرت تأثيرات ضد النكس.[19]

يجب الملاحظة أن هذا التحليل لم يتضمن التجارب الأخيرة على أريبيبرازول (انظر على سبيل المثال)[19].

مضادات ذهان محددة :

أريبيبرازول :

أريبيبرازول فعال في المعالجة الحادة للذهان بشكل مفرد [20–22] أو كعلاج مساعد [23] كما أنه فعال في الوقاية طويلة الأمد.[24،25] ، لم يلاحظ أي فارق عند مقارنته مباشرة مع الليثيوم أو الهالوبريدول بالرغم من أن تجربة عشوائية منتظمة صغيرة أشارت إلى أن الليثيوم أكثر فعالية في حالات الهذيان.[26] وفي التجارب السريرية لعلاج الهذيان يرتبط استخدام أريبيبرازول بالغثيان واضطرابات الحركة (بشكل رئيسي رهاب الجلوس)[27] كما أن تطبيق أريبيبرازول على شكل حقن طويلة المفعول فعال أيضا في الوقاية من اضطراب ثنائي القطب مع تأثير غالب في الوقاية من حالة الهذيان.[28]

أسينابين:

يكون الأسينابين فعالا عند اعطاءه عن طريق تحت اللسان في علاج الهذيان.[29،30] ويبدو أن الفعالية مستمرة على المدى الطويل،[31] أدلة من تجربة عشوائية منتظمة تشير إلى فعالية الأسينابين في الوقاية من حالات الاكتئاب والهذيان في الأشخاص المصابين باضطراب ثنائي القطب.[32]

من غير المرجح أنيسبب الأسينابين زيادة في الوزن أو اضطرابات في الأيض [33] أكثر من الأدوية الأخرى المضادة للذهان.

كاريبرازين:

كاريبرازين له فعالية في علاج حالات الهذيان وأعراض الاكتئاب لدى الأشخاص المصابين بحالات الهذيان المختلطة [34] ويبدو أن لديه احتمالية قليلة في زيادة الوزن.

كلوازبين :

أول دراسة مراقبة لمضادات الذهان للعلاج الداعم في اضطراب ثنائي القطب اختبرت الكلوازبين لدى الأشخاص الذين

يتلقون معالجة لاضطرابات المزاج المقاومة.[35] هناك أدلة من 15 تجربة سريرية تشير إلى تحسن اضطرابات ثنائي القطب المقاوم للعلاج(حيث فشل علاجان على الرغم من الجرعة والمدة الكافية)، في الاكتئاب، والهذيان، وحالة الحلقات السريعة والأعراض النفسية.[36]

لوراسيدون:

لوراسيدون مرخص من قبل هيئة الغذاء والدواء FDA كعلاج فردي وعلاج مساعد للعلاج بالليثيوم وديفالبروكس للعلاج الحاد في اضطراب ثنائي القطب، بناء على التجارب السريرية العشوائية المنتظمة للعلاج الفردي مقابل العلاج الوهمي [37] وكعلاج مساعد لليثيوم أو فالبروات[39]

أولانزبين :

الأولانوبين فعال في الهذيان.[39،40] كما هو الحال مع مضادات الذهان من الجيل الأول، الأولانزبين يكون أكثر فعالية عند استخدامه مع مثبطات المزاج في حالات الهذيان الحاد(لكن ليس الاضطرابات)،ولوقاية من النكس[41،42] (على الرغم من أن دراسة واحدة أظهرت أن ألانزبين +كاربامازبين لم يكن أفضل من كاربامازبين لوحده[43])تشير البيانات إلىٍ أن الأولانزبين يمكن أن يقدم فوائد في المعالجة طويلة الأمد.[44،45] قد يكون أكثر فعالية من الليثيوم .[46،47] يرتبط الأولانزبين بالطبع بتأثيرات أيضية كبيرة ، تتضمن زيادة الوزن.

كويتابين :

البيانات المتعلقة بالكويتابين[48–50] تشير إلى فعالية قوية في جميع جوانب اضطرابات ثنائي القطب بما في ذلك الوقاية من الاكتئاب الثنائي .[50] لدبه تأثيرات منخفضة على الأعراض خارج السبيل الهرمي EPSEs، ولكن تأثيرات كبيرة على الوزن والمعالم الأيضية.

ريسبيريدون :

أظهر الريسبيريدون فعالية في الهذيان،[52] خاصة عند المشاركة مع مثبطات المزاج.[53،54] الحقن طويل المفعول للريسبيريدون أيضا فعال (بالرغم من ملاحظة أن الخصائص الدوائية لهذا التركيب تجعله خيار غير مناسب لمعالجة الهذيان) يستخدم الاصدار طويل المفعول كوسيلة وقائية (استخدام غير مرخص في معظم البلدان)هو فعال في الوقاية من الهذيان في الطور الطويل. [18] يمكن افتراض أن بالبريدون له تأثيرات مماثلة.

مضادات ذهانيةٍ أخرى :

هناك بيانات قليلة لأميسولبريد [56] والمزيد من البيانات للزيبراسيدون، [57] الذي يستخدم على نطاق واسع للهذيان في الولايات المتحدة، وقد يكون ايلوبريدون فعال في الحالات المختلطة[58] لكن البيانات غير كافية لدعم استخدامه.

المراجع

85. ECNP. Neuroscience based nomenclature, 2nd edition. 2017; http://www.nbn2.com.
86. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2011; 378:1306–1315.
87. Goodwin GM, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30:495–553.
88. Chou JC, et al. Acute mania: haloperidol dose and augmentation with lithium or lorazepam. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:500–505.
89. Small JG, et al. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1975; 132:1315–1317.
90. Soares JC, et al. Adjunctive antipsychotic use in bipolar patients: an open 6-month prospective study following an acute episode. J Affect Disord 1999; 56:1–8.
91. Keck PE, Jr., et al. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59 Suppl 6:74–81.
92. Tohen M, et al. Antipsychotic agents and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59 Suppl 1:38–48.
93. Zarate CA, Jr., et al. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 2004; 161:169–171.
94. Gigante AD, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. CNS Drugs 2012; 26:403–420.
95. Goikolea JM, et al. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. J Affect Disord 2013; 144:191–198.
96. Yildiz A, et al. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. Psychol Med 2015; 45:299–317.
97. Baldessarini RJ, et al. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. Mol Psychiatry 2019; 24:198–217.
98. Ogawa Y, et al. Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. CNS Drugs 2014; 28:989–1003.
99. Ashok AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. Mol Psychiatry 2017; 22:666–679.
100. Jauhar S, et al. A test of the transdiagnostic dopamine hypothesis of psychosis using positron emission tomographic imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017; 74:1206–1213.
101. Taylor DM, et al. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2014; 130:452–469.
102. Taylor MJ. Bipolar treatment efficacy. Lancet Psychiatry 2014; 1:418.
103. Miura T, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2014; 1:351–359.
104. Sachs G, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. J Psychopharmacol 2006; 20:536–546.
105. Keck PE, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. J Affect Disord 2009; 112:36–49.
106. Young AH, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. Brit J Psychiatry 2009; 194:40–48.
107. Vieta E, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2008; 165:1316–1325.
108. Keck PE, Jr., et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. J Clin Psychiatry 2007; 68:1480–1491.
109. Vieta E, et al. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. Curr Med Res Opin 2010; 26:1485–1496.
110. Shafti SS. Aripiprazole versus lithium in management of acute mania: a randomized clinical trial. East Asian Arch Psychiatry 2018; 28:80–84.
111. Brown R, et al. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2013; Cd005000.
112. Calabrese JR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, 52-week randomized withdrawal study. J Clin Psychiatry 2017; 78:324–331.
113. McIntyre RS, et al. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Affect Disord 2010; 122:27–38.
114. McIntyre RS, et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. Bipolar Disord 2009; 11:815–826.
115. McIntyre RS, et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. J Affect Disord 2010; 126:358–365.
116. Szegedi A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of asenapine maintenance therapy in adults with an acute manic or mixed episode associated with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2018; 175:71–79.
117. Pillinger T, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020; 7:64–77.
118. McIntyre RS, et al. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: a post hoc pooled analysis of 3 trials. J Affect Disord 2019; 257:600–606.

119. Zarate CA, Jr., et al. Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry 1995; 56:411–417.
120. Li XB, et al. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disord 2015; 17:235–247.
121. Loebel A, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2014; 171:160–168.
122. Loebel A, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2014; 171:169–177.
123. Tohen M, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry 1999; 156:702–709.
124. Tohen M, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzipine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:841–849.
125. Tohen M, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:62–69.
126. Tohen M, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. Br J Psychiatry 2004; 184:337–345.
127. Tohen M, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. Br J Psychiatry 2008; 192:135–143.
128. Sanger TM, et al. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. J Clin Psychiatry 2001; 62:273–281.
129. Vieta E, et al. Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 2001; 21:469–473.
130. Tohen M, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 2005; 162:1281–1290.
131. McKnight RF, et al. Lithium for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2019; 6:Cd004048.
132. Ghaemi SN, et al. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. Ann Clin Psychiatry 1999; 11:137–140.
133. Sachs G, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disorders 2004; 6:213–223.
134. Altamura AC, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open label study. J Affect Disord 2003; 76:267–271.
135. Young AH, et al. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. World J Biol Psychiatry 2014; 15:96–112.
136. Segal J, et al. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. Clin Neuropharmacol 1998; 21:176–180.
137. Sachs GS, et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebocontrolled comparison of efficacy and safety. Am J Psychiatry 2002; 159:1146–1154.
138. Vieta E, et al. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain. J Affect Disord 2002; 72:15–19.
139. Quiroz JA, et al. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry 2010; 68:156–162.
140. Vieta E, et al. An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. J Clin Psychiatry 2005; 66:575–578.
141. Vieta E, et al. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. J Psychopharm 2010; 24:547–558.
142. Singh V, et al. An open trial of iloperidone for mixed episodes in bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 2017; 37:615–619.

مضادات الذهان على شكل حقن طويلة المفعول في اضطراب ثنائي القطب

تستخدم الحقن طويلة المفعول LAIs على نطاق واسع في علاج اضطراب ثنائي القطب على الرغم من عدم وجود أي منها مرخص رسميا من المملكة المتحدة لهذا الغرض(أبيليفاي مانتاينا موافق عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA في الولايات المتحدة[1]) ومع ذلك فإن لدعم لاستخدامها محدود إلى حد ما: فقد تم نشر عشرات التجارب ذات التسمية المفتوحة أو دراسة حالات، ولكن قليل منها شمل أمثر من عدد قليل من المواضيع.[2–4] وقدمت دراسات الاستقصاء الانتقائي ودراسات مستوى السكان دعما لاستخدام الحقن طويلة المفعول LAIs (بشكل رئيسي في مضادات الذهان الجيل الثاني) في دعم الحالة في اضطراب ثنائي القطب.[2]

كما تم اجراء سبعة تجارب سريرية عشوائية، لكم خمسة منها كانت كافية لإنتاج نتائج قابلة للتفسير (التجربتان السريريتان الباقيتان تتضمنان 30 موضوع بالمجموع[5،6]) وتمثل هذه الدراسات العشوائية الخمسة أعلى مستوى من الأدلة على الحقن طويلة المفعول LAIs في العلاج ثنائي القطب BD.تفاصيلها موجودة في الجدول 2.5.

بعض الاستنتاجات القاطعة يمكن استخدامها من التجارب المسيطر عليها المذكورة في الجدول.

حقن الريسبيريدون طويل المفعول يكون له تأثير فعال إما كعلاج وحيد أو كعلاج مساعد لكنه يوفر حماية للهوس وتحت الهوس، وحالات الهوس المختلطة ولا يقلل ولا يزيد من خطر نكس حالات الاكتئاب. قد يكون الحقن طويل المفعول للريسبريدون أقل فعالية من أولانزبين الفموي. من الممكن افتراض بشكل مؤقت أن حقن الباليبريدون طويل المفعول لها تأثيرات مماثلة لحقن الريسبيريدون طويل المفعول. يمنع الباليبريدون الفموي نكس الهوس في علاج اضطراب ثنائي القطب[7] وتصف دراسة تقرير الحالة نتائج جيدة مع شكل الحقن طويلة المفعول[8] . كما تحمي حقن اريبيبرازول طويلة المفعول من نكس الهوس ولا يبدو أنها تؤثر على خطر نكس الاكتئاب.

الدراسة	N	LAI	المقارنة	المدة	النتيجة
Ahlfors et al. 19819	33 (14/19)	فلوبنتيكسول ديكانوات	الليثيوم	18 شهر	لم تحسن العلاجات النتيجة الرئيسية(عدد النوبات المزاجية)
MacFadden et al.[10]*	124 (59/65)	ريسبيريدون (مساعد)	علاج وهمي (مساعد)	12 شهر	أخفضت حقن الريسبيريدون طويلة المفعول معدل حالات الانتكاس الاجمالية بالمقارنة مع العلاج الوهمي (معدل الخطر 2.3)
Quiroz et al.[11]*	303 (149/154)	ريسبيريدون علاج احادي	علاج وهمي (مساعد)	24 شهر	معدل حالات الانتكاس الاجمالي كان 20%مع الريسبيريدون و56%مع العلاج الوهمي . الريسبيريدون لا يحمي من خطر نكس الاكتئاب.
Vieta et al.[12]*	398 (131/135/132)	ريسبيريدون (علاج أحادي)	علاج وهمي أو أولانزبين فموي علاج أحادي	18 شهر	نكس أي من نوبات المزاج أولانزبين الفموي 23.8% حقن طويل المفعول للريسبيريدون38.9% كلا الأولانزبين والريسبيريدون يقللان خطر نوبات المزاج المرتفعة ولكن فقط الأولانزبين يقلل من خطر الاكتئاب
Calabrese et al.[13]*	266 (133/133)	أريبيرازول (علاج أحادي)	علاج وهمي علاج أحادي	12 شهر	نكسب أي من نوبات المزاج 26.5% مع أريبيرازول و 51.5% مع العلاج الوهمي. لا تأثير واضح على نكس حالات الاكتئاب .دراسة متابعة مفتوحة لهذه التجربة العشوائية (التي شملت مرضى تم وصف أريبيرازول حديثا لهم) أظهرت النتائج أفضل قليلا في الوقاية :87–98% من المشاركين بقوا بصحة جيدة لمدة 12 شهر.[14]

*التجربة التي رعتها الشركة الصانعة.

البيانات المتعلقة بمضادات الذهان من الجيل الأول FGAs قليلة وعموما ذات جودة منخفضة(تجارب مفتوحة، ودراسة حالة وتحليلات رجعية).في هذه الدراسات يبدو أن مضادات الذهان من الجيل الأول FGAs والحقن طويلة المفعول LAIs تقلل من خطر النكس بالمقارنة مع العلاجات السابقة. أكبر دراسة مفتوحة[9] (n= 85) (ملاحظة : الاشارة 9 تشير لتقارير لنتائج دراستين) تشير إلى أن فلوبنتيكسول ديكوانات (20 ملغ كل 2–3 أسابيع) يقلل من خطر ارتفاع نوبات المزاج. تقارير أخرى تصف تأثيرات مماثلة لمضادات الذهان من الجيل الأول FGA والحقن طويلة المفعول LAIs الأخرى. أجريت دراسة عشوائية مع فلوبنتيكسول على شكل حقن طويلة المفعول[9] ولم تظهر أي تأثيرات ولا تفوق على الليثيوم.

بالنظر إلى هذه الدراسة العشوائية وكل الملاحظات الصغيرة وكل الملاحظات التي لا يمكن التحكم فيها، هناك أدلة قليلة جدا تدعم الاعتقاد الشائع بأن حقن الفلوبنتيكسول طويل المفعول يزيد من خطر انتكاسات الهوس، وحقن الهالبيريدول طويل المفعول وفلوفينازين يقلل من خطر نكس الاكتئاب (أو على الأقل FGAs تثير الاكتئاب) من الجدير بالذكر أن مؤلفي المراجع النظامية [15،16] يكررون هذه الرؤية، التي تبدو مبنية على زيادة عدد حالات الاكتئاب في الدراسات المفتوحة التي أجريت من قبل Ahlfors et al . في الواقع حدثت هذه الزيادة فقط مع المشاركين الذين تم إيقاف علاجهم لليثيوم فور بدء الدراسة. ومع ذلك، عندما يستخدم الهالوبريدول الفموي للهوس من المحتمل أن يسبب تحويل للاكتئاب أكثر من مضادات الهذيان الفموية من الجيل الثاني SGAs،[17] لذا يتطلب الأمر بالتأكيد بعض الحذر.

لا توجد مقارنات متحكم بها بين FGA وSGA LAIs.[2–4] كشفت دراسة تايوانية سابقة [18] عن خطر أعلى لانتكاس حالات الاكتئاب واحتمالية أكبر للإقامة في المستشفى للأشخاص الذين وصف لهم FGA LAIs (50% تم وصف لهم فلوبنتيكسول، 25% هالوبريدول و 25% أخرى) مقارنة بأولئك الذين تم وصف لهم ريسبيريدونLAI.

معدل الخطر لإعادة القبول كان 1.20(95% 1.38–1.04 :CI) معدل حادث الريسبيريدون 0.42; 0.51 FGAs.

من الملاحظ أن معدل الإقلاع عن العلاج كان كبيرا. بعد عام واحد 7.2%من أولئك الذين تم وصف لهم ريسبيريدون و22% من الذين بدأوا FGA LAIs بقوا على العلاج الأصلي.

استنتاجات

- الدعم لاستخدام FGA LAIs في اضطراب ثنائي القطب ضعيف.
- أدلة محدودة جدا تشير إلى أن FGA LAIs قد تكون فعالة في تقليل الانتكاس من الهوس/الهيجان لكنها لا تمنع نكس الاكتئاب وقد تزيد الخطر.
- ريسبيريدون LAI وأريبيبرازول LAI مرتبطان بشكل قوي بخفض خطر نكس حالات الهوس/الهيجان بالمقارنة مع العلاج الوهمي.
- لا توجد أدلة تشير إلى أن SGAs تزيد من خطر الاكتئاب.
- ريسبيريدون LAI وأريبيبرازول LAI ليس لهما تأثير خطر انتكاس الاكتئاب.
- لا توجد أدلة تدعم فائدة LAIs على العلاج بمضادات الذهان الفموية في العلاج الداعم لاضطراب ثنائي القطب.
- كما في الحالات الأخرى، يقدم استخدام LAIs ميزة الشفافية فيما يتعلق بالامتثال: إما إعطاء الحقن طويلة المفعول أو عدم إعطاؤها.

المراجع

1. MDedge Psychiatry. Abilify Maintena OK'd by FDA for adults with bipolar I disorder. 2017; https://www.mdedge.com/psychiatry/article/143846/bipolar-disorder/abilify-maintena-okd-fda-adults-bipolar-i-disorder?sso=true.
2. Keramatian K, et al. Long-acting injectable second-generation/atypical antipsychotics for the management of bipolar disorder: a systematic review. CNS Drugs 2019; 33:431–456.
3. Pacchiarotti I, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: a systematic review. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 29:457–470.
4. Prajapati AR, et al. Second-generation antipsychotic long-acting injections in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. Bipolar Disorders 2018; 20:687–696.
5. Esparon J, et al. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. Br J Psychiatry 1986; 148:723–725.
6. Yatham L, et al. Randomised trial of oral vs. injectable antipsychotics in bipolar disorder. Presented at the 6th International Conference on Bipolar Disorder: June 16–18 2005, Pittsburgh, PA; 2005.
7. Berwaerts J, et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. J Affect Disord 2012; 138:247–258.
8. Buoli M, et al. Paliperidone palmitate depot in the long-term treatment of psychotic bipolar disorder: a case series. Clin Neuropharmacol 2015; 38:209–211.
9. Ahlfors UG, et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium. Acta Psychiatr Scand 1981; 64:226–237.
10. Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. Bipolar Disord 2009; 11:827–839.
11. Quiroz JA, et al. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry 2010; 68:156–162.
12. Vieta E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22:825–835.
13. Calabrese JR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, 52-week randomized withdrawal study. J Clin Psychiatry 2017; 78:324–331.
14. Calabrese JR, et al. Aripiprazole once-monthly as maintenance treatment for bipolar I disorder: a 52-week, multicenter, open-label study. Int J Bipolar Disord 2018; 6:14.
15. Bond DJ, et al. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. Acta Psychiatr Scand Suppl 2007; 116: 3–16.
16. Gigante AD, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. CNS Drugs 2012; 26:403–420.
17. Goikolea JM, et al. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. J Affect Disord 2013; 144:191–198.
18. Wu CS, et al. Comparative effectiveness of long-acting injectable risperidone vs. long-acting injectable first-generation antipsychotics in bipolar disorder. J Affect Disord 2016; 197:189–195

	مراقبة جميع المرضى		مراقبة إضافية للأدوية المحددة			
	الفحص الصحي البدني	**الفحص السنوي**	**مضادات الذهان**	**الليثيوم**	**فالبروات**	**كاربامازبين**
وظائف الغدة الدرقية	نعم	نعم		في بداية العلاج وكل 6 أشهر ; وبشكل أكثر تكرارا إذا كان هناك دليل		
اختبارات وظائف الكبد	نعم	نعم			كل 3 أشهر خلال السنة	شهريا خلال الأشهر الثلاثة الأولى ثم سنويا
وظيفة الكلى	نعم	نعم		في بداية العلاج وكل 6 أشهر ; وبشكل أكثر تكرارا إذا كان هناك دليل على التدهور أو إذا بدأ		
الشوارد واليوريا والكرياتينين	نعم	نعم		في بدية العلاج ومن ثم كل 3–6 أشهر (تشمل		شهريا خلال الأشهر الثلاثة الأولى ثم سنويا
تعداد دم كامل	نعم	نعم		فقط إذا كان هناك دليل سريري على ذلك	كل 3 أشهر خلال السنة	شهريا خلال الأشهر الثلاثة الأولى ثم سنويا
سكر الدم(بلازما(	نعم	نعم، كجزء من فحص صحي بدني روتيني	في بداية العلاج وثم كل 4–6 أشهر (وبعد شهر إذا كان يتم تناول أولانزبين);وبشكل أكثر تكرارا إذا كان			
محتوى الدهون	نعم	نعم، كجزء من فحص صحي بدني	في بداية العلاج وبعد 3 أشهر; وبشكل أكثر تكرارا إذا كان هناك دليل			
ضغط الدم ونبضات	نعم	نعم، كجزء من فحص صحي بدني	أثناء زيادة الجرعة إذا كان مضاد الذهان الموصوف مرتبط بانخفاض			

برولاكتين	الأطفال والمراهقين فقط	في بداية العلاج وإذا ظهرت أعراض ارتفاع مستويات البرولاكتين ارتفاع البرولاكتين غير مرجح مع الكويتابين أو الأريبيبرازول. يشاهد بشكل نادر جدا مع الأولانزبين والإسبنيلين. شائع جدا مع الريسبيريدون والأدوية المضادة للذهان من الجيل الأول					
تخطيط القلب	في حال وجود أمراض قلبية أو عوامل خطر	في البداية إذا كان هناك عوامل خطر لأمراض القلب أو إذا تم وصف الهالوبريدول. إذا تم اكتشاف شذوذات ذات صلة يجب إعادة فحصها بعد أدنى زيادة في الجرعة	في البداية إذا كان هناك عوامل خطر لأمراض القلب. إذا تم اكتشاف شذوذات ذات صلة يجب إعادة فحصها بعد أدنى زيادة في الجرعة.	في البداية إذا كان هناك عوامل خطر لأمراض القلب. إذا تم اكتشاف شذوذات ذات صلة يجب إعادة فحصها بعد أدنى زيادة في الجرعة.			
محيط الخصر و/أو مؤشر كتلة الجسم	نعم	شهريا للأشهر 3 الأولى ثم سنويا	في بداية العلاج، ومن ثم كل 6 أشهر	كل 3 أشهر خلال السنة الأولى ثم سنويا	في بداية العلاج وفور حدوث زيادة سريعة في وزن المريض		
مستويات الدواء في البلازما	نعم، كجزء من فحص صحي بدني	على الأقل بعد 3-4 أيام من بدء العلاج و3-4 أيام بعد كل تغيير في الجرعة حتى تستقر المستويات، ثم **كل 3 أشهر** في السنة الأولى، ثم كل 6 أشهر لمعظم المرضى(انظر NICE2)		حسب التأثير وقابلية التحمل. لا يقاس بشكل روتيني مالم يكن هناك دليل على عدم الفعالية، أو عدم الالتزام أو السمية	بعد أسبوعين من بدء التعاطي وبعد أسبوعين من تغيير الجرعة. بعد ذلك، لا يقاس بشكل روتيني مالم يكن هناك دليل على عدم فعالية، سوء التزام أو سمية		

للمرضى المتعاطين **اللاموترجين**، قم بإجراء فحص صحة سنوي، ولكن ليس هناك حاجة لإجراء اختبارات مراقبة خاصة على الرغم من أن مستويات الدم قد تشير إلى ما إذا كن يمكن اعتبار الجرعات عالية

المراجع

1 .Ng F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. Bipolar Disord 2009; 11:559–595 .
2. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance [CG185]. 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.

معالجة الهوس الحاد أو تحت الهوس

يعتبر العلاج الدوائي الركيزة الأساسية لعلاج الهوس وتحت الهوس. كلا من مضادات الذهان ومثبطات المزاج فعالة (على الرغم من أن التسمية هنا غير مفيدة _ معظم، وربما جميع مضادات الذهان تعمل على علاج الهوس ومعظم مثبطات المزاج تقلل من الأعراض الذهانية في الهوس). قد تزيد الأدوية المهدئة والمضادة للقلق(مثل بنزوديازيبين) من تأثيرات هذه الأدوية.

يصعب اختيار الدواء بسبب عدد قليل من المقارنات المباشرة، ولذلك لا يمكن التوصية بأي دواء على أساس الفعالية. ومع ذلك، أشار تحليل بعدي[1] متعدد العلاجات(الذي يسمح بمقارنة غير مباشرة) إلى أن الأولانزبين وريسيبيريدون وهالوبيريدول وكويتيابين كانت لديها أفضل مزيج من الفعالية والقبول. تشير Cochrane إلى أن الأولانزبين أكثر فعالية من الليثيوم[2] والفالبروات[3] عند استخدامه كعلاج فردي. قد يكون أولانزبين أكثر فعالية أيضا من الأسينابين.[4]

الفائدة من مشاركة مضادات الذهان ومثبطات المزاج(بالمقارنة مع مثبط المزاج لوحده) مؤكدة عند المرضى الذين يتعرضون للنكس عند استخدام مثبطات المزاج ولكنها أقل وضوحا لأولئك الذين لا يعتمدون على أي علاج.[5–9]

*في هذا السياق، المضاد للهوس= مضاد الذهان أو مثبط المزاج.

**قد يكون الليثيوم أقل فعالية إلى حد ما في الحالات المختلطة 26أو سوء استخدام المادة27 وفي

الشكل2.1 علاج الهوس الحاد أو تحت الهوس[5–20]

أحدث الارشادات الدوائية المتاحة[29] تشير إلى أن المعالجة المشتركة 'تعمل بشكل أسرع ' وأن '20% من المرضى سيستجيبون للعلاج المشترك ' (بالمقارنة مع العلاج الفردي). مقابل ذلك، تشير أدلة من أستراليا ونيوزلندا إلى أن محاولة استخدام مضادات الذهان أولا وإضافة مثبطات المزاج 'إذا لم يكن العلاج الفردي كافيا'.[30] في الممارسة العملية، غالبا ما يكون هناك اتجاه قوي لاستخدام العلاج المشترك في البداية. مخطط الرسم البياني لاستراتيجية علاج الهوس وتحت الهوس. هذه التوصيات تستند إلى إرشادات NICE في المملكة المتحدة،[6] وإرشادات BAP [31] والمراجع الفردية المذكورة، يوصى باستخدام مضادات الذهان، اختر من بين تلك المرخصة للهوس/اضطراب ثنائي القطب، وهي الأدوية التقليدية بما في ذلك أريبيبرازول، أسينابين، أولانزبين، ريسبيريدون، وكويتابين. يتم توضيح الجرعات المقترحة والعلاجات البديلة في الجداول التالية.

الجدول 2.6 العلاج الدوائي للهوس– الجرعات المقترحة

الدواء	الجرعة
الليثيوم	400ملغ/اليوم، مع زيادة كل 3–4 أيام وفقا لمستويات البلازما. تم استخدام جرعة بدء 800ملغ في دراسة واحدة على الأقل[32]
فالبروات	بصورة شبه الصوديوم_ 250 ملغ ثلاث مرات يوميا مع زيادة وفقا لقابلية التحمل ومستويات البلازما. التحرير البطيء للصوديوم شبه الفالبروات قد يكون فعالا أيضا(بمقدار 15–30 ملغ/كغ)[33] لكن هناك دراسة واحدة فاشلة[34] بالنسبة لفالبروات الصوديوم بالإطلاق البطيء_500ملغ/اليوم مع زيادة كما ذكر أعلاه، تم استخدام جرعات أعلى 'جرعات تحميل' سواء عن طريق الفم[35–37] أو عن طريق الوريد.[38،39] الجرعة هي 20–30ملغ/كغ/اليوم. مراجعة استعرضت 13 دراسة وجدت أن 'فالبروات الوريدي كعلاج تحميل هو علاج فعال، وآمن وجيد التحمل'[40]
أريبيبرازول	15ملغ/اليوم مع زيادة حتى 30 ملغ/اليوم حسب الحاجة.[41] الجرعات أقل من 15 ملغ قد تكون غير فعالة[42]
أسينابين	5ملغ مرتين يوميا bd مع زيادة 10 ملغ مرتين يوميا حسب الحاجة
كاريبرازين	3ملغ/اليوم مع زيادة حتى12 ملغ/اليوم حسب الحاجة[43]
أولانزبين	10ملغ/اليوم مع زيادة إلى 15 ملغ أو 20 ملغ حسب الحاجة
ريسبيريدون	2ملغ أو 3ملغ / اليوم مع زيادة إلى 6ملغ/اليوم حسب الحاجة. لا يدعم استخدام البالبيريدون في الهوس[44]
كويتابين	جرعة دوائية فورية IR 100ملغ/اليوم مع زيادة إلى 800ملغ حسب الحاجة. تم استخدام جرعات بدء أعلى[45] جرعة دواء طويلة المفعول XL300ملغ/اليوم مع زيادة إلى 600ملغ/اليوم في اليوم الثاني
هالوبريدول	5–10ملغ/اليوم مع زيادة إلى 15 مل إذا لزم الأمر
لورازيبام[22،23]	حتى 4 ملغ/اليوم(بعض المراكز تستخدم جرعات أعلى)
كلونزابام[21،23]	حتى 8 ملغ/اليوم

تحرير طويل المفعول,XL, تحرير فوري,IR,مرتين في اليوم)) bd, bis die

الجدول2.7 الهوس_ علاجات محتملة أخرى

ترتيب أبجدي_ لا ينطوي على تفضيل بسبب الترتيب في الجدول. استشر أخصائيا والأدب الاساسي قبل استخدام أي علاج مدرج.

العلاج	الملاحظات
الألوبورينول (300-600ملغ/اليوم)	أظهر تحليل بعدي لخمس دراسات لألوبورينول المساعد تأثير بحجم أقل من 0.3 [46]
كلوكسيب (400ملغ/اليوم)[47]	دراسة عشوائية منتظمة صغيرةRCT (n = 46) تشير إلى فائدة عند استخدامه كعلاج مساعد للفالبروات
كلوزابين[48-50]	خيار علاجي مثبت للهوس/اضطراب ثنائي القطب المقاوم.
إبسيلين52	يثبط إينوزيتول مونوفوسفاتاز (مشابه لليثيوم).دلائل أولية تشير على الفائدة
غاباببنتين[53-55] (حتى2.4غ/اليوم)	ربما فقط فعال من خلال تأثير مضاد للقلق. نادرا ما يستخدم. ربما يكون مفيد للوقاية[56]
ليفيتيراسيتام[53-55] (حتى4000ملغ/اليوم)	ربما فعال ولكن بتطلب دراسات مراقبة. حالة واحدة من ليفيتيراسيتام سببت هوس[59]
ميمانتين[60] (10-30ملغ/اليوم)	دلائل متضاربة[61-63]
ميلاتونين 6ملغ/اليوم[64]	دلائل أولية على الفائدة كعلاج مساعد للعلاج القياسي. دراسة واحدة صغيرة سلبية[65]
أوكسكاربازيبين[66-72] (حوالي 300-3000ملغ/اليوم)	فعال على الأرجح في المرحلة الحادة وللوقاية على الرغم من دراسة مراقبة واحدة(في الشباب) كانت سلبية[73]
فينيتوئين[74] (300-400ملغ/اليوم)	نادرا ما يستخدم .بيانات محدودة حركية معقدة مع نطاق علاجي ضيق
ريتانسرين[75] 10ملغ/اليوم	مدعوم بدراسة سريرية عشوائية واحدةRCT. جيد التحمل. يمكن أن يشكل حماية من الأعراض خارج الهرمية
تاموكسيفين[76] (20-	ربما فعال. خمس دراسات عشوائية منتظمة صغيرةRCT. العلاقة بين الجرعة_ الاستجابة غير واضحة. دلائل جيدة على الفعالية كعلاج مساعد وعلاج مفرد، مع حجم تأثير كبير

		140ملغ/اليوم)
توبيرامات[77]	ربما غير فعال. أقل فعالية من الليثيوم[2]	(حتى 300ملغ/اليوم)
استنفاذ التريبتوفان[78]	مدعوم بدراسة سريرية عشوائية منتظمة صغيرةRCT	

المراجع

143. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2011; 378:1306–1315.
144. McKnight RF, et al. Lithium for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2019; 6:Cd004048.
145. Jochim J, et al. Valproate for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2019; 10:Cd004052.
146. Mahajan V, et al. Efficacy and safety of asenapine versus olanzapine in combination with divalproex for acute mania: a randomized controlled trial. J Clin Psychopharmacol 2019; 39:305–311.
147. Smith LA, et al. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. Acta Psychiatr Scand 2007; 115:12–20.
148. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance [CG185]. 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
149. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition–recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2009; 23:346–388.
150. American Psychiatric Association. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, 2nd edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2005. doi:10.1176/appi.books.9780890423363.148430.
151. Sachs GS. Decision tree for the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64 Suppl 8:35–40.
152. Tohen M, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:1218–1226.
153. Baldessarini RJ, et al. Olanzapine versus placebo in acute mania treatment responses in subgroups. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:370–376.
154. Sachs G, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord 2004; 6:213–223.
155. Yatham LN, et al. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:599–606.
156. Yatham LN, et al. Risperidone plus lithium versus risperidone plus valproate in acute and continuation treatment of mania. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19:103–109.
157. Bowden CL, et al. Risperidone in combination with mood stabilizers: a 10-week continuation phase study in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65:707–714.
158. Hirschfeld RM, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2004; 161:1057–1065.
159. Bowden CL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66:111–121.
160. Khanna S, et al. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2005; 187:229–234.
161. Young RC, et al. GERI-BD: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2017; 174:1086–1093.
162. Conus P, et al. Olanzapine or chlorpromazine plus lithium in first episode psychotic mania: an 8-week randomised controlled trial. Eur Psychiatry 2015; 30:975–982.
163. Sachs GS, et al. Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar affective disorder. J Clin Psychopharmacol 1990; 10:42–47.
164. Modell JG, et al. Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. J Clin Psychopharmacol 1985; 5:109–113.
165. Curtin F, et al. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. J Affect Disord 2004; 78:201–208.
166. Taylor D, et al. Doses of carbamazepine and valproate in bipolar affective disorder. Psychiatric Bull 1997; 21:221–223.
167. Allen MH, et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry 2006; 163:272–275.
168. Swann AC, et al. Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome. Psychiatry Res 1986; 18:127–141.
169. Goldberg JF, et al. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60:733–740.
170. Hui TP, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2019; 140:94–115.
171. Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018; 20:97–170.
172. Malhi GS, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. Bipolar Disord 2020. 22:805–821.
173. Goodwin GM, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British

Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30:495–553.
174. Bowden CL, et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. Int Clin Psychopharmacol 2010; 25:60–67.
175. McElroy SL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended release loading monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder patients with moderate-to-severe hypomania or mild mania. J Clin Psychiatry 2010; 71:557–565.
176. Hirschfeld RM, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of mania. J Clin Psychiatry 2010; 71:426–432.
177. McElroy SL, et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. J Clin Psychiatry 1996; 57:142–146.
178. Hirschfeld RM, et al. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. J Clin Psychiatry 1999; 60:815–818.
179. Hirschfeld RM, et al. The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:841–846.
180. Jagadheesan K, et al. Acute antimanic efficacy and safety of intravenous valproate loading therapy: an open-label study. Neuropsychobiology 2003; 47:90–93.
181. Sekhar S, et al. Efficacy of sodium valproate and haloperidol in the management of acute mania: a randomized open-label comparative study. J Clin Pharmacol 2010; 50:688–692.
182. Fontana E, et al. Intravenous valproate in the treatment of acute manic episode in bipolar disorder: a review. J Affect Disord 2020; 260:738–743.
183. Li DJ, et al. Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017; 79:289–301.
184. Romeo B, et al. Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: efficacy and safety. J Psychopharmacol 2018; 32:385–396.
185. Vieta E, et al. Effect of cariprazine across the symptoms of mania in bipolar I disorder: analyses of pooled data from phase II/III trials. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25:1882–1891.
186. Chang HY, et al. The efficacy and tolerability of paliperidone in mania of bipolar disorder: a preliminary meta-analysis. Exp Clin Psychopharmacol 2017; 25:422–433.
187. Pajonk FG, et al. Rapid dose titration of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and acute mania: a case series J Psychopharmacol 2006; 20:119–124.
188. Chen AT, et al. Allopurinol augmentation in acute mania: a meta-analysis of placebo-controlled trials. J Affect Disord 2018; 226:245–250.
189. Arabzadeh S, et al. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Bipolar Disord 2015; 17:606–614.
190. Mahmood T, et al. Clozapine in the management of bipolar and schizoaffective manic episodes resistant to standard treatment. Aust N Z J Psychiatry 1997; 31:424–426.
191. Green AI, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. Am J Psychiatry 2000; 157:982–986.
192. Ifteni P, et al. Switching bipolar disorder patients treated with clozapine to another antipsychotic medication: a mirror image study. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13:201–204.
193. Aksoy Poyraz C, et al. Effectiveness of ultra-rapid dose titration of clozapine for treatment-resistant bipolar mania: case series. Ther Adv Psychopharmacol 2015; 5:237–242.
194. Sharpley AL, et al. A phase 2a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on clinical trial of ebselen (SPI-1005) as a novel treatment for mania or hypomania. Psychopharmacology (Berl) 2020; 237:3773–3782.
195. Macdonald KJ, et al. Newer antiepileptic drugs in bipolar disorder: rationale for use and role in therapy. CNS Drugs 2002; 16:549–562.
196. Cabras PL, et al. Clinical experience with gabapentin in patients with bipolar or schizoaffective disorder: results of an open-label study. J Clin Psychiatry 1999; 60:245–248.
197. Pande AC, et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord 2000; 2 (3 Pt 2):249–255.
198. Vieta E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67:473–477.
199. Grunze H, et al. Levetiracetam in the treatment of acute mania: an open add-on study with an on-off-on design. J Clin Psychiatry 2003; 64:781–784.
200. Goldberg JF, et al. Levetiracetam for acute mania (Letter). Am J Psychiatry 2002; 159:148.
201. Park EM, et al. Acute mania associated with levetiracetam treatment. Psychosomatics 2014; 55:98–100.
202. Koukopoulos A, et al. Antimanic and mood-stabilizing effect of memantine as an augmenting agent in treatment-resistant bipolar disorder. Bipolar Disord 2010; 12:348–349.
203. Veronese N, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine in bipolar disorder: a systematic review and best evidence synthesis of the efficacy and safety for multiple disease dimensions. J Affect Disord 2016; 197:268–280.
204. Serra G, et al. Three-year, naturalistic, mirror-image assessment of adding memantine to the treatment of 30 treatment-resistant patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2015; 76:e91–e97.
205. Omranifard V, et al. Evaluation of the effect of memantine supplementation in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder of elderly patients: a double-blind randomized controlled trial. Adv Biomed Res 2018; 7:148.
206. Moghaddam HS, et al. Efficacy of melatonin as an adjunct in the treatment of acute mania: a double-blind and placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 2020; 35:81–88.
207. Quested DJ, et al. Melatonin in acute mania investigation (MIAMI-UK). A randomized controlled trial of add-on melatonin in bipolar disorder. Bipolar Disord 2021; 23:176–185
208. Benedetti A, et al. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. J Affect Disord 2004; 79:273–277.
209. Lande RG. Oxcarbazepine: efficacy, safety, and tolerability in the treatment of mania. Int J Psychiatry Clin Pract 2004; 8:37–40.
210. Ghaemi SN, et al. Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:943–945.
211. Pratoomsri W, et al. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review. Can J Psychiatry 2006; 51:540–545.
212. Juruena MF, et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a doubleblind, randomized trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33:94–99.
213. Suppes T, et al. Comparison of two anticonvulsants in a randomized, single-blind treatment of hypomanic symptoms in patients with bipolar

disorder. Aust N Z J Psychiatry 2007; 41:397–402.
214. Vieta E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11:445–452.
215. Wagner KD, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. Am J Psychiatry 2006; 163:1179–1186.
216. Mishory A, et al. Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. Am J Psychiatry 2000; 157:463–465.
217. Akhondzadeh S, et al. Ritanserin as an adjunct to lithium and haloperidol for the treatment of medication-naive patients with acute mania: a double blind and placebo controlled trial. BMC Psychiatry 2003; 3:7.
218. Palacios J, et al. Tamoxifen for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 2019; 33:177–184.
219. Pigott K, et al. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016.
220. Applebaum J, et al. Rapid tryptophan depletion as a treatment for acute mania: a double-blind, pilot-controlled study. Bipolar Disord 2007; 9:884–887.
221. Keck PE, Jr., et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 2003; 160:741–748.
222. Potkin SG, et al. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. J Clin Psychopharmacol 2005; 25:301–310.
223. Vieta E, et al. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. J Psychopharm 2010; 24:547–55

الاضطراب العاطفي ثنائي القطب سريع الدورة

عادة ما يعتبر مرض ركوب الدراجات السريع من الاضطرابات ثنائية القطب BD، حيث يحدث أربع نوبات أو أكثر من تحت الهوس أو الاكتئاب خلال 12شهرا (يوجد أربع دلائل تشخيصية واضحة). وعموما، يعتقد بأنه أقل استجابة للعلاج من الاضطرابات الأخرى ثنائية القطب[1،2]، ويرجح الوصول الى الاضطراب الاكتئابي الكبير وخطر الانتحار.[3]

هناك اختلافات مهمة في العلامات السريرية بين مرضى ركوب الدراجات السريع والاضطرابات الأخرى ثنائية القطب، فهم أكثر عرضة للإصابة بالاضطراب الاكتئابي الكبير، اضطرابات القلق، الإدمان، النهم واضطراب الشخصية الحدودية، بالإضافة الى وجود سمات غير نموذجية للاكتئاب وأعراض أخرى كالتهيج والسلوك العدواني والاندفاع والإثارة، كما أن أداءهم الوظيفي أضعف، فهم أكثر سمنة ويحتاجون الى المزيد من الأدوية،[4] وكذلك تميل جرعات الأدوية لتكون مرتفعة قليلا بالمقارنة مع مرضى الاضطرابات الأخرى.[5]

يوضح الجدول 2.8 استراتيجية العلاج الموصى بها لمرضى ركوب الدراجات السريع، بناء على بيانات محدودة الى حد ما وعدد قليل جدا من المقارنات المباشرة بين الأدوية[6،7]، هذه الاستراتيجية تتوافق على نطاق واسع مع نتائج المراجعات المنهجية المنشورة[7،8]، استنتج المعهد الوطني للصحة والتميز السريري NICE في عام 2016 بأنه لا توجد أدلة تدعم معالجة مرضى ركوب الدراجات السريع بشكل مختلف عن المعالجات التقليدية المعروفة[9]، كما أنه لا يوجد دواء أو مجموعة من الأدوية يمكن اعتمادها مبدئيا كخيار الخط الأول لمعالجة اضطرابات المزاج أو الوقاية منها،

"الجدول 2.8 :استراتيجية العلاج الموصى بها لمرضى ركوب الدراجات السريع"

الخطوة	العلاج المقترح
الخطوة1	**سحب مضادات الاكتئاب عند كل المرضى[10–14]** (تدعم بعض الأدلة الاستمرار بمثبطات عودة التقاط السيروتونين الانتقائية SSRIs[15،16]).
الخطوة2	**تقييم الرواسب المحتملة** (الكحول، اضطراب وظائف الدرق{بما فيها أضداد الدرق[17]}، الهرمونات الخارجية)[2].
الخطوة3	**تحسين العلاجات المعدلة للمزاج[18–21]**(باستخدام مستويات البلازما)، **ويمكن المشاركة فيما بينها :** مثل استخدام الليثيوم مع الفالبروات، الليثيوم مع اللاموتريجين أو الفالبروات مع الكاربامازبين، أو الانتقال الى الخطوة 4.
الخطوة4	**التفكير في الخيارات الأخرى المتاحة واعتمادها حسب الترتيب الأبجدي.** **أربيبرازول**[22،23]:(15–30 ملغ/اليوم) كلوزابين[24]:(الجرعة المعتادة) لاموتريجين[25–27]:(ما يصل الى 225ملغ/اليوم) ليفيتيراسيتام[28]:(ما يصل الى2000ملغ/ اليوم) نيمودبين[29،30]:(180ملغ/اليوم) **أولانزابين**[18]:(الجرعة المعتادة) **كيتابين**[31–34]:(300–600ملغ/ اليوم)

ريسبيريدون[35-37]:(ما يصل الى6ملغ/ اليوم)

تيروكسين[38-40]:(150-400ميكرو غرام/اليوم)

توبيرامات[41]:(ما يصل الى300ملغ /اليوم)

يتم اختيار الدواء اعتمادا على: حالة المريض- وبعض البيانات التي تقوم على المقارنات الفعالة بين الأدوية.

*يحظى **بنيتاك** بدعم كبير من البيانات[31-33]، ولكن لا توجد أدلة حول تفوقه على الاريبيرازول أو الأولانزابين، بينما البيانات التي تدعم استخدام ليفيتيراسيتام، نيمودبين، تيروكسين، وتوبيرامات، محدودة إلى حد ما.*

***بكيتاك** له دور واضح في معالجة الاضطراب ثنائي القطب المعند على العلاج[42]، لذلك فهو يملك فعالية قوية لمعالجة الاضطرابات الحادة وطويلة الأمد لمرضى ركوب الدراجات السريع.[24،43]*

استناداً إلى بعض الأدلة، يعتبر الليثيوم أقل فعالية عند مرضى ركوب الدراجات السريع بالمقارنة مع الاضطرابات الأخرى ثنائية القطب[44]، وقد تم توثيق هذه النتيجة من قبل خبراء فيزيائيين.[45]

تختلف الاستجابة السريرية للمعالجة بشكل كبير في بعض الأحيان، بحيث يبدي بعض المرضى استجابة مهمة لواحد أو اثنين فقط من الأدوية، بينما تظهر الاستجابة تلقائيا عند حوالي ثلث المرضى[46]، كما يمكن أن تختفي الأعراض تلقائيا وتعاود الظهور في فترات مختلفة عند العديد من المرضى.[47]

المراجع:

1Calabrese JR, et al. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. J Affect Disord 2001; 67:241–255.
2. Kupka RW, et al. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. J Clin Psychiatry 2003; 64:1483–1494.
3. Coryell W, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:914–920.
4. Furio M, et al. Characterization of rapid cycling bipolar patients presenting with major depressive episode within the BRIDGE-II-MIX study. Bipolar Disord 2020. [Epub ahead of print].
5. Yasui-Furukori N, et al. Factors Associated with Doses of Mood Stabilizers in Real-world Outpatients with Bipolar Disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci 2020; 18:599–606.
6. Tondo L, et al. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. Acta Psychiatr Scand 2003; 108:4–14.
7. Fountoulakis KN, et al. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Bipolar Disord 2013; 15:115–137.
8. Fountoulakis KN, et al. The international college of neuro-psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 2: review, grading of the evidence, and a Precise Algorithm. Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20:121–179.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance [CG185]. 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
10. Wehr TA, et al. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? Am J Psychiatry 1987; 144:1403–1411.
11. Altshuler LL, et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. Am J Psychiatry 1995; 152:1130–1138.
12. Ghaemi SN, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. J Clin Psychiatry 2010; 71:372–380.
13. Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? Am J Psychiatry 2008; 165:300–302.
14. El-Mallakh RS, et al. Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: a STEP-BD randomized clinical trial. J Affect Disord 2015; 184:318–321.
15. Amsterdam JD, et al. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. Br J Psychiatry 2013; 202:301–306.
16. Amsterdam JD, et al. Effectiveness and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy in patients with rapid cycling bipolar II depression versus patients with nonrapid cycling bipolar II depression. J Clin Psychopharmacol 2013; 33:420–424.
17. Gan Z, et al. Rapid cycling bipolar disorder is associated with antithyroid antibodies, instead of thyroid dysfunction. BMC Psychiatry 2019; 19:378.
18. Sanger TM, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. J Affect Disord 2003; 73:155–161.
19. Kemp DE, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. J Clin Psychiatry 2009; 70:113–121.
20. da Rocha FF, et al. Addition of lamotrigine to valproic acid: a successful outcome in a case of rapid-cycling bipolar affective disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31:1548–1549.
21. Woo YS, et al. Lamotrigine added to valproate successfully treated a case of ultra-rapid cycling bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2007; 61:130–131.
22. Suppes T, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. J Affect Disord 2008; 107:145–154.
23. Muzina DJ, et al. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind,

placebo-controlled study. Int J Clin Pract 2008; 62:679–687.
24. Calabrese JR, et al. Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 1991; 11:396–397.
25. Fatemi SH, et al. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58:522–527.
26. Calabrese JR, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry 2000; 61:841–850.
27. Wang Z, et al. Lamotrigine adjunctive therapy to lithium and divalproex in depressed patients with rapid cycling bipolar disorder and a recent
substance use disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled pilot study. Psychopharmacol Bull 2010; 43:5–21.
28. Braunig P, et al. Levetiracetam in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. J Psychopharmacol 2003; 17:239–241.
29. Goodnick PJ. Nimodipine treatment of rapid cycling bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1995; 56:330.
30. Pazzaglia PJ, et al. Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. Psychiatry Res 1993; 49:257–272.
31. Goldberg JF, et al. Effectiveness of quetiapine in rapid cycling bipolar disorder: a preliminary study. J Affect Disord 2008; 105:305–310.
32. Vieta E, et al. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord 2007; 9:413–425.
33. Langosch JM, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:555–560.
34. Vieta E, et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Bipolar Disord 2002; 4:335–340.
35. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1995; 56:423–429.
36. Bobo WV, et al. A randomized open comparison of long-acting injectable risperidone and treatment as usual for prevention of relapse, rehospitalization, and urgent care referral in community-treated patients with rapid cycling bipolar disorder. Clin Neuropharmacol 2011; 34:224–233.
37. Vieta E, et al. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. J Clin Psychopharmacol 1998; 18:172–174.
38. Extein IL. High doses of levothyroxine for refractory rapid cycling. Am J Psychiatry 2000; 157:1704–1705.
39. Walshaw PD, et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: a double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T(4)) and triiodothyronine (T(3)). Bipolar Disord 2018; 20:594–603.
40. Qureshi MM, et al. The chimera of circular insanity and the labours of Thyreoidea. Bipolar Disord 2019; 21:794–796.
41. Chen CK, et al. Combination treatment of clozapine and topiramate in resistant rapid-cycling bipolar disorder. Clin Neuropharmacol 2005; 28:136–138.
42. Delgado A, et al. Clozapine in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 2020; 125:21–27.
43. Kılınçel O, et al. The role of clozapine as a mood regulator in the treatment of rapid cycling bipolar affective disorder. Turk J Psychiatry 2019; 30:268–271.
44. Hui TP, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2019; 140:94–115.
45. Montlahuc C, et al. Response to lithium in patients with bipolar disorder: what are psychiatrists' experiences and practices compared to literature review? Pharmacopsychiatry 2019; 52:70–77.
46. Koukopoulos A, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. J Affect Disord 2003; 73:75–85.
47. Carvalho AF, et al. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2014; 75:e578–e586..

الاضطراب ثنائي القطب:

يشترك الاضطراب ثنائي القطب بنفس المعايير التشخيصية لنوبة الاكتئاب الكبرى في الاضطراب الاكتئابي الكبير، ولكن قد تختلف النوبات في شدتها، زمن حدوثها، وتكرارها واستجابتها للعلاج. حيث تتميز نوبات الاضطراب ثنائي القطب،، بالمقارنة مع نوبات الاكتئاب، بأنها أسرع ظهورا وأكثر تكرارا، مدتها أقصر ولكنها أشد، كما أنها أكثر ترافقا مع الهلوسات واضطرابات الجملة الإنباتية مثل عسرة البلع وفرط النوم.[1–3] حوالي 15% من مرضى الاضطراب ثنائي القطب يميلون للانتحار[4]، وهذه الإحصائية تعكس شدة وتواتر نوبات الاكتئاب. يفرض الاضطراب ثنائي القطب عبئا اجتماعيا واقتصاديا أكبر من الهوس أو الاضطراب الاكتئابي الكبير، لأن غالبية المرضى سوف يطورون أعراض الاضطراب العاطفي ثنائي القطب مع الوقت.[6،7]

العلاج الدوائي للاضطراب ثنائي القطب مثير للجدل إلى حد ما لسببين: أولا: يوجد عدد قليل من التجارب العشوائية المعماة RCTs المجراة على مرضى الاضطراب ثنائي القطب. ثانيا: مرضى الاضطراب ثنائي القطب يحتاجون وقت أطول ليظهروا استجابة للأدوية الموصوفة، مقارنة مع مرضى الاضطراب الاكتئابي الكبير.[8] وعلى الرغم من أننا نملك بعض المعلومات حول فعالية الأدوية الموصوفة، لكننا لا ندرك مدى استمرار فعاليتها وتأثيراتها الجانبية على المدى الطويل.

في المملكة المتحدة، يوصي NICE باستخدام الفلوكسيتين بالمشاركة مع الأولانزابين أو الكيتابين، كخيار الخط الأول في المعالجة (بافتراض أن المريض لم يتلق بعد أدوية مضادة للذهان)[9]، ويستخدم اللاموتريجين كخيار الخط الثاني. توصي إرشادات BAP[10] باستخدام اللاموتريجين كخيار الخط الأول، ولكن يجب توخي الحذر عند استخدام مضادات الذهان أو معدلات المزاج لأنها قد تفاقم نوبات الهوس على المدى الطويل، كما اقترح استخدام اللورازيدون أيضا كخيار الخط الأول.

إن المبادئ التوجيهية الأحدث أصبحت متفق عليها على نطاق واسع، ولكن ليس على وجه التحديد. توصي إرشادات الشبكة الكندية لعلاجات اضطراب المزاج والقلق CAN-MAT, والجمعية الدولية للاضطرابات ثنائية القطب ISBD, باستخدام الكيتابين، اللورازيدون (مع أو بدون معدل للمزاج)، اللاموتريجين والليثيوم كخيار الخط الأول في المعالجة. تقترح إرشادات RANZCP لعام 2020، باستخدام الليثيوم، اللاموتريجين والفالبروات (على هذا الترتيب)، كخيار الخط الأول في المعالجة، واستخدام الكيتابين، اللورازيدون والكاريبرازين (أيضا، على هذا الترتيب)،كخيار الخط الثاني في المعالجة.

توفر الجداول 2.9–2.11 بعض الإرشادات العامة حول العلاجات المقترحة في الاضطراب ثنائي القطب.

التحليل التلوي في الاضطراب ثنائي القطب:

دراسات التحليل التلوي في الاضطراب ثنائي القطب محددة بمجموعة متنوعة من الطرائق التي تستخدم لتقييم الفعالية، وهذا يعني أن العديد من الدراسات القوية علميا لا يمكن تضمينها في بعض هذه التحليلات لأن معلماتها (النتائج، المدة، وما إلى ذلك..) لا يمكن مشاركتها مع دراساتهم وبالتالي لا يمكن مقارنتها بها، وتعد الدراسات المبكرة على الليثيوم مثالا مهما، فقصر مدتها وتصميمها بشكل متقاطع يحول دون إدراجها في التحليل التلوي، وتعتبر إرشادات BAP رافضة إلى حد ما (ربما تكون محقة) لدراسات التحليل التلوي لأن النتيجة تتأثر بشدة بتدرج المعايير، ولأن النتائج غالبا ما تتعارض مع المقارنات المباشرة.

كشف تحليل التلوي لخمس تجارب (906 مشاركا) بأن مضادات الاكتئاب لم تكن أفضل من العلاج الوهمي فيما يتعلق بالنتائج، بالرغم من ذلك فإن تقارب النتائج يعتبر هام إحصائيا.

الجدول 2.9 " العلاجات المنشورة، حسب الترتيب الأبجدي "

العلاج	الجرعة
اللاموتريجين	يبدو أن اللاموتريجين فعال كعلاج للاضطراب ثنائي القطب وكعلاج وقائي من النوبات المستقبلية، كما أنه لا يحرض أعراض الاضطراب العاطفي ثنائي القطب، ويمتلك فعالية مشابهة للسيتالوبرام ويسبب زيادة في الوزن أقل من الليثيوم. وعموماً، كان من الصعب توضيح فعالية اللاموتريجين في العديد من المحاولات التي فشلت في السماح بمعايرة كامل الجرعة المتناولة خلال الوقت المستغرق، ربما يكون مفيدا كعامل مساعد لليثيوم أو بديل عنه أثناء الحمل. في دراسة لاحقة، تبين أنه يمتلك فعالية قوية عند مشاركته مع الكيتابين، كما يمتلك فعالية ضئيلة مضادة للهوس. يبدو أن المعالجة مع اللاموتريجين معقدة إلى حد ما، فهناك احتمالية صغيرة لحدوث طفح جلدي، وهذا مرتبط بسرعة معايرة الجرعة المتناولة، وبالتالي فإن ضرورة معايرة الجرعة قد تحد من فعاليته. كما توجد مشكلة أخرى متعلقة بالجرعة بحيث أن 50ملغ/اليوم تعتبر فعالة، ولكن 200ملغ/اليوم من المحتمل أن تكون أفضل، في الولايات المتحدة، استخدمت جرعات تصل إلى 1200 ملغ/اليوم (وسطيا 250ملغ/ اليوم)، ومعايرة المستويات البلازمية قد توجه الحاجة الى جرعات أعلى (لكنها مفيدة في معرفة التأثيرات المضادة للاختلاج فقط).
الليثيوم	من المحتمل أن يكون الليثيوم فعال في معالجة الاضطراب ثنائي القطب ولكن الأدلة الداعمة لذلك مشكوك فيها منهجيا، هناك بعض الأدلة على أن الليثيوم يمكن أن يقي من النوب الاكتئابية، ولكنه أكثر فعالية في معالجة الهوس، ويعتبر أقوى استطباب لليثيوم هو الحد من السلوك الانتحاري في الاضطراب ثنائي القطب.
اللورازيدون	أظهرت ثلاث تجارب عشوائية معماة RCTs تأثيرا جيدا للورازيدون إما بمفرده أو كعامل مساعد لمعدلات المزاج، كما أظهرت تجربة أخرى نتائج جيدة في الاضطراب ثنائي القطب بأعراض تحت هوس خفيفة، ويشير تحليل المجموع إلى أن الاستجابة متعلقة بالجرعة، كما أظهرت نتائج التحليل التلوي أن اللورازيدون أكثر فعالية من الأربيبرازول والزيبرازيدون ولكنه ليس كذلك بالنسبة للكيتابين أو الأولانزابين.
مضادات الاكتئاب ومعدلات المزاج	لا تزال مضادات الاكتئاب تستخدم على نطاق واسع في الاضطراب ثنائي القطب، بشكل خاص، لمعالجة النوبات التي تظهر عند أولئك الذين يستخدمون معدلات المزاج، وهي من المفترض أن تكون فعالة، على الرغم من خطورة حدوث تسارع أو تحول دورة الأعراض، تشير الدراسات إلى أن معدلات المزاج لوحدها لها نفس فعالية مشاركتها مع مضادات الاكتئاب، على الرغم من اقتراح التحليل الفرعي بأن الجرعات الأعلى من مضادات الاكتئاب يمكن أن تكون فعالة، وعموما، يفضل تجنب استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقةTCAs ومثبطات مونو أمينو أوكسيداز MAOIS، بينما ينصح باستخدام مثبطات عودة التقاط السيروتونين الانتقائية SRIs، إذا كان من

	الضروري استخدام مضادات الاكتئاب، كما يمكن استخدام الفينلافاكسين والبوبربيون (أمفيبوتامون)، من المرجح أن الفينلافاكسين يحرض التحول الى الهوس. يمكن الاستمرار باستخدام مضادات الاكتئاب كعلاج وقائي بعد زوال الأعراض، وذلك فقط في حال عدم استخدام معدلات المزاج، ولكن لم يتم التأكيد حول إمكانية الاستمرار باستخدامها على المدى الطويل، أحدث النتائج تشير إلى أن نسبة التحول الى الهوس عند استخدام السيرترالين لوحده ليست أعلى من تلك التي تظهر عند مشاركة السيرترالين مع اليثيوم، توصي بعض الإرشادات باستخدام مضادات الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطب2، وهناك أدلة على أن السيرترالين لا يزيد نسبة التحول الى الهوس عند هؤلاء المرضى.
الأولانزابين والفلوكسيتين	مشاركة الأولانزابين مع الفلوكسيتين أكثر فعالية في معالجة الاضطراب ثنائي القطب من العلاج الوهمي أو الأولانزابين لوحده، الجرعة المستخدمة 6 ملغ/ اليوم و25ملغ/اليوم أو 12ملغ/ اليوم و50ملغ/ اليوم (من المفترض أن 20/5 ملغ و40/10 ملغ فعالة). هذه المشاركة يمكن أن تكون أكثر فعالية من اللاموتريجين، وهناك أدلة معقولة حول استخدامها كعلاج وقائي، لذلك يوصى باستخدامها كخيار الخط الأول في المعالجة من قبل NICE. الأولانزابين لوحده يعتبر فعالا عند مقارنته مع العلاج الوهمي، ولكنه يكون أكثر فعالية عند مشاركته مع الفلوكسيتين، (ربما تعتبر هذه من أقوى الأدلة على التأثيرات المفيدة لمضادات الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطب).
كيتابين	أظهرت نتائج خمس تجارب عشوائية معماة RCTs ذات شواهد كبيرة بأن استخدام جرعات تتراوح بين 300-600ملغ /اليوم (كمعالجة وحيدة) لها فعالية واضحة في الاضطراب ثنائي القطب1 والاضطراب ثنائي القطب2، كما أكدت دراسة لاحقة على مرضى الصين فعالية استخدام جرعة 300ملغ /اليوم في الاضطراب ثنائي القطب1، وربما يتفوق على الليثيوم والباروكسيتين. يمكن أن يقي الكيتابين أيضا من نوبات الاكتئاب والهوس، لذلك يعتبر إحدى أفضل الخيارات لعلاج الاضطراب ثنائي القطب، كما أنه لا يحرض التحول إلى الهوس.
الفالبروات	هناك أدلة محدودة حول فعاليته كعلاج وحيد، ولكن بعض الإرشادات توصي باستخدامه، بحيث أجريت العديد من التجارب العشوائية المعماة RCTs ذات الشواهد الصغيرة جدا، ولكن معظمها كانت سلبية، على أي حال، فإن نتائج التحليل التلوي تدعم استخدام مضادات الاكتئاب ربما لأنها تمنع حدوث نوبات مستقبلية، ولكن البيانات ضعيفة.

الجدول :2.10"العلاجات البديلة، انظر النشرة المرافقة قبل استخدامها"

العلاج	التعليقات
مضادات الاكتئاب	عموما، يجب تجنب استخدام مضادات الاكتئاب،، غير المثبطة بمعدلات المزاج،، لما تحمل من خطورة التحول الى الهوس وتحريض الاضطراب العاطفي ثنائي القطب، وهناك أدلة على أنها قليلة الفعالية نسبيا (وربما معدومة) في الاضطراب ثنائي القطب بالمقارنة مع الاضطراب أحادي

	القطب، بالرغم من أن الجرعات العالية قد تكون فعالة، يبدو أن الاستخدام قصير الأمد للفلوكسيتين، الفينلافاكسين والموكلوبيميد من المحتمل أن يكون فعال وأمن بشكل معقول حتى كعلاج وحيد، أظهرت نتائج التحليل التلوي أن للترانيلسيبرومين تأثير حجم كبير مع غياب أي خطورة للتحول الى الهوس، ولكن مع ذلك، يجنب تجنب مضادات الاكتئاب غير المثبطة بمعدلات المزاج خصوصا في الاضطراب ثنائي القطب
الكاريبرازين	تشير إحدى التجارب العشوائية المعماة RCT إلى أن الكاريبرازين بجرعة 1.5ملغ/اليوم فعال في علاج الاضطراب ثنائي القطب1، كما أكدت دراسة كبيرة على فعاليته بجرعة 1.5ملغ/ اليوم و3ملغ /اليوم، ولكن معظم الدراسات الحديثة وجدت بأن الجرعة 1.5ملغ/ اليوم فعالة أما 3ملغ/اليوم فهي ليست كذلك.
الكيتامين	الجرعة الوريدية البالغة 0.5ملغ/كغ فعالة في معالجة الاضطراب ثنائي القطب المعند على العلاج، بمعدل استجابة عالي جدا، الأعراض الانفصالية شائعة ولكنها قليلة، وهو مقبول حاليا كعلاج مرجعي للاضطراب ثنائي القطب المعند على العلاج، ويفضل إعطاؤه بالطريق الوريدي فهو أكثر فعالية من الطريق الإنشاقي، من المحتمل أن نواجه مشكلة التحول الى الهوس، ولكن بمعدل خطورة منخفض.
البراميبيكسول	تشير تجربتان صغيرتان بعلاج وهمي الى فعاليته في علاج الاضطراب ثنائي القطب، متوسط الجرعة الفعالة حوالي1.7ملغ/اليوم، كلتا التجربتان استخدمت البراميبيكسول كعلاج إضافي الى العلاج المعدل للمزاج الموجود، ولم تظهر أيا منهما زيادة في خطر التحول الى الهوس أو تحت الهوس (احتمال نظري)، ولكن البيانات غير كافية لاستبعاد هذا الاحتمال، أظهرت دراسات التحليل التلوي تأثيرات استجابة قوية ولكنه غير قادر على إخماد الأعراض

***الجدول:2.11**"العلاجات الأخرى المحتملة، اطلب الاستشارة المتخصصة قبل الاستخدام"

العلاج	التعليقات
الأربيبرازول	هناك دعم محدود من الدراسات المفتوحة لاستخدامه كعلاج إضافي، التجارب العشوائية المعماة RCTs سلبية، وربما يكون غير فعال.
الكاربامازبين	يوصى به في بعض الأحيان ولكن البيانات المتوفرة ضعيفة وتأثيره محدود، قد يكون أكثر فعالية عند إضافته إلى معدلات المزاج الأخرى
الغابابنتين	تشير الدراسات المفتوحة إلى تأثير محدود عند إضافته إلى معدلات المزاج أو مضادات الذهان، متوسط الجرعات حوالي1750ملغ /اليوم، قد يملك فعالية قوية في إزالة القلق عند مرضى الاضطراب ثنائي القطب.
الإينوزيتول	تشير دراسة تجريبية صغيرة عشوائية إلى أن 12غ /اليوم من الإينوزيتول قد تكون فعالة في الاضطراب ثنائي القطب.

الميفيبريستون	هناك بعض الأدلة على تأثيره المعدل للمزاج في الاضطراب ثنائي القطب، ولكن لم يتم تأكيدها في تجربة أكبر، بينما أشارت كلتا التجربيتين الى قدرته على تحسين الوظيفة الإدراكية، الجرعة المستخدمة كانت 600ملغ/ اليوم.
الموداڤينيل	تشير نتائج التحليل التلوي لخمس دراسات على الموداڤينيل/الأرموداڤينيل إلى تأثيراته القوية في الاستجابة وهدأة الأعراض، كما أن تحمله جيد ولا يوجد أي دليل على زيادة خطر التحول الى الهوس.
اوميغا-3	هناك تجربة عشوائية معماة RCT بنتيجة إيجابية (1-2غ/ اليوم)، وأخرى بنتيجة سلبية(6غ /اليوم).

بينما أظهر تحليل تلوي أخر لا يتضمن مضادات الاكتئاب (7307 مشاركا) بأن نتائج استخدام الأولانزابين مع الفلوكسيتين، الفالبروات، الكيتابين، اللورازيدون، الأولانزابين، الأربيبرازول والكاربامازبين، كانت أفضل بكثير من العلاج الوهمي (بتأثيرات حجم أعلى)، ولهذه النتائج أهمية إحصائية مميزة.

في تحليل تلوي لعام 2014 على 29 دراسة بما في ذلك 8331 عنوانا فرعيا، اعتبر أن نتائج استخدام كلا من الأولانزابين مع الفلوكسيتين، اللورازيدون، الأولانزابين، الفالبروات، SSRIs و الكيتابين، هي الأفضل من حيث تأثيرات الحجم والاستجابة، وأن مشاركة الأولانزابين مع الفلوكسيتين أفضل من كليهما كل على حدة. أظهرت نتائج أحدث تحليل تلوي تضمن 11.448 مشاركا في 50 دراسة، أن الأدوية التي كانت أكثر فعالية من العلاج الوهمي هي الأولانزابين مع الفلوكسيتين، الأولانزابين، الفالبروات، الكاريبرازين، اللاموتريجين، اللورازيدون و الكيتابين، وما يلفت الانتباه، أن الإيميبرامين و الفلوكسيتين كانت أيضا أكثر فعالية من العلاج الوهمي و لكن مع توافق واسع النطاق في التفاعلات.

خلاصة اختيار العلاج:

-تعتبر المشاركة بين الأولانزابين و الفلوكسيتين هي المعالجة الأكثر فعالية المتوفرة حاليا للاضطراب ثنائي القطب، ولكن استخدامها محدود بسبب التأثيرات الضارة المعروفة للأولانزابين، ربما تكون مثبطات عودة التقاط السيروتونين الانتقائية SSRIs أكثر فعالية من الفلوكسيتين، ولكن يفضل تجنبها ما لم تكن الفائدة الفردية واضحة،

- خيارات الخط الأول كعلاج بديل تشمل: الكيتابين، الأولانزابين، اللورازيدون، اللاموتريجين و الفالبروات، وهذه الأدوية متنوعة بشدة من حيث فعاليتها، تحملها و كلفتها، وكل منها يجب أخذها بعين الاعتبار عند الحاجة لوصف دواء بديل، كما أن الليثيوم فعال أيضا ولكن الأدلة الداعمة ضعيفة نسبيا.

-أما خيارات الخط الثاني فتشمل: الكيتامين، وعلى نحو متزايد، الموداڤينيل، الأربيبرازول، الريسبيريدون، الزيبرازيدون، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs(باستثناء الإيميبرامين)، ومثبطات المونو أمينو أوكسيداز MAOIs (باستثناء الترانيلسيبرومين)، وهي من المحتمل أن تكون غير فعالة لذلك لا ينبغي استخدامها روتينيا.

المراجع

1. Malhi GS, et al. Bipolar depression: management options. CNS Drugs 2003; 17:9–25.
2. Perlis RH, et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. Am J Psychiatry 2006; 163:225–231.
3. Mitchell PB, et al. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. Br J Psychiatry 2011; 199:303–309.
4. Haddad P, et al. Pharmacological management of bipolar depression. Acta Psychiatr Scand 2002; 105:401–403.
5. Hirschfeld RM. Bipolar depression: the real challenge. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14 Suppl 2:S83–S88.
6. Judd LL, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:530–537.
7. Judd LL, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:261–269.
8. Baldassano CF, et al. Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management. CNS Spectr 2004; 9:11–18.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance [CG185]. 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
10. Goodwin GM, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30:495–553.
11. Yatham LN, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018; 20:97–170.
12. Malhi GS, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. Bipolar Disord 2020; 22:805–821.
13. Yatham LN, et al. Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. Bipolar Disord 2003; 5:85–97.
14. Calabrese JR, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry 1999; 60:79–88.
15. Bowden CL, et al. Lamotrigine in the treatment of bipolar depression. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9 Suppl 4:S113–S117.
16. Marangell LB, et al. Lamotrigine treatment of bipolar disorder: data from the first 500 patients in STEP-BD. Bipolar Disord 2004; 6:139–143.
17. Schaffer A, et al. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. J Affect Disord 2006; 96:95–99.
18. Bowden CL, et al. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2006; 163:1199–1201.
19. Suppes T, et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. J Affect Disord 2008; 111:334–343.
20. Geddes JR, et al. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. Br J Psychiatry 2009; 194:4–9.
21. Calabrese JR, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. Bipolar Disord 2008; 10:323–333.
22. van der Loos ML, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2009; 70:223–231.
23. Newport DJ, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. Bipolar Disord 2008; 10:432–436.
24. Geddes JR, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 x 2 factorial randomised trial. Lancet Psychiatry 2016; 3:31–39.
25. Goodwin GM, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65:432–441.
26. Geddes JR, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2004; 161:217–222.
27. Calabrese JR, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with
bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:1013–1024.
28. Prien RF, et al. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. Arch Gen Psychiatry 1973; 29:420–425.
29. Grunze H, et al. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry 2010; 11:81–109.
30. Goodwin FK, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA 2003; 290:1467–1473.
31. Kessing LV, et al. Suicide risk in patients treated with lithium. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:860–866.
32. Loebel A, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2014; 171:160–168.
33. Loebel A, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2014; 171:169–177.
34. Suppes T, et al. Lurasidone adjunctive with lithium or valproate for bipolar depression: a placebo-controlled trial utilizing prospective and retrospective enrolment cohorts. J Psychiatr Res 2016; 78:86–93.
35. Suppes T, et al. Lurasidone for the treatment of major depressive disorder with mixed features: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2016; 173:400–407.
36. Chapel S, et al. Lurasidone dose response in bipolar depression: a population dose-response analysis. Clin Ther 2016; 38:4–15.
37. Ostacher M, et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. World J Biol Psychiatry 2018; 19:586–601.
38. Calabrese JR, et al. International consensus group on bipolar i depression treatment guidelines. J Clin Psychiatry 2004; 65:571–579.
39. Nemeroff CB, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2001; 158:906–912.
40. Vieta E, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. J Clin Psychiatry 2002; 63:508–512.
41. Young LT, et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. Am J Psychiatry 2000; 157:124–126.

42. Fawcett JA. Lithium combinations in acute and maintenance treatment of unipolar and bipolar depression. J Clin Psychiatry 2003; 64 Suppl 5:32–37.
43. Altshuler L, et al. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. J Clin Psychiatry 2001; 62:612–616.
44. Erfurth A, et al. Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients. Neuropsychobiology 2002; 45 Suppl 1:33–36.
45. Sachs GS, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 2007; 356:1711–1722.
46. Goldberg JF, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. Am J Psychiatry 2007; 164:1348–1355.
47. Tada M, et al. Antidepressant dose and treatment response in bipolar depression: reanalysis of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) data. J Psychiatr Res 2015; 68:151–156.
48. Post RM, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. Br J Psychiatry 2006; 189:124–131.
49. Leverich GS, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. Am J Psychiatry 2006; 163:232–239.
50. Salvi V, et al. The use of antidepressants in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2008; 69:1307–1318.
51. Altshuler LL, et al. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. J Clin Psychiatry 2009; 70:450–457.
52. Ghaemi SN, et al. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. Acta Psychiatr Scand 2008; 118:347–356.
53. Pacchiarotti I, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am J Psychiatry 2013; 170:1249–1262.
54. Altshuler LL, et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: a randomized double-blind comparison. Am J Psychiatry 2017; 174:266–276.
55. Tohen M, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:1079–1088.
56. Brown EB, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. J Clin Psychiatry 2006; 67:1025–1033.
57. Corya SA, et al. A 24-week open-label extension study of olanzapine-fluoxetine combination and olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression. J Clin Psychiatry 2006; 67:798–806.
58. Dube S, et al. Onset of antidepressant effect of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination in bipolar depression. Bipolar Disord 2007; 9:618–627.
59. Tohen M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. Br J Psychiatry 2012; 201:376–382.
60. Calabrese JR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005; 162:1351–1360.
61. Thase ME, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol 2006; 26:600–609.
62. Suppes T, et al. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression.
J Affect Disord 2010; 121:106–115.
63. Young AH, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). J Clin Psychiatry 2010; 71:150–162.
64. McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). J Clin Psychiatry 2010; 71:163–174.
65. Li H, et al. Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl) 2016; 233:1289–1297.
66. Vieta E, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord 2008; 109:251–263.
67. Suppes T, et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination
with lithium or divalproex (trial 127). Am J Psychiatry 2009; 166:476–488.
68. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition–recommendations from the British Association
for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2009; 23:346–388.
69. Davis LL, et al. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. J Affect Disord 2005; 85:259–266.
70. Ghaemi SN, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 2007; 68:1840–1844.
71. Smith LA, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2010; 122:1–9.
72. Muzina DJ, et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2011; 72:813–819.
73. Amsterdam JD, et al. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression – low manic switch rate. Bipolar Disord 2004; 6:75–81.
74. Amsterdam JD, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. J Clin Psychopharmacol 1998; 18:435–440.
75. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. J Clin Psychopharmacol 1998; 18:414–417.
76. Amsterdam JD, et al. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. J Affect Disord 2000; 59:225–229.
77. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. Acta Psychiatr Scand 2001; 104:104–109.
78. Ghaemi SN, et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. Am J Psychiatry 2004; 161:163–165.
79. Post RM, et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar
Network. Bipolar Disord 2003; 5:396–406.
80. Amsterdam JD, et al. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression–lack of manic induction. J Affect Disord 2005; 87:121–130.
81. Amsterdam JD, et al. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution,

continuation study. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20:257–264.
82. Heijnen WT, et al. Efficacy of tranylcypromine in bipolar depression: a systematic review. J Clin Psychopharmacol 2015; 35:700–705.
83. Durgam S, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. Am J Psychiatry 2016; 173:271–281.
84. Earley W, et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. Am J Psychiatry 2019; 176:439–448.
85. Diazgranados N, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:793–802.
86. Shahani R, et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. Urology 2007; 69:810–812.
87. Zarate CA, Jr., et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. Biol Psychiatry 2012; 71:939–946.
88. Permoda-Osip A, et al. Single ketamine infusion and neurocognitive performance in bipolar depression. Pharmacopsychiatry 2015; 48:78–79.
89. Jha MK, et al. Psychopharmacology and experimental therapeutics for bipolar depression. Focus (American Psychiatric Publishing) 2019; 17:232–237.
90. Włodarczyk A, et al. Safety and tolerability of ketamine use in treatment-resistant bipolar depression patients with regard to central nervous system symptomatology: literature review and analysis. Medicina (Kaunas) 2020; 56:67.
91. Bahji A, et al. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2021; 278:542–555.
92. Alison McInnes L, et al. Possible affective switch associated with intravenous ketamine treatment in a patient with bipolar I disorder. Biol Psychiatry 2016; 79:e71–e72.
93. Goldberg JF, et al. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. Am J Psychiatry 2004; 161:564–566.
94. Zarate CA, Jr., et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. Biol Psychiatry 2004; 56:54–60.
95. Romeo B, et al. Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: efficacy and safety. J Psychopharmacol 2018; 32:385–396.
96. Ketter TA, et al. Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. Ann Clin Psychiatry 2006; 18:169–172.
97. Mazza M, et al. Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers: results from a 16-week open-label trial. Expert Opin Pharmacother 2008; 9:3145–3149.
98. Sidor MM, et al. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2011;
72:156–167.
99. Cruz N, et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13:5–14.
100. Dilsaver SC, et al. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. Biol Psychiatry 1996; 40:935–937.
101. Wang PW, et al. Gabapentin augmentation therapy in bipolar depression. Bipolar Disorders 2002; 4:296–301.
102. Ashton H, et al. GABA-ergic drugs: exit stage left, enter stage right. J Psychopharmacol 2003; 17:174–178.
103. Chengappa KN, et al. Inositol as an add-on treatment for bipolar depression. Bipolar Disord 2000; 2:47–55.
104. Young AH, et al. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2004; 29:1538–1545.
105. Watson S, et al. A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. Biol Psychiatry 2012; 72:943–949.
106. Nunez NA, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive modafinil/armodafinil in bipolar depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. Bipolar Disord 2020; 22:109–120.
107. Frangou S, et al. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2006; 188:46–50.
108. Keck PE, Jr., et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. Biol Psychiatry 2006; 60:1020–1022.
109. Selle V, et al. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. Pharmacopsychiatry 2014; 47:43–52.
110. Taylor DM, et al. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2014; 130:452–469.
111. Bahji A, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treat

الوقاية في الاضطراب ثنائي القطب:

هناك اتفاق عام على أن العلاجات الدوائية الناجحة المستخدمة أثناء النوبات الحادة، يجب الاستمرار بها كعلاج وقائي، لذلك، وعلى المدى البعيد، يجب أن يتم اختيار الأدوية وفقا لفعاليتها والقدرة على تحملها من قبل المرضى،

الاستثناءات المحتملة لهذه القاعدة تتضمن سحب مضادات الذهان التي تم استخدامها بالمشاركة مع معدلات المزاج بعد زوال النوبة الحادة للهوس (وفقا لتوصيات بعض المسؤولين) وسحب مضادات الاكتئاب بعد نجاح معالجة النوبة الحادة في الاضطراب ثنائي القطب، مع الاستمرار بمعدلات المزاج (وفقا لتوصيات معظم المسؤولين، ضمنيا على الأقل) هناك بعض الأدلة على أن سحب مضادان الذهان التي تم استخدامها بالمشاركة مع الليثيوم أو الفالبروات يمكن أن يزيد خطر النكس.

تعد اضطرابات المزاج المتبقية بعد النوبة الحادة مؤشرا قويا للنكس. فيما يتعلق بالعلاج الأحادي، فإن معظم الأدلة تدعم فعالية الليثيوم في الوقاية من نوبات الاكتئاب والهوس، أما الكاربامازبين فهو الى حد ما أقل فعالية، كما أن فعاليته على المدى الطويل غير مؤكدة، بالرغم من أنه قد يخفف بشدة من خطورة النكس، تم إثبات فعالية الليثيوم لمكافحة الانتحار، ولكنه، بالمقارنة مع معدلات المزاج الأخرى، فإن نتائجه أكثر سوءا بعد التوقف المفاجئ (بالرغم من أن تأثير التوقف المفاجئ للأدوية الأخرى قد يكون مشابها)، والاستخدام المبكر لليثيوم قد يزيد من احتمالية فعاليته.

وجدت دراسة توازن مستقلة بأن الفالبروات، كعلاج وحيد،، أقل فعالية من الليثيوم أو من مشاركة الليثيوم مع الفالبروات، وهناك شك حول استخدامه كخيار الخط الأول، كما أظهرت دراسة رصدية كبيرة بأن الليثيوم أكثر فعالية من الفالبروات في منع النكس والتقليل من معدل الاستشفاء، وإضافة الى ذلك فإن الفالبروات لم يتم تعزيز دوره كعلاج وقائي، كل ذلك أدى الى اعتباره كخيار الخط الثاني في المعالجة.

تم استخدام مضادات الذهان بشكل روتيني واعتبارها من العلاجات الفعالة، على الرغم من أن قاعدة الأدلة الموضوعية ضعيفة، مضادات الذهان النموذجية FGAs ربما تقي من الهوس ولكنها قد تفاقم الاكتئاب(انظر قسم،، الحقن طويلة الأمد لمضادات الذهان في الاضطراب ثنائي القطب)، كما تدعم الأدلة فعالية العديد من مضادات الذهان اللانموذجية SGAs، بشكل خاص الأولانزابين، الكيتابين، الأريبيرازول والريسبيريدون. معظم الدراسات تتضمن مشاركتها مع معدلات المزاج، ولكن هناك بعض الأدلة الداعمة لاستخدامها كعلاج وحيد، حيث أظهرت نتائج إحدى الدراسات لعام 2017 بأن استخدام الأولانزابين، الكيتابين والريسبيريدون كعلاج وحيد كانت أكثر فعالية من العلاج الوهمي.

يتم استخدام كلا من الكيتابين، الأولانزابين والأريبيرازول كعلاج وقائي، حيث تقي من نوبات الاكتئاب والهوس، الأسينابين أيضا يمكن أن يكون فعال، وكذلك الزيبرازيدون، عموماً، لا يوجد مجال واسع النطاق للاختيار بين مضادات الذهان اللانموذجية.

أظهرت نتائج التحليل التلوي لعام 2020 تضمن 41 دراسة و9821 مشاركا، بأن مشاركة مضادات الذهان مع معدلات المزاج كانت أكثر فعالية من معدلات المزاج لوحدها، وإحصائيا، فإن المشاركة بين الأريبيرازول والفالبروات كانت أفضل معالجة في هذا التحليل. كما أظهر تحليل تلوي معاصر تضمن 14 دراسة، بأن استخدام كلا من الأريبيرازول، الأولانزابين، اللورازيدون، الريسبيريدون والكيتابين كعلاج وحيد كان أكثر فعالية من العلاج الوهمي لأكثر من 6 أشهر.

تبين أن استخدام الأريبيرازول ذو التأثير المديد يطيل فترة التأثير ويقلل من النكس، وعموما، يعتبر أمن وتحمله جيد، كما تدعم التجارب العشوائية المعماة RCTs والدراسات الطبيعية استخدام الريسبيريدون ذو التأثير المديد (انظر قسم،

الحقن طويلة الأمد لمضادات الذهان في الاضطراب ثنائي القطب).

توصيات NICE

1- عند التخطيط لوصف المعالجة الدوائية طويلة الأمد، خذ بعين الاعتبار الأدوية التي كانت فعالة أثناء نوبات الهوس والاضطراب ثنائي القطب، ناقش الحالة مع المريض، فيما إذا كان يفضل الاستمرار في هذه المعالجة أو التحول الى الليثيوم، وضح له بأن الليثيوم هو العلاج الأكثر فعالية على المدى الطويل في معالجة الاضطراب ثنائي القطب.

2- ضع الليثيوم كخيار الخط الأول للمعالجة طويلة الأمد للاضطراب ثنائي القطب، إذا كان الليثيوم غير فعال بكفاءة، فكر في إضافة الفالبروات، وإذا كان الليثيوم ضعيف التحمل، فكر في استخدام الفالبروات أو الكاربامازبين كعلاجات بديلة، ويمكن استخدام الكيتابين، إذا كان فعال أثناء نوبة الهوس أو الاضطراب ثنائي القطب.

3- لا يعطى الفالبروات للنساء في سن الإنجاب.

4- ناقش مع المريض الفوائد والمخاطر المحتملة لكل دواء، بالنسبة إليه.

5- يجب أن يتحمل فريق الرعاية الصحية مسؤولية مراقبة الفعالية والقدرة على التحمل بالنسبة للأدوية المضادة للذهان، حتى تستقر حالة المريض.

6- قبل إيقاف الدواء، ناقش مع المريض كيفية التعرف على الأعراض المبكرة للانتكاس، وكيفية التصرف في حال تكررت الأعراض.

7- يجب إيقاف الدواء تدريجيا ببطء، مع مراقبة ظهور علامات الانتكاس

8- استمر في مراقبة الأعراض والمزاج والحالة النفسية لمدة عامين بعد إيقاف الدواء، ويمكن إجراء ذلك في الرعاية الأولية.

تعديل المعالجة بالليثيوم:

- بالنسبة للبالغين المصابين بالاضطراب ثنائي القطب، يجب أن يبلغ المستوى القياسي لليثيوم المصل 0.6-0.8 ممول/ل، يمكن تخفيضها إلى 0.4-0.6 ممول/ل في حالة الاستجابة الجيدة ولكن التحمل ضعيف، أو زيادتها إلى 0.8-1 ممول/ ل في حالة عدم الاستجابة والتحمل جيد.

بالنسبة للأطفال والمراهقين، فلا توجد قيمة نهائية معتمدة، ولكن معظم الآراء بما فيها، الجمعية الدولية للاضطراب ثنائي القطب (ISBD), ومجموعة الدراسات الدولية لليثيوم (IGSLI), دعمت الاقتراحات نفسها.

بالنسبة لكبار السن، فإن الخيار الأكثر تحفظا هو استخدام 0.4-0.6 ممول/ل، وكحد أقصى 0.7-0.8 ممول/ل بعمر ما بين 65-79 سنة، و0.7 ممول/ل بعمر أكبر من 80 سنة.

المعالجات المشتركة:

إن نسبة كبيرة من المرضى يفشلون في الاستجابة للعلاج باستخدام دواء واحد معدل للمزاج، لذلك، فمن الشائع حاليا استخدام المعالجات المشتركة ما بين معدلات المزاج مع بعضها البعض، أو ما بين معدلات المزاج ومضادات الذهان، كما أن هناك أدلة على أن المعالجات المشتركة أكثر فعالية في معالجة الهوس والاكتئاب، ومن ثم فإن الاستمرار بهذه المشاركة لاحقا، تعتبر أفضل علاج وقائي، ومع ذلك فإن استخدام الأدوية المتعددة من المحتمل أن يؤدي الى زيادة تأثيراتها الجانبية. توصي إرشادات NICE و BAP، بالمشاركة ما بين أولانزابين، ريسبيريدون، كيتابين أو

الهالوبيريدول مع الليثيوم أو الفالبروات، كما يمكن مشاركة مضادات الذهان البديلة (كالأريبيرازول) مع الليثيوم أو الفالبروات، وخصوصا تلك التي أثبتت فعاليتها أثناء النوبات الحادة للاكتئاب والهوس، ويعتبر الكاربامازبين كخيار الخط الثالث في المعالجة، وبالنسبة للاموتريجين فربما يفيد في الاضطراب ثنائي القطب، ولكن يبدو أنه فعال فقط في الوقاية من النكس، كما يبدو أن اللورازيدون يمتلك نفس الفعالية، على المدى الطويل، عند استخدامه كدواء وحيد أو عند مشاركته مع معدلات المزاج.

يشير استقراء البيانات المتاحة حاليا، الى أن المشاركة ما بين الليثيوم ومضادات الذهان اللانموذجية SGAs، هي المعالجة المختارة. وهناك بعض البيانات الطبيعية التي تدعم المشاركة الثلاثية، ففي إحدى الدراسات، كانت المشاركة الأكثر فعالية هي"الليثيوم + الفالبروات + الكيتابين"، وتليها " الليثيوم + الفالبروات + الأولانزابين". يمكن الاعتماد على مضادات الذهان كمعالجة وحيدة، في حال كانت معدلات المزاج ضعيفة التحمل، أو لا يمكن الالتزام بها.

وجدت نتائج التحليل التلوي فيما يتعلق بالمعالجة طويلة الأمد بمضادات الاكتئاب بأن استمرار المعالجة من المرجح أنه يؤدي الى التحول الى الهوس أكثر من فعاليته في الوقاية من نوبات الاكتئاب، كما أكد برنامج تعزيز العلاج المنهجي للاضطراب ثنائي القطب (STEP- BD)، بأن الاستمرار بالعلاج ليس له فائدة كبيرة (بالمقارنة مع التوقف)، كما أن نتائج المعالجة من المحتمل أن تكون أسوء عند أولئك الذين يعانون من مرض ركوب الدراجات السريع، وبالتالي فإنه لا يوجد أدلة داعمة قوية للاستخدام طويل الأمد لمضادات الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطب، على الرغم من أن بعض المرضى قد يعانون من انتكاس نوبات الاكتئاب عند التوقف عن استخدامها، وعلاوة على ذلك، فإن سوء الاستخدام العميق يزيد من خطورة التحول الى الهوس.

جدول الخلاصة

الوقاية في الاضطراب ثنائي القطب

- **الخط الأول:** الليثيوم، كمعالجة وحيدة.
- **الخط الثاني:** أولانزابين، أربيبرازول، ريسبيريدون، أو الكيتابين، بالمشاركة مع الفالبروات أو الليثيوم.
- **الخط الثالث:** المشاركة مع مضادات الذهان البديلة(لورازيدون، أسينابين، زيبرازيدون)، أو مع معدلات المزاج البديلة (كاربامازبين، اللاموتريجين).
- **الخط الرابع:** مضادات الذهان مع اثنين من معدلات المزاج.

☆ دائما تبقى المعالجة الناجحة أثناء النوبات الحادة (مثل: معدلات المزاج + مضادات الذهان)، هي الأكثر فعالية كعلاج وقائي.

☆ تجنب الاستخدام طويل الأمد لمضادات الاكتئاب ما أمكن.

لا يعطى الفالبروات للنساء في سن الإنجاب

المراجع:

1. Malhi GS, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. Bipolar Disord 2020; 22:805–821.
2. Yatham LN, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018; 20:97–170.
3. Kang MG, et al. Lithium vs valproate in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a post- hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. Aust N Z J Psychiatry 2020; 54:298–307.
4. Solomon DA, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:339–347.
5. Perlis RH, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for

Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2006; 163:217–224.
6. Young AH, et al. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? Brit J Psychiatry 2007; 191:474–476.
7. Biel MG, et al. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. Bipolar Disord 2007; 9:435–442.
8. Bowden CL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:481–489.
9. Tohen M, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry 2003; 160:1263–1271.
10. Goodwin GM, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30:495–553.
11. Sani G, et al. Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice? Clin Drug Investig 2017; 37:713–727.
12. Hartong EG, et al. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatry 2003; 64:144–151.
13. Cipriani A, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10:CD003196.
14. Geddes JR, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet 2010; 375:385–395.
15. Kemp DE, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. J Clin Psychiatry 2009; 70:113–121.
16. Smith LA, et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. Bipolar Disorders 2007; 9:394–412.
17. Cipriani A, et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. Am J Psychiatry 2005; 162:1805–1819.
18. Kessing LV, et al. Suicide risk in patients treated with lithium. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:860–866.
19. Young AH, et al. Lithium in maintenance therapy for bipolar disorder. J Psychopharmacol 2006; 20:17–22.
20. Song J, et al. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2017; 174:795–802.
21. Mander AJ, et al. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. Lancet 1988; 2:15–17.
22. Faedda GL, et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:448–455.
23. Macritchie KA, et al. Does 'rebound mania' occur after stopping carbamazepine? A pilot study. J Psychopharmacol 2000; 14:266–268.
24. Franks MA, et al. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. J Psychopharmacol
2008; 22:452–456.
25. Kessing LV, et al. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. Br J Psychiatry 2014; 205:214–20.
26. Kessing LV, et al. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort
study. Brit J Psychiatry 2011; 199:57–63.
27. Gao K, et al. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. J Clin Psychiatry 2005; 66:1376–1385.
28. Hellewell JS. A review of the evidence for the use of antipsychotics in the maintenance treatment of bipolar disorders. J Psychopharmacol 2006; 20:39–45.
29. Gigante AD, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. CNS Drugs 2012; 26:403–420.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance [CG185]. 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
31. Vieta E, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord 2008; 109:251–263.
32. McIntyre RS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: A review. Clin Ther 2010; 32 Suppl 1:S32–S38.
33. Ghaemi SN, et al. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow up. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12:333–338.
34. Lindstrom L, et al. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder – A systematic review and meta-analysis.
J Affect Disord 2017; 213:138–150.
35. Szegedi A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of asenapine maintenance therapy in adults with an acute manic or mixed
episode associated with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2017; 175:71–79.
36. Bowden CL, et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. Int Clin Psychopharmacol 2010; 25:60–67.
37. Kishi T, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Mol Psychiatry 2020. [Epub ahead of print].
38. Escudero MAG, et al. Second generation antipsychotics monotherapy as maintenance treatment for bipolar disorder: a systematic review of long-term studies. Psychiatr Q 2020; 91:1047–1060.
39. Calabrese JR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in the maintenance treatment of bipolar i disorder: a double-blind, placebo-controlled, 52-week randomized withdrawal study. J Clin Psychiatry 2017; 78:324–331.
40. Kishi T, et al. Long-acting injectable antipsychotics for prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 2016; 19.
41. Hsieh MH, et al. Bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone in Taiwan: A 1-year mirror-image study using a national claims database. J Affect Disord 2017; 218:327–334.
42. Nolen WA, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. Bipolar Disord 2019; 21:394–409.
43. Freeman MP, et al. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. Am J Psychiatry 1998; 155:12–21.
44. Muzina DJ, et al. Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:652–661.
45. Tohen M, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. Br J Psychiatry 2004; 184:337–345.
46. Paton C, et al. Lithium in bipolar and other affective disorders: prescribing practice in the UK. J Psychopharmacol 2010; 24:1739–1746.
47. Marcus R, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. Bipolar Disord 2011; 13:133–144.
48. Bowden CL, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:392–400.

49. Pikalov A, et al. Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness over 2 years of treatment. Int J Bipolar
Disord 2017; 5:9.
50. Calabrese JR, et al. Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27:865–876.
51. Wingård L, et al. Monotherapy vs. combination therapy for post mania maintenance treatment: a population based cohort study. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 29:691–700.
52. Jauhar S, et al. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy. Int J Bipolar Disord 2019; 7:10.
53. Ghaemi SN, et al. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. Acta Psychiatr Scand 2008; 118:347–356.
54. Ghaemi SN, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. J Clin Psychiatry 2010; 71:372–380.
55. Ostacher MJ, et al. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2010; 167:289–297.

إيقاف الليثيوم ومعدلات المزاج:

مبررات التوقف:

قد يطلب المرضى إيقاف الليثيوم ومعدلات المزاج الأخرى بسبب كثرة التأثيرات الجانبية الناجمة عنها، ففي إحدى الدراسات، توقف 54% من المرضى عن استخدام الليثيوم، معظمهم بسبب مشاكل عدم التحمل، بما في ذلك، الإسهال بنسبة(13%)، الرعشة(11%)، البوال/ السهاف/ السكري الكاذب (9%)، ارتفاع مستويات الكرياتين (9%)، وزيادة الوزن (7%)، وبدلا من ذلك، على الرغم من أن الليثيوم ومعدلات المزاج تعتبر مفيدة في ضبط النوبات الحادة والوقاية من النكس، فإن الطبيب يمكنه أن يتحكم في ضبط الفوائد والمخاطر مع مرور الوقت (على سبيل المثال، عند زيادة التأثيرات الجانبية، يتم تطوير استراتيجيات التكيف البديلة)، بما في ذلك، إنقاص الجرعة أو إيقاف الدواء.

يمكن وصف معدلات المزاج لمعالجة حالات أخرى كما في اضطرابات الشخصية، ولكن لا توجد أدلة داعمة لها.

يجب أن يتم التوقف بطريقة تقلل من خطر ظهور تأثيرات الانسحاب والانتكاس (اللذان يعتبران الخطران الرئيسيان).

تأثيرات الانسحاب من الليثيوم ومعدلات المزاج الأخرى:

يمكن أن يؤدي التوقف عن تناول الليثيوم الى ظهور تأثيرات الانسحاب، بما فيها التأثيرات الجسدية والنفسية، (الجدول 2.12)، هذه التأثيرات ربما تؤدي الى معاودة نوبات الاكتئاب، وبشكل أكثر شيوعا نوبات الهوس، وتسمى أحياناً بنوبات الارتداد، يزداد خطر الانتكاس في الفترة التالية للتوقف المفاجئ عن الدواء بشكل أكبر مما هو عليه في الحالات غير المعالجة، بحيث وجدت نتائج إحدى الدراسات بأن معدل الزمن الفاصل بين النوبات بلغ 11.6 شهرا عند المرضى غير المعالجين، بينما بلغ 1.7 شهرا عند أولئك الذين توقفوا عن تناول الليثيوم بشكل مفاجئ، وهذا يمثل زيادة في معدل الانتكاس حوالي سبعة أضعاف، ويقترح بأن أعراض الهوس والاكتئاب التالية للتوقف المفاجئ عن الليثيوم تكون أكبر بسبب سحب الليثيوم.

تختلف التأثيرات الارتدادية عادة بشكل كبير، وذلك بسبب تطور فرط الحساسية المعدنية للدوبامين، تغيرات في الأغشية العصبية ووظيفة الخلايا الناقلة، أو أنظمة الناقلات العصبية الأخرى أثناء المعالجة بالليثيوم،

كما يمكن أن تؤدي معدلات المزاج الأخرى الى ظهور متلازمة الانسحاب.

" **الجدول 2.12:** تأثيرات الانسحاب من الليثيوم.

التأثيرات الجسدية:	التأثيرات النفسية:
– بوال	– قلق
– سهاف	– أرق
– جفاف الفم	– اضطرابات النوم
– رعشة	– مزاج اكتئابي
– ضعف عضلي	– مزاج مبتهج / هوس
	– عصبية

– انفعال

أدلة على المعالجة طويلة الأمد:

بالرغم من أن الليثيوم يعتبر كخيار الخط الأول في الوقاية من الاضطراب ثنائي القطب، فقد تم استخلاص فعالية المعالجة طويلة الأمد بالليثيوم ومعدلات المزاج الأخرى من دراسات التوقف التي تضمنت المرضى المعتمدين على هذه الأدوية، في هذه الدراسات، تم إيقاف الليثيوم أحيانا بشكل مفاجئ، وكما ذكر سابقا، فإن التوقف المفاجئ لليثيوم يؤدي الى ظهور متلازمة الانسحاب، والتي من الممكن أن تتضمن تقارب النوبات المزاجية، في الواقع، تبين في إحدى الدراسات أن التوقف المفاجئ لليثيوم عند المرضى الذين يعانون من الاضطراب أحادي القطب يؤدي الى ظهور نوبات الهوس بنسبة 13% من الحالات.

هناك أدلة على أن التوقف المفاجئ لمعدلات المزاج الأخرى يمكن أن يؤدي إلى تقارب النوبات المزاجية، والمرضى الذين توقفوا عن استخدام هذه الأدوية بشكل مفاجئ لديهم معدلات انتكاس أعلى من أولئك الغير معالجين، وبالتالي فإن تأثيرات الانسحاب يمكن أن تفاقم معدل الانتكاس، على أي حال، فإن بعض الدراسات التي امتدت لمدة سنتين بعد إيقاف الليثيوم، وبعض البيانات الطبيعية الأخرى التي امتدت لفترة أطول، دعمت بقوة فعالية المعالجة طويلة الأمد لليثيوم.

مدة سحب الدواء:

يعتبر التوقف المفاجئ لليثيوم (1–14) يوم أكثر خطورة بكثير من السحب التدريجي(14–30) يوم، بحيث تتسارع النوبات المزاجية، وتزداد نسبة المرضى الذين سيعانون من الانتكاس بشكل كبير، هذه النتائج القوية والمتكررة تدعم التوصية بعدم إيقاف الليثيوم بشكل مفاجئ ما لم يكن هناك ضرر كبير، وأن سحب الليثيوم يجب أن يتم تدريجيا ببطء خلال شهر على الأقل أو أكثر، إن كان ذلك ممكنا، هناك القليل من الدراسات التي تتحرى حول المدة المثالية التي يتوجب خلالها سحب الليثيوم، ومع ذلك، فإن النتيجة التي تشير الى أن 50% من النكس يظهر في الأشهر الثلاثة الأولى من التوقف المفاجئ لليثيوم، وتناقص هذه النسبة مع الوقت، تقترح بأن التعديلات الأساسية التي تستوجب المناقشة تتضمن هذه الفترة، وأن السحب التدريجي لليثيوم على مدى ثلاثة أشهر ربما يكون مفيد، وجدت إحدى الدراسات بأن المرضى الذين توقفوا عن تناول الليثيوم خلال 2–5 أشهر، كان لديهم معدل انتكاس أعلى من أولئك الذين استمروا في المعالجة، هذا يقترح بأن السحب التدريجي لليثيوم يجب أن يكون أبطأ من 4 أسابيع الى 3 أشهر، وفقا لتوصيات NICE.

إن فترات الانسحاب الطويلة كهذه غير معتادة في مجالات الطب المختلفة: بحيث يتم سحب مضادات الصرع AEDs خلال فترة ما بين شهر واحد وأربعة سنوات في الحالات غير النفسية، ويزاد معدل الانتكاس في الأشهر الستة الأولى أكثر مما هو عليه في أولئك الذين يستمرون في المعالجة.

الدلائل السريرية للسحب التدريجي:

☆ يجب إخبار المرضى بأن هناك إمكانية لظهور تأثيرات انسحابية، ومن الممكن أن تزداد الخطورة إذا تم إيقاف الليثيوم أو معدلات المزاج الأخرى بشكل مفاجئ، ويمكن تقليل هذه الخطورة إذا تم سحب الدواء تدريجيا ببطء أكثر.

☆ لا يوجد دليل واضح على كيفية التخفيض التدريجي (أو مدته)، ولكن يمكن اتباع مبادئ السحب للأدوية النفسية

الأخرى، وذلك بتخفيض 10–25% من الجرعة الحالية، مع مراقبة تظاهرات المتلازمة الانسحابية(الجدول 2.12) لمدة 2–4 أسابيع لضمان الاستقرار.

☆ يجب الأخذ بعين الاعتبار إجراء المزيد من التخفيضات مقابل مدى تحمل هذا الانخفاض في الجرعة، فمن المحتمل أن يتم إجراء تخفيضات مضاعفة وفقا لنمط التخفيض، بحيث يتم حساب كل تخفيض كنسبة ثابتة (مثلا 10–25%) من الجرعة الأخيرة (تصبح فعليا أصغر فأصغر عندما تصبح الجرعة الإجمالية أقل) كل شهر أو أكثر، أو حتى يتم ضمان الاستقرار.

☆ في بعض الأحيان قد تكون الجرعة النهائية قبل التوقف التام صغيرة جدا، وذلك لأن الجرعات الصغيرة لها تأثيرات كبيرة نسبيا على المستقبلات المستهدفة، ولتحقيق جرعات صغيرة يجب استخدام المحضرات السائلة (الليثيوم)، أو أنصاف الأقراص،، نصف حبة،، (الفالبروات أو الكاربامازبين).

☆ نظرا لأنه لا يمكن ضمان الاستقرار التام أثناء سحب الليثيوم ومعدلات المزاج الأخرى، فمن الحكمة اتباع استراتيجيات أخرى خلال هذه الفترة، بحيث أن المراقبة المستمرة لمدة عدة أشهر بعد التوقف التام قد تكون ضرورية لضمان الاستقرار.

☆ إذا ظهرت أعراض الانسحاب أو أعراض الانتكاس في أي وقت، فيجب إيقاف العلاج مؤقتا، وبعدها فإن العودة الى الجرعة السابقة أو زيادتها بشكل طفيف يعطي استجابة فعالة، وإن صعوبة السحب التدريجي ربما لا تتطلب المزيد من المحاولات، ولكنها قد تحتاج الى نظام تخفيض أكثر تدرجا.

☆ من الاستراتيجيات الأخرى المتبعة لمعالجة مرضى الاضطراب ثنائي القطب: المعالجة الأسرية، المعالجة الجماعية، المعالجة السلوكية المعرفية، المعالجة التعليمية بإيقاع اجتماعي، والتي تعتبر أكثر خصوصية بالنسبة للمريض.

المراجع:

1. Öhlund L, et al. Correction to: reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. BMC Psychiatry 2018; 18:322.
2. Suppes T, et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:1082–1088.
3. Franks MA, et al. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. J Psychopharmacol
2008; 22:452–456.
4. Ferrie L, et al. Effect of chronic lithium and withdrawal from chronic lithium on presynaptic dopamine function in the rat. J Psychopharmacol 2005; 19:229–234.
5. Balon R, et al. Lithium discontinuation: withdrawal or relapse? Compr Psychiatry 1988; 29:330–334.
6. Vernachio K, et al. A review of withdraw strategies for discontinuing antiepileptic therapy in epilepsy and pain management. Pharm Pharmacol Int J 2015; 3:232–235.
7. Baastrup PC, et al. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. Lancet 1970; 2:326–330.
8. Klein E, et al. Discontinuation of lithium treatment in remitted bipolar patients: relationship between clinical outcome and changes in sleep-wake cycles. J Nerv Ment Dis 1991; 179:499–501.
9. Nolen WA, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. Bipolar Disord 2019; 21:394–409.
10. Geddes JR, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2004; 161:217–222.
11. Moncrieff J. Lithium: evidence reconsidered. Br J Psychiatry 1997; 171:113–119
12. Faedda GL, et al. Lithium discontinuation: uncovering latent bipolar disorder? Am J Psychiatry 2001; 158:1337–1339.
13. Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 1994; 164:149–152.
14. Kessing LV, et al. Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic
review of evidence from observational studies. Bipolar Disord 2018; 20:419–431
15. Faedda GL, et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:448–455.
16. Baldessarini RJ, et al. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Psychiatry 2010; 167:934–941.
17. Baldessarini RJ, et al. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. J Clin Psychiatry 1996; 57:441–448.
18. Biel MG, et al. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. Bipolar Disord 2007; 9:435–442.

19. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical Guidance [CG185]. 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
20. Guy A, et al. Guidance for psychological therapists: enabling conversations with clients taking or withdrawing from prescribed psychiatric drugs. London: APPG for Prescribed Drug Dependence; 2019.
21. Reinares M, et al. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. J Affect Disord 2014; 156:46–55.
22. Cappleman R, et al. Managing bipolar moods without medication: a qualitative investigation. J Affect Disord 2015; 174:241–249.
23. Miklowitz DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. Am J Psychiatry 2008; 165:1408–1419

الفصل الثالث

اضطرابات الاكتئاب والقلق

مقدمة عن الإكتئاب

من المعروف أن الإكتئاب يعتبر مشكلة صحية كبيرة حول العالم، والدعامة الأساسية للعلاج هي وصف مضادات الإكتئاب،[1] على الرغم من ذلك إن العلاج النفسي يعد الخط الأول البديل عن مضادات الإكتئاب في الحالات الخفيفة من الإكتئاب.

يوجد أيضاً طرائق أخرى تستخدم لمعالجة الإكتئاب لكنها قليلة الانتشار (VNS[2], rTMS[3]، الخ)

المبادئ الاساسية لوصف الأدوية مذكورة أدناه مع ملخص عن دليل NICE

الجدول 3.1 المبادئ الاساسية لوصف أدوية الاكتئاب

- ناقش مع المريض الخيارات الدوائية وتوافر العلاجات الاخرى غير الدوائية
- ناقش مع المريض النتائج المحتملة مثل التعافي التدريجي من أعراض الإكتئاب خلال أسابيع عدة
- صف جرعة من مضادات الإكتئاب (بعد إجراء المعايرة، عند الضرورة) التي من المحتمل أن تكون فعالة
- استمر بعلاج الهجمة لمرة واحدة ل 6 – 9 أشهر على الاقل بعد غياب الأعراض (الهجمات المتعددة قد تتطلب مدة أطول)
- أوقف مضادات الإكتئاب بشكل تدريجي وأعلم المرضى دائماً بمخاطر وطبيعة أعراض الانسحاب

الدليل الرسمي لعلاج الإكتئاب

دليل NICE[1] _ ملخص

- مضادات الإكتئاب غير موصى بها كخط أول في علاج الإكتئاب الخفيف الحديث، يفضل القيام بالمراقبة المستمرة أو المساعدة الفردية الموجهة أو العلاج المعرفي السلوكي أو التمارين.
- مضادات الإكتئاب موصى بها لعلاج حالات الإكتئاب المتوسطة للشديدة وحالات الإكتئاب الجزئي
- عند وصف مضادات الإكتئاب يوصى باعطاء مثبطات إعادة قبط السيروتونين العامة
- يجب إخبار جميع المرضى بتأثيرات الإنسحاب (الانقطاع) من مضادات الإكتئاب
- في الإكتئاب المعند على العلاج يوصى باستخدام استراتيجيات تتضمن إضافة الليثيوم أو مضادات الذهان أو إضافة نوع ثاني من مضادات الإكتئاب (انظر فقرة الاكتئاب المعند على العلاج في هذا القسم)
- يجب معالجة المرضى الذين لديهم هجمتين سابقتين وعجز وظيفي لمدة سنتين على الأقل
- يُدعم استخدام المعالجة بالتخليج الكهربائي (ECT) في حالات الإكتئاب الشديدة والمقاومة على العلاج

ALGRAWANY

حتى وقت الكتابة الدليل الجديد من NICE متوفر فقط في صيغة مسودة.[4]
من الظاهر أن المبادئ الأساسية هي ذاتها في الدليل السابق، ولكن هنالك اختلافات هامة في الاختيار الدوائي بعد أول معالجة فاشلة (انظر إلى فقرة العلاج الدوائي للاكتئاب في هذا القسم).
الدليل النهائي سينشر في عام 2022/2021.
هذا القسم يركز على استخدام مضادات الإكتئاب ويقدم نصيحة حول اختيار الدواء والجرعة واستراتيجيات التبديل والتسلسل في العلاج.
الإقصاء القريب لطرق العلاج الغير دوائي الأخرى لا يعني قلة ثقة في كفاءتهم ولكن ببساطة يعكس الحاجة (في دليل وصف الأدوية) إلى التركيز على الأمور المتعلقة بالأدوية.

المراجع:

1. National Institute for Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. Clinical Guidance [CG90]. 2009 (last reviewed December 2013); https://www.nice.org.uk/guidance/cg90.
2. George MS, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. Expert Rev Neurother 2007; 7:63–74.
3. Loo CK, et al. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. J Affect Disord 2005; 88:255–267.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management – full guideline (Draft for Consultation). 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0725/documents/draft-guideline.

مضادات الإكتئاب – نظرة عامة

الفعالية

وجدت مراجعة منهجية عام 2018 أن كل مضادات الإكتئاب كانت أكثر فعالية من الدواء الغفل عند البالغين الذين لديهم اضطراب الإكتئاب الشديد،[1] ووجدت دراسات أخرى فيما بعد الفائدة ذاتها من مضادات الإكتئاب للحالات الخفيفة والمتوسطة والشديدة من الإكتئاب.[2]
إن مضادات الإكتئاب مفضلة عادة كخط علاجي أول عند المرضى الذين لديهم على الأقل اكتئاب متوسط الشدة، مع استخدام العلاج النفسي للحالات الأشد. من مجموعات المرضى الذين لديهم اكتئاب متوسط وشديد تقريبا 20% سيشفون بدون أي علاج، 30% سوف يستجيبون للعلاج الغفل و 50% سوف يستجيبون للعلاج بمضادات الإكتئاب.[3] ويعبر هذا عن عدد المحتاجين للعلاج (NNT) قدره 3 لصالح العلاج بمضادات الاكتئاب مقارنة بعدم العلاج الفعلي (الشاهد) وعدد المحتاجين للعلاج NNT قدره 5 للعلاج بمضادات الاكتئاب مقارنة بالدواء الغفل (بلاسيبو). يجب ملاحظة أن الاستجابة في التجارب السريرية عادةً ما تُحدد كانخفاض بنسبة 50% في درجات مقياس تقييم الاكتئاب، وهو تقسيم تصنفي نسبي إلى حد ما، وأن التغير المقاس باستخدام مقاييس مستمرة يبدي فارقًا متوسطًا صغيرًا بين العلاج الفعال والدواء الوهمي (الذي بحد ذاته علاج فعّال للاكتئاب). قد تكون الاختلافات بين الدواء والدواء الغفل قد تناقصت مع مرور الوقت بشكل كبير بسبب التغيرات في المنهجية.[4] من الممكن أن تحجب مقاييس التقييم تأثيرات مضادات الاكتئاب إلى حد ما. قام Hieronymus وآخرون[5] بتحليلات ثانوية للمرضى على مستوى الفرد من 18 دراسة سريرية placebo-control ممولة صناعيا لباروكسيتين أو سيتالوبرام أو سيرترالين أو فلوكستين، متضمنة 6669 بالغًا يعانون من اضطراب اكتئاب شديد، بهدف تقييم ما ستكون نتائجه إذا كان المؤشر الفردي "المزاج المكتئب" (الذي يُقيَّم من 0 إلى 4) قد استخدم كمقياس للفعالية. في حين فشل 18 من 32 مقارنة (56%) في فصل الدواء الفعَّال عن الدواء الوهمي في الأسبوع 6 من حيث انخفاض درجة تقييم Hamilton الإجمالية للاكتئاب (HDRS)-17 المحصلة الكلية، كان هناك فقط 3 من 32 مقارنة (9%) سلبية عند استخدام المزاج المكتئب كمعيار تأثير وحيد. كما هو مذكور سابقًا، حتى عند استخدام مقاييس اكتئاب كاملة، أظهرت دراسة meta-analysis حديثة تفوق قوي لمضادات الاكتئاب على الدواء الوهمي، وأظهرت أن أميتربتيلين هو الأكثر فعالية.[1] نتائج التجربة PANDA لعام 2019 تدعم وصف مضادات اعادة قبط السيروتونين الاصطفائية (SSRI) لفئة اكبر من المشاركين مما كان يُظن سابقًا، بما في ذلك أولئك الذين يعانون من أعراض خفيفة إلى معتدلة والذين لا يستوفون معايير التشخيص للاكتئاب أو اضطراب القلق المُعمَّم.

بداية التأثير

يُعتقد على نطاق واسع أن مضادات الاكتئاب لا تظهر تأثيراتها إلا بعد 2-4 أسابيع. هذا اعتقاد خاطئ. جميع مضادات الاكتئاب تظهر نمطًا من الاستجابة حيث تكون معدلات التحسن أعلى خلال الأسابيع 1-2 وأدنى خلال الأسابيع 4-6. يُلاحظ فروقا إحصائية عن الدواء الوهمي بعد 2-4 أسابيع في التجارب الفردية (ومن هنا فكرة التأثير المتأخر) ولكن بعد أسبوعين فقط في Meta-analysis (أكثر قوة احصائيا).[7،8] وبالتالي، حيث يتم علاج أعداد كبيرة من المرضى ويتم استخدام مقاييس تقييم مفصلة، يكون تأثير مضاد للاكتئاب واضحًا إحصائيًا بعد أسبوع واحد. في الممارسة السريرية باستخدام الملاحظات البسيطة، يُلاحظ تأثير مضاد للاكتئاب في الفرد عادة بعد أسبوعين.[9] وبناءً على ذلك، في الأفراد حيث لا يُلاحظ تأثير مضاد للاكتئاب بعد 3-4 أسابيع من العلاج، يجب التفكير في تغيير الجرعة أو الدواء. ومع ذلك من المهم أن نكون واضحين حول ما يُشكل "عدم الفعالية". تم تحديد أنماط مختلفة من الاستجابة، وفي بعض الأفراد قد تكون الاستجابة بطيئة في الظهور. ومع ذلك، في الأشخاص الذين سيستجيبون في نهاية المطاف للعلاج، سيبدأ جميعهم على الأرجح في إظهار تحسن طفيف على الأقل بعد 4 أسابيع. وبالتالي، فإن الأشخاص الذين لا يظهرون أي تحسن ملموس في هذا الوقت من المرجح جدًا ألا يستجيبون أبدًا للدواء الموصوف بتلك الجرعة. على النقيض، فإن الأشخاص الذين يظهرون تحسنًا طفيفًا بعد 4 أسابيع (أي التحسن الذي لا يستوفي معايير "الاستجابة") قد يستمرون حتى يستجيبوا بشكل كامل.[11] أظهرت دراسة " mega-analysis"[12] أنه إذا تم فحص التجارب على مضادات الاكتئاب (سيتالوبرام، باروكسيتين، أو سيرترالين على وجه التحديد) من حيث تأثيراتها على المزاج المكتئب فقط (بدلاً من مجموع درجات

ALGRAWANY

مقياس اكتئاب هاملتون)، فإن كلا من التأثير السريع والعلاقة بين الاستجابة والجرعة يكونان واضحان.

اختيار مضاد للاكتئاب والآثار الجانبية النسبية:

يُعتبر مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs) محمولة جيدًا مقارنة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة القديمة (TCAs) ومثبطات مونو أمين أكسيداز (MAOIs)، وعادةً ما يُوصى بها كعلاج دوائي أولي للاكتئاب.[13] هناك اقتراح من شبكة meta-analysis[1,14] أن بعض مضادات الاكتئاب قد تكون أكثر فعالية عمومًا من غيرها، لكن هذا لم يُظهر بشكل ثابت في الدراسات المقارنة المباشرة head-to-head وبالتالي يجب التعامل معه بحذر. تختلف مظاهر الآثار الجانبية لمضادات الاكتئاب. على سبيل المثال، تم ربط باروكستين بزيادة الوزن وزيادة حدوث اضطرابات جنسية، وسيرترالين بزيادة حدوث الإسهال مقارنة بغيرها من SSRIs.[15] تميل مثبطات إعادة الامتصاص المزدوجة مثل فينلافاكسين ودولوكستين إلى أن تكون أقل تحملاً من SSRIs ولكن أفضل من TACs. هناك تباين كبير بين الأفراد في قابلية التحمل لجميع الأدوية والذي لا يمكن التنبؤ به بسهولة من خلال معرفة التأثيرات الجانبية المحتملة للدواء. عادةً ما يتطلب نهج مرن لإيجاد الدواء المناسب لمريض معين. بالإضافة إلى الصداع وأعراض الجهاز الهضمي، ترتبط SSRIs كفئة بمجموعة من الآثار الجانبية الأخرى، بما في ذلك اضطرابات جنسية (انظر للقسم ذو الصلة في هذا الفصل) وانخفاض في نسبة صوديوم الدم (انظر للقسم حول انخفاض نسبة الصوديوم) ونزف في الجهاز الهضمي (انظرل SSRIs والنزف). يحمل TCAs عددًا من التأثيرات القلبية الضارة (انخفاض ضغط الدم، تسارع نبضات القلب وتطويل QTC)، وهي سامة بشكل خاص في حالة جرعة زائدة.[16] (انظر للقسم المتعلق بالادوية النفسية في حالة الجرعة الزائدة في الفصل 13) تحمل MAOIs التي تستخدم نادرًا الآن إمكانية التفاعل مع الأطعمة التي تحتوي على التيرامين لتسبب أزمة ارتفاع ضغط الدم وبشكل أكثر شيوعا انخفاض ضغط الدم. جميع أدوية مضادات الاكتئاب يمكن أن تسبب أعراض التوقف، وربما تكون الأدوية ذات نصف العمر القصير هي الأكثر إشكالية في هذا الصدد.(انظر لقسم ايقاف مضادات الاكتئاب) اطلع على الصفحات التالية للحصول على ملخص للآثار الجانبية السريرية ذات الصلة لأدوية مضادات الاكتئاب المتاحة.

التفاعلات الدوائية:

بعض مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين (SSRIs) هي مثبطات فعالة لمسارات السيتوكروم الكبدي P450 (CYP) الفردية أو المتعددة وشدة هذه التأثيرات تعتمد على الجرعة. بالتالي يمكن التنبؤ بعدد من التفاعلات الدوائية ذات الأهمية السريرية. على سبيل المثال، يعتبر الفلوفوكسامين مثبطًا فعالًا لـ CYP1A2، مما يؤدي إلى زيادة مستويات الثيوفيلين في المصل، والفلوكستين مثبط فعال لـ CYP2D6، مما يمكن أن يؤدي إلى زيادة خطر الاختلاج مع الكلوزابين، والباروكستين مثبط فعال لـ CYP2D6، مما يمكن أن يؤدي إلى فشل العلاج بالتاموكسيفين (مشتق دوائي) مما يؤدي إلى زيادة في معدل الوفيات.[17] يمكن أن تسبب مضادات الاكتئاب أيضًا تفاعلات ديناميكية دوائية. على سبيل المثال، قد تسبب تفاقم السمية القلبية بمضادات اكتئاب ثلاثية الحلقة بواسطة أدوية مثل المدرات التي يمكن أن تسبب اضطرابات في التوازن الكهرليتي. يمكن العثور على ملخص لتفاعلات الدواء ذات الأهمية السريرية مع مضادات الاكتئاب في وقت لاحق في هذا الفصل. يجب أن تؤخذ في الاعتبار التفاعلات الحركية والديناميكية الدوائية المحتملة بين مضادات الاكتئاب عند الانتقال من مضاد اكتئاب إلى آخر (انظر القسم حول تبديل مضادات الاكتئاب في هذا الفصل).

الانتحارية:

تم ارتباط علاج الاكتئاب بزيادة خطر الأفكار والافعال الانتحارية ، خاصة في المراهقين والبالغين الشباب،[18-21] مما يدفع إلى التوصية بتحذير المرضى من هذا التأثير السلبي المحتمل خلال الأسابيع الأولى من العلاج ومعرفة كيفية طلب المساعدة إذا لزم الأمر. تكون معدلات الانتحار والإيذاء الذاتي أعلى عادةً عند بدء أو إيقاف العلاج بمضادات الاكتئاب، لذا يجب أن يتم إجراء نفس العناية في تقييم المخاطر عند إيقاف العلاج كما هو الحال عند بدءه.[22] علاوة على ذلك، قد يكون تبديل المضادات الاكتئابية مؤشرًا على زيادة خطر السلوكيات الانتحارية لدى أولئك الذين يبدأون علاج الاكتئاب

في سن 75 عامًا وأكثر.[23] جميع المضادات الاكتئابية قد تورطت في ذلك،[24] بما في ذلك تلك التي تسوق لغرض آخر غير الاكتئاب (على سبيل المثال، الأتوموكستين). يجب ملاحظة أن (1) على الرغم من أن الخطر النسبي قد يرتفع فوق معدلات الدواء الوهمي في بعض مجموعات المرضى، إلا أن الخطر المطلق يظل ضئيلًا للغاية؛ (2) أكثر طريقة فعالة لمنع الأفكار والأفعال الانتحارية هي علاج الاكتئاب؛[25-27] (3) تعتبر المضادات الاكتئاب أفضل علاج متاح حاليًا.[28،3] في معظم الأحيان، يقلل استخدام المضادات الاكتئاب بشكل كبير من الانتحار.[29-31] ومع ذلك، يجب ملاحظة أن أولئك الذين يواجهون ظهور الأفكار الانتحارية أثناء العلاج أو تفاقمها مع مضاد اكتئاب قد يكونون أكثر احتمالًا لتجربة مماثلة مع علاجات لاحقة.[32] بعض البيانات الحديثة تشير إلى أن نسبة متزايدة من الشابات اللواتي انتحرن لاحقًا كانوا قد تلقين علاجًا بمضادات الاكتئاب قبل وأثناء وقت الانتحار.[33] في وقت الكتابة ، لا يوجد توافق واضح حول المخاطر المحتملة لمضادات الاكتئاب باستثناء أن الشباب هم في أكبر خطر.[34] تختلف سمية الجرعات المفرطة من مضادات الاكتئاب بين وداخل مجموعات مضادات الاكتئاب.[35] انظر القسم حول "الأدوية النفسية في الجرعات المفرطة" في الفصل 13.

مدة العلاج:

تخفف المضادات الاكتئاب أعراض الاكتئاب ولكنها لا تعالج السبب الأساسي. هناك كمية معقولة من الأدلة تشير إلى أنه يجب تناولها لمدة 6-9 أشهر بعد التعافي من هجمة واحدة (على الأرجح لتغطية مدة الهجمة غير المعالجة). في حالات المرضى الذين تعرضوا لهجمات متعددة، هناك أدلة على فائدة من علاج الصيانة لمدة سنتين على الاقل، ولكن لم يتم تحديد حد زمني أعلى للعلاج (انظر القسم حول "الوقاية بمضادات الاكتئاب" في هذا الفصل). هناك بيانات قليلة على أساسها يمكن إصدار توصيات حول مدة علاج البرامج المكملة. وجهة نظر أقلية هي أن نتيجة مضادات الاكتئاب تسوء على المدى الطويل.

العلاجات الخطوة التالية:

تقريبًا ثلث المرضى لا يستجيبون للمضاد الاكتئاب الأول الذي يتم وصفه. الخيارات في هذه المجموعة تشمل زيادة الجرعة، التبديل إلى دواء مختلف، وعدد من استراتيجيات التعزيز. الدروس المستفادة من STARD هي أن نسبة صغيرة من غير المستجيبين ستستجيب مع كل تغيير في العلاج، لكن حجم التأثير متواضع، ولا يوجد فرق واضح في الفعالية بين الاستراتيجيات. (انظر الأقسام حول الاكتئاب المقاوم للعلاج في هذا الفصل.)

استخدام مضادات الاكتئاب في اضطرابات طيف القلق:

تعتبر مضادات الاكتئاب الخط الأول في العلاج في عدد من اضطرابات طيف القلق. (انظر القسم حول اضطرابات طيف القلق في هذا الفصل.)

ALGRAWANY

المراجع:

1. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018; 391:1357–1366.
2. Furukawa TA, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data metaanalysis. Acta Psychiatr Scand 2018; 137:450–458.
3. Anderson IM, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2008; 22:343–396.
4. Khan A, et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? CNS Neurosci Ther 2010; 16:217–226.
5. Hieronymus F, et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. Mol Psychiatry 2016; 21:523–530.
6. Lewis G, et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet Psychiatry 2019; 6:903–914.
7. Taylor MJ, et al. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1217–1223.
8. Papakostas GI, et al. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:56–60.
9. Szegedi A, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. J Clin Psychiatry 2009; 70:344–353.
10. Uher R, et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. J Clin Psychiatry 2011; 72:1478–1484.
11. Posternak MA, et al. Response rates to fluoxetine in subjects who initially show no improvement. J Clin Psychiatry 2011; 72:949–954.
12. Hieronymus F, et al. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. Trans Psychiatry 2016; 6:e834.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. 2009 (last updated: December 2013); https://www.nice.org.uk/Guidance/cg90.
14. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373:746–758.
15. Gartlehner G, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008; 149:734–750.
16. Flanagan RJ. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. Human Psychopharmacology 2008; 23 Suppl 1:43–51.
17. Kelly CM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ 2010; 340:c693.
18. Stone M, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009; 339:b2880.
19. Carpenter DJ, et al. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 2011; 72:1503–1514.
20. Barbui C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. CMAJ 2009; 180:291–297.
21. Umetsu R, et al. Association between selective serotonin reuptake inhibitor therapy and suicidality: analysis of U.S. Food and drug administration adverse event reporting system data. Biol Pharm Bull 2015; 38:1689–1699.
22. Coupland C, et al. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. BMJ 2015; 350:h517.
23. Hedna K, et al. Antidepressants and suicidal behaviour in late life: a prospective population-based study of use patterns in new users aged 75 and above. Eur J Clin Pharmacol 2018; 74:201–208.
24. Schneeweiss S, et al. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity scoreadjusted analysis of 9 years' data. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:497–506.
25. Isacsson G, et al. The increased use of antidepressants has contributed to the worldwide reduction in suicide rates. Br J Psychiatry 2010; 196:429–433.
26. Gibbons RD, et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2012; 69:580–587.
27. Lu CY, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. BMJ 2014; 348:g3596.
28. Isacsson G, et al. Antidepressant medication prevents suicide in depression. Acta Psychiatr Scand 2010; 122:454–460.
29. Simon GE, et al. Suicide risk during antidepressant treatment. Am J Psychiatry 2006; 163:41–47.
30. Mulder RT, et al. Antidepressant treatment is associated with a reduction in suicidal ideation and suicide attempts. Acta Psychiatr Scand 2008; 118:116–122.
31. Tondo L, et al. Suicidal status during antidepressant treatment in 789 Sardinian patients with major affective disorder. Acta Psychiatr Scand 2008; 118:106–115.
32. Perlis RH, et al. Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? J Clin Psychiatry 2012; 73:1439–1442.
33. Larsson J. Antidepressants and suicide among young women in Sweden 1999–2013. Int J Risk Saf Med 2017; 29:101–106.
34. Spielmans GI, et al. Duty to warn: antidepressant black box suicidality warning is empirically justified. Front Psychiatry 2020; 11:18.
35. Hawton K, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. Br J Psychiatry 2010; 196:354–358.
36. Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. Ther Adv Psychopharmacol 2020; [Epub ahead of print].

الجرعات الفعالة الدنيا المعترف بها لمضادات الاكتئاب:

تم تلخيص الجرعات الفعالة الدنيا الموصى بها لمضادات الاكتئاب في جدول 3.2.

الجدول 3.2 الجرعات الفعالة الدنيا الموصى بها لمضادات الاكتئاب

مضاد الاكتئاب	الجرعة
ثلاثية الحلقة	غير واضح على الاقل 75-100 ملغ/اليوم،[1] من الممكن 125 ملغ/اليوم[2]
Lofepramine	140 ملغ/اليوم[3]
SSRI	
Citalopram	20 ملغ/اليوم[4]
Escitalopram	10 ملغ/اليوم[5]
Fluoxetine	20 ملغ/اليوم[6]
Fluvoxamine	50 ملغ/اليوم[7]
Paroxetine	20 ملغ/اليوم[8]
Sertraline	50 ملغ/اليوم[9]
أخرى	
Agomelatine	25 ملغ/اليوم[10]
Bupropion	150 ملغ/اليوم[11]
Desvenlafaxine	50 ملغ/اليوم[12]
Duloxetine	60 ملغ/اليوم[13،14]
Levomilnacipran	40 ملغ/اليوم[15]
Mirtazapine	30 ملغ/اليوم (15ملغ؟[16])
Moclobemide	300 ملغ/اليوم[17]
Reboxetine	8 ملغ/اليوم[18]
Trezodone	150 ملغ/اليوم[19]
Venlafaxine	75 ملغ/اليوم[20]
Vilazodone	20 ملغ/اليوم[15]
Vortioxetine	10 ملغ/اليوم[15]

ALGRAWANY

المراجع:

1. Furukawa TA, et al. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ 2002; 325:991.
2. Donoghue J, et al. Suboptimal use of antidepressants in the treatment of depression. CNS Drugs 2000; 13:365–368.
3. Lancaster SG, et al. Lofepramine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. Drugs 1989; 37:123–140.
4. Montgomery SA, et al. The optimal dosing regimen for citalopram – a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9 Suppl 1:35–40.
5. Burke WJ, et al. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2002; 63:331–336.
6. Altamura AC, et al. The evidence for 20mg a day of fluoxetine as the optimal dose in the treatment of depression. Br J Psychiatry Suppl 1988; 109–112.
7. Walczak DD, et al. The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against placebo in depressed outpatients. Ann Clin Psychiatry 1996; 8:139–151.
8. Dunner DL, et al. Optimal dose regimen for paroxetine. J Clin Psychiatry 1992; 53 Suppl:21–26.
9. Moon CAL, et al. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in the treatment of major depressive disorder and associative anxiety in general practice. J Psychopharm 1994; 8:171–176.
10. Loo H, et al. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17:239–247.
11. Hewett K, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. J Psychopharmacology 2009; 23:531–538.
12. Kornstein SG, et al. The effect of desvenlafaxine 50 mg/day on a subpopulation of anxious/depressed patients: a pooled analysis of seven randomized, placebo-controlled studies. Human Psychopharmacology 2014; 29:492–501.
13. Goldstein DJ, et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:389–399.
14. Detke MJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63:308–315.
15. He H, et al. Efficacy and tolerability of different doses of three new antidepressants for treating major depressive disorder: a PRISMAcompliant meta-analysis. J Psychiatr Res 2018; 96:247–259.
16. Furukawa TA, et al. No benefit from flexible titration above minimum licensed dose in prescribing antidepressants for major depression: systematic review. Acta Psychiatr Scand 2020; 141:401–409.
17. Priest RG, et al. Moclobemide in the treatment of depression. Rev Contemporary Pharmacother 1994; 5:35–43.
18. Schatzberg AF. Clinical efficacy of reboxetine in major depression. J Clin Psychiatry 2000; 61 Suppl 10:31–38.
19. Brogden RN, et al. Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. Drugs 1981; 21:401–429.
20. Feighner JP, et al. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. J Affect Disord 1998; 47:55–62.

علاج الاكتئاب الدوائي:

تم تلخيص علاج الاكتئاب بالأدوية في الشكل 3.1.

ناقش الخيار الدوائي مع المريض

تتضمن:
التأثيرات العلاجية المحتملة
التأثيرات الجانبية المحتملة
احتمالية ظهور أعراض الانقطاع
الوقت المتوقع للاستجابة (يتنبأ التآزر العلاجي الجيد بالاستجابة للدواء[1])
اقترح استخدام SSRI كخيار أول، mirtazapine اذا كانت التهدئة مطلوبة (انظر للملاحظات)

ابدأ بمضادات الاكتئاب

عاير الجرعة (اذا لزم الأمر) الى الجرعة العلاجية المعروفة
قيم الفعالية بعد اسبوعين (انظر للملاحظات)

انتقل الى مضاد اكتئاب مختلف (انظر للملاحظات
عاير الى الجرعة العلاجية
قيم الفعالية على مدى 3-4 أسابيع.

تابع العلاج لمدة 6-9 [2-4] أشهر بالجرعة الكاملة

فكر في العلاج طويل الامد في حالة الاكتئاب المتكرر[2-6]

قم بتقييم الحالة اسبوعيا لمدة 1-2 أسبوع اضافي

اذا لم تظهر استجابة رغم ذلك، فكر في زيادة الجرعة (انظر للملاحظات)

انتقل الى مضاد اكتئاب مختلف[7،8]
(انظر للملاحظات)
عاير (اذا لزم الامر) للجرعة العلاجية. قيم على مدى 3-4 اسابيع، زد الجرعة عند الضرورة

قم بالنظر في خيارات العلاج الثالثة
Mirtazapine[9]

ALGRAWANY

ملاحظات:

- تُستخدم أدوات مثل مقياس تقييم الاكتئابMontgomery–Asberg (MADRS) [12] ومقياس تقييم الاكتئاب هاميلتون (HDRS)[13] في التجارب لتقييم تأثير الدواء. يُعتبر مقياس HDRS الآن قديمًا إلى حد ما، وقليلون من الأطباء ملمون بمقياس MADRS (على الرغم من أنه ربما يكون أفضل مقياس لقياس الشدة والتغير). يعتبر الاستبيان الصحي للمريض-9 (PHQ-9)[14] سهل الاستخدام ويوصى به لتقييم تغير الأعراض في الاكتئاب (على الرغم من أنه يقيس التكرار بشكل أفضل من شدة الأعراض).

- ان اختيار مضادات الاكتئاب يتحكم به إلى حد كبير تفضيل المريض والطبيب، ولكن توصي معظم السلطات بمضادات الاكتئاب المثبطة لإعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRI)، أو ميرتازابين عند الحاجة للتهدئة. أشارت أكبر شبكة دراسة منهجية (meta-analysis)[15] إلى أن الأدوية التي تؤثر على امتصاص كل من النورأدرينالين والسيروتونين هي الأكثر فعالية (5 من أفضل 6 أدوية تم تصنيفها كأدوية ثنائية العمل)، في حين أن أجوميلاتين ومضادات اعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) لديها أقل معدلات تسرب .أشارت شبكة دراسة (meta-analysis) لعام 2018 لمضادات الاكتئاب الحديثة إلى وجود القليل -إن وجد- من المزايا الواضحة على مضادات الاكتئاب القديمة لليفوميلناسيبران، فيلازودون وفورتيوكسيتين.

- يحتوي التقييم بعد أسبوعين على بعض الفائدة في تحديد النتيجة النهائية.[17] فقط حوالي 30٪ من أولئك الذين لم يصلوا إلى عتبة النقاط المقبولة لتحسن الأعراض بعد أسبوعين سيستجيبون في النهاية. وحتى أقل عدد من الأشخاص يستمرون في الاستجابة إذا لم يكن هناك تحسن على الإطلاق أو تدهور بعد اسبوعين.

- تدعم بعض الدراسات18 التبديل بين فئات الأدوية في حالة عدم التحمل الجيد، ولها أساس نظري قوي. ومع ذلك، في الممارسة، العديد من المرضى الذين لا يستطيعون تحمل مثبط امتصاص سيروتونين انتقائي SSRI واحد يتحملون بسهولة مثبط امتصاص سيروتونين انتقائي اخر SSRI

- في حالات عدم الاستجابة، هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أن التبديل داخل فئة الدواء فعال،[8،19-22] ولكن التبديل بين الفئات هو الخيار الأكثر شيوعًا في الممارسة السريرية ومدعوم من قبل بعض الدراسات التحليلية.[23] توصي الجمعية الأمريكية للطب النفسي (APA) بكلا الخيارين .[2] اقترحت إرشادات المسودة لعام 2018 من NICE[24] أن هناك أدلة ضئيلة على قوة تبديل بين مضادات الاكتئاب (ملاحظة في دراسة تحليلة اخرى[25]) وأن جمع مضادات الاكتئاب أو إضافة مضادات الذهان من الجيل الثاني (SGA) هي خيارات مدعومة بشكل أفضل في هذه المرحلة. ربما تكون أقوى الأدلة المؤيدة للتبديل بعد فشل علاج واحد هي لصالح فورتيوكستين.[10]

- هناك أدلة ضئيلة توصي بزيادة جرعة معظم مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين (SSRIs) في حالات الاكتئاب، على الأقل عند قياس شدة الحالة باستخدام درجات مقياس التقييم الإجمالي.[26] يشير فحص البند المتعلق بالمزاج فقط في مقياس HAMD إلى وجود بعض العلاقة بين الجرعة والاستجابة لمثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية.[27] تشير الأدلة الأخرى إلى أن زيادة جرعة فينلافاكسين واسيتالوبرام ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة قد تكون مفيدة. [3] بشكل عام، تكون المكاسب في الفعالية التي توفرها زيادة الجرعات صغيرة (لمثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائي (SSRI) وفينلافاكسين) أو غير موجودة (مثل ميرتازابين بأكثر من 30ملغ/اليوم)، بينما تكون تأثيراتها على قابلية التحمل ضارة بشكل موثوق وبشكل واضح.[28]

- قم بتغيير العلاج مبكرًا (على سبيل المثال، بعد أسبوع أو اثنين) إذا كانت الآثار الجانبية غير قابلة للتحمل أو إذا لم يُلاحظ أي تحسن على الإطلاق خلال 3-4 أسابيع. تختلف الآراء حول متى يجب التبديل إلى علاج آخر إلى حد ما، ولكن من الواضح أن مضادات الاكتئاب تظهر تأثيرًا سريعًا نسبيًا[29-31] وأن عدم الاستجابة بعد 2-6 أسابيع يُعتبر مؤشر جيد على عدم الاستجابة بشكل عام.[32-34] يجب أن يثير غياب أي تحسن على الإطلاق خلال 3-4 أسابيع تغييرًا في العلاج بشكل طبيعي (إرشادات الجمعية البريطانية للادوية النفسية [BAP] تقترح 4 أسابيع[3]). إذا كان هناك بعض التحسن في هذه الفترة، فواصل وقم بالتقييم لمدة 2-3 أسابيع إضافية (انظر قسم "مضادات الاكتئاب: نظرة عامة"، هذا الفصل).

المراجع:

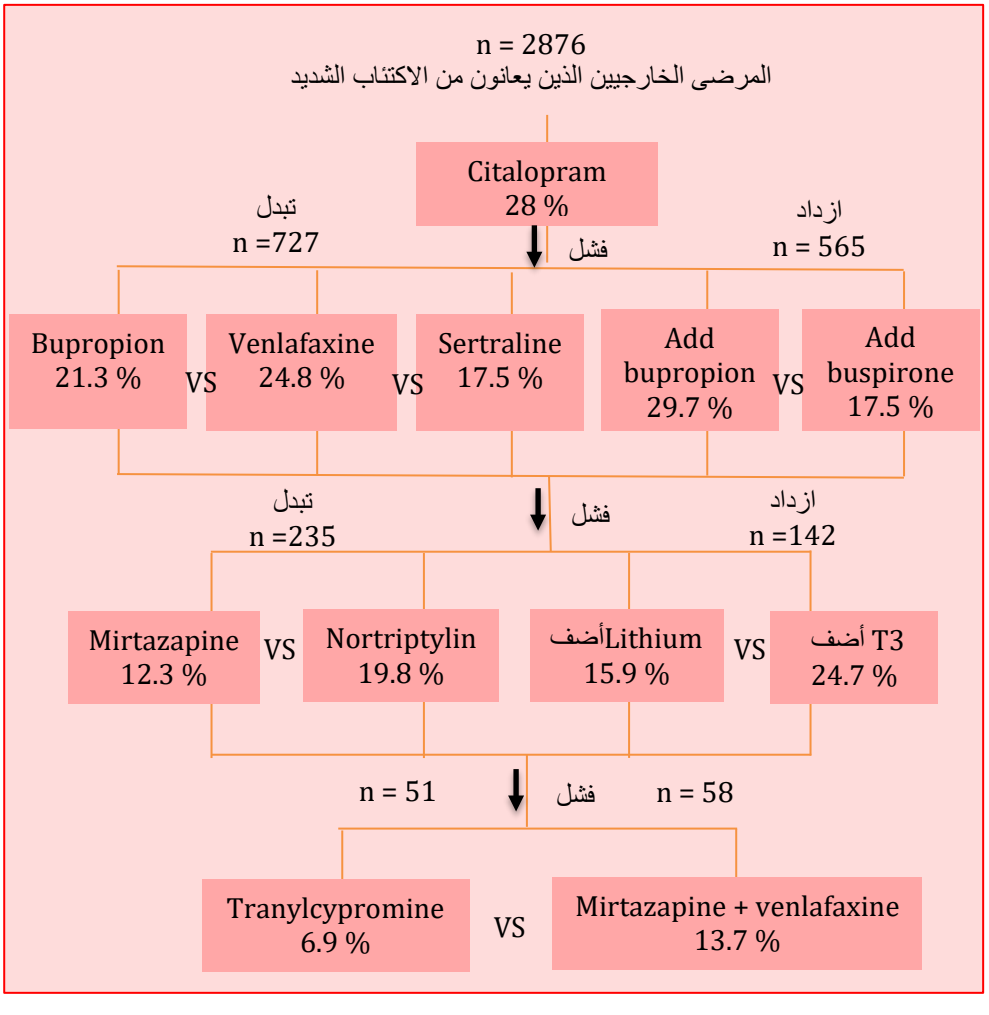
1. Leuchter AF, et al. Role of pill-taking, expectation and therapeutic alliance in the placebo response in clinical trials for major depression. Br J Psychiatry 2014; 205:443–449.
2. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third Edition. Washington, USA: American Psychiatric Association; 2010.
3. Anderson IM, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2008; 22:343–396.
4. Crismon ML, et al. The Texas medication algorithm project: report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60:142–156.
5. Kocsis JH, et al. Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:769–774.
6. Dekker J, et al. The use of antidepressants after recovery from depression. Eur J Psychiatry 2000; 14:207–212.
7. Nelson JC. Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? J Clin Psychiatry 1998; 59 Suppl 15:35–41.
8. Joffe RT. Substitution therapy in patients with major depression. CNS Drugs 1999; 11:175–180.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical Guidance [CG90]. 2009 (reviewed December 2013); http://www.nice.org.uk/Guidance/cg90.
10. Montgomery SA, et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Human Psychopharmacology 2014; 29:470–482.
11. Sparshatt A, et al. A naturalistic evaluation and audit database of agomelatine: clinical outcome at 12 weeks. Acta Psychiatr Scand 2013; 128:203–211.
12. Montgomery SA, et al. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134:382–389.
13. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6:278–296.
14. Kroenke K, et al. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 2001; 16:606–613.
15. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018; 391:1357–1366.
16. Wagner G, et al. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord 2018; 228:1–12.
17. De Vries YA, et al. Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: individual patient data meta-analysis. Br J Psychiatry 2019; 214:4–10. CHAPTER 3
18. Köhler-Forsberg O, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. Acta Psychiatr Scand 2019; 139:404–419.
19. Thase ME, et al. Citalopram treatment of fluoxetine nonresponders. J Clin Psychiatry 2001; 62:683–687.
20. Rush AJ, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354:1231–1242.
21. Ruhe HG, et al. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2006; 67:1836–1855.
22. Brent D, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. JAMA 2008; 299:901–913.
23. Papakostas GI, et al. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. Biol Psychiatry 2008; 63:699–704.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management – Full guideline (Draft for Consultation). 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0725/documents/draft-guideline.
25. Bschor T, et al. Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and metaanalysis. J Clin Psychiatry 2018; 79.
26. Adli M, et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255:387–400.
27. Hieronymus F, et al. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the anti depressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. Trans Psychiatry 2016; 6:e834.
28. Furukawa TA, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Psychiatry 2019; 6:601–609.
29. Papakostas GI, et al. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:56–60.
30. Taylor MJ, et al. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1217–1223.
31. Posternak MA, et al. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. J Clin Psychiatry 2005; 66:148–158.
32. Szegedi A, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. J Clin Psychiatry 2009; 70:344–353.
33. Baldwin DS, et al. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. Human Psychopharmacology 2009; 24:269–275.
34. Nierenberg AA, et al. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. Am J Psychiatry 1995; 152:1500–1503.

ALGRAWANY

إدارة الاكتئاب المعند – الخيار الأول:

الاكتئاب المقاوم يصعب علاجه بنجاح، والنتائج غالبًا ما تكون ضعيفة،[1-3] خاصة إذا لم يتم اتباع بروتوكولات مبنية على الأدلة.[4] الاكتئاب المقاوم للعلاج ليس كيانًا موحدًا وإنما طيف معقد من الشدة الذي يمكن تصنيفه[5] وربط نتائجه بالتصنيف.[6] قد يكون عدد كبير من حالات الاكتئاب أحادية القطب التي تظهر كأنها مقاومة اكتئاباً ثنائي القطب،[7،8] والذي لا يستجيب غالباً لمضادات الاكتئاب القياسية.[9،10] (انظر لقسم الاكتئاب ثنائي القطب في الفصل الثاني) في الآونة الأخيرة، هناك توجه لتصنيف الإكتئاب المقَاوم للعلاج على أنه اكتئاب "صعب العلاج" بناء على أساس أن التسمية السابقة تعني أن علاجات الإكتئاب تكون فعالة عادة وبالتالي عدم الاستجابة غير طبيعي.[11] يقترح آخرون التخلي عن تسمية "الاكتئاب المقاوم للعلاج" كتشخيص (مرة أخرى بطرح "الاكتئاب صعب العلاج") لأنه يدفع الأطباء لتجربة المزيد والمزيد من الادوية في أنظمة معقدة بشكل متزايد بدلاً من إدارة توقعات التعافي إلى مستوى أكثر واقعية.[12]

ادارة الاكتئاب المقاوم للعلاج قد تم توجيهها من خلال برنامج STARD (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) كانت هذه دراسة فعالية عملية استخدمت تحسن الأعراض كنتيجة رئيسية لها. في المرحلة الأولى[13] تلقى 2786 مشتركاً سيتالوبرام (بمتوسط جرعة 41.8 ملغ/اليوم) لمدة 14 أسبوعاً، تمت ملاحظة التحسن في 28% (الاستجابة [تخفيف بنسبة 50% في درجات الأعراض] في 47%). الأشخاص الذين فشلوا في الشفاء تم إدخالهم في الدراسة المستمرة للعلاجات التسلسلية 14-[18]. معدلات الشفاء تظهر في الشكل 3.2. تمت ملاحظة القليل من الاختلافات ذات الدلالة الإحصائية من هذه النقطة فصاعداً. في المرحلة الثالثة [17], وجد بأن T3 كان أكثر تحملاً بشكل ملحوظ من الليثيوم. في المرحلة الرابعة،[18] كان الترانيلسيبرومين أقل فعالية وأقل تحملاً من مشاركة ميرتازابين/فينلافاكسين. بشكل عام -كما يمكن ملاحظته- كانت معدلات التحسن منخفضة بشكل مقلق, على الرغم من أنه يجب الإشارة إلى أن التجربة تضمنت مشاركين ذوي تاريخ طويل من الاكتئاب المتكرر.STARD وضح أن علاج الاكتئاب المقاوم يتطلب منهجاً مرناً وأن الاستجابة لخيار علاجي معين لا يمكن التنبؤ بها بسهولة من خلال الفارماكولوجي أو العلاجات السابقة. عزز البرنامج استخدام بوبروبيون وبوسبيرون كخيارات ذات قيمة واعاد الى الواجهة من بعض الغموض استخدام معززات T3 ونورتريبتيلين. كما أكد -إلى حد ما- سلامة (وإلى درجة أقل) فعالية مشاركة الميرتازابين والفينلافاكسين. يجب الإشارة إلى أن هناك العديد من الانتقادات الصحيحة لبرنامج.STARD وتشمل: عدم وجود مجموعة بلاسيبو؛ طبيعة العلاج المفتوحة وبعض التقييمات؛ الفشل في حساب المرضى الذين انسحبوا بعد زيارتهم الأولى؛ عدم تبرير استخدام تقييم ثانوي مسبق كمقياس رئيسي للنتائج؛ المدفوعات المقدمة للمشاركين؛ والملاحظة بأن 93٪ من المرضى الذين شفوا -والبالغ عددهم 1518 مريضاً- قد انتكسوا أو انسحبوا من الدراسة بعد متابعة المدة 12 شهراً.[19,20] ربما لا تغير هذه العوامل تفسير البيانات المقارنة ولكن تزيد من التأكيد على التوقعات المنخفضة لعلاج الاكتئاب المقاوم للعلاج الطويل الامد باستخدام البرامج المضادة للاكتئاب المشمولة في الدراسة.



الشكل 3.2 معدلات الشفاء في STARD

ALGRAWANY

الجدول 3.3 الاكتئاب المقاوم للعلاج – الخيار الأول: العلاجات الشائعةالتي عادة ما تحظى بدعم جيد من الأدبيات المنشورة (لا يدل الترتيب على أي أفضلية)

الدواء	المحاسن	المساوئ
أضف **aripiprazole** [27-21] (2-20) ملغ/اليوم لمضادات الاكتئاب	قاعدة أدلة جيدة عادة ما يتم تحمله بشكل جيد الجرعات المنخفضة(2-10ملغ/اليوم) قد تكون فعالة مدعومة بدراسة منهجية meta-analysis حديثة[28]	القلق وعدم القدرة على الجلوس هي شائعة في الجرعات القياسية (اكبر او يساوي 10 ملغ/اليوم قد يكون الأرق مشكلة
أضف **Lithium**[29] هدفك هو تحقيق مستوى الليثيوم في البلازما بمقدار 0.4-0.8 ملي مول/ليتر، مع زيادة تصل الى 1.0 ملي مول/ليتر اذا كانت الاستجابة غير مثالية	مثبت جيدا مدعومة بشكل جيد في الأدبيات موصى بها من قبل NICE[30] مدعومة بدراسة منهجية meta-analysis حديثة[28]	في بعض الأحيان لا يتحمل بشكل جيد عند مستويات البلازما العالية من المحتمل ان يكون سام عادة ما يحتاج احالة الى أخصائي من الضروري مراقبة مستواه في البلازما (واختبارات الوظائف الغدية (TFTs ; eGFR قد لا يكون فعال في المرضى المقاومين لعدة علاجات
قم بمشاركة **olanzapine** و **fluoxetine**[31] (6.25-12.5ملغ + 25-50ملغ/يوميا الجرعةالمرخصة في الولايات المتحدة)	مبحوثة بشكل جيد عادة ما يتم تحمله بشكل جيد قد يكون Olanzapine + TCA فعالا ايضا32 Olanzapine قد يكون فعالا بمفرده[33،34]	خطر زيادة الوزن التجربة السريرية محدودة خارج الولايات المتحدة الأمريكية معظم البيانات تتعلق بالاكتئاب ثنائي القطب
أضف **quetiapine**[35-40] (150 ملغ أو 300ملغ يوميا) الى SSRI\SNRI	قاعدة أدلة جيدة عادة ما يتم تحمله بشكل جيد تفسير معقول لتأثير مضاد الاكتئاب من المحتمل ان تكون اكثر فعالية من الليثيوم	جفاف الفم، التركين، الامساك يمكن ان يكون مشكلة خطر زيادة الوزن على المدى الطويل
SSRI + Bupropion[15،41-45] حتى 400 ملغ/اليوم	مدعوم من خلال STARD تحمله جيد قد يحسن من التأثيرات الجانبية الجنسية	غير مرخص للاستخدام في المملكة المتحدة
SSRI أو **Venlafaxine + mianserine** (30mg\day) أو **mirtazapine**[18،45-48] (30-45mg\day)	موصى به من NICE عادة ما يتم تحمله بشكل جيد يستخدم على نطاق واسع	خطر نظري لمتلازمة السيروتونين (يجب ابلاغ المريض) خطر الاعتلالات الدموية مع الميانسيرين زيادة الوزن والتركين مع الميرتازابين دراسة سريرية عشوائية RCT كبيرة حديثة لا تظهر أي ميزة لاضافة الميرتازابين الى SSRI / SNRI في حالة عدم الاستجابة السابقة[49]

5ملغ + 20ملغ تصاعديا الى 10ملغ +40ملغ يبدو معقولا عندما لا تتوفر صيغ المشاركة

eGFR: معدل ترشيح الكريات الكلوية المقدر، NICE: المعهد الوطني للصحة والرعاية الممتازة، SNRI: مثبط اعادة قبط السيروتونين والنورأدرينالين، SSRI: مثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائي، STARD: بدائل العلاج المتسلسلة لتخفيف الاكتئاب، TCA: مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات، TFA: اخبار وظائف الغدة الدرقية.

المراجع

1. Dunner DL, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant deression. J Clin Psychiatry 2006; 67:688–695.
2. Wooderson SC, et al. Prospective evaluation of specialist inpatient treatment for refractory affective disorders. J Affect Disord 2011; 131:92–103.
3. Fekadu A, et al. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. J Affect Disord 2009; 116:4–11.
4. Trivedi MH, et al. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. Arch Gen Psychiatry 2004; 61:669–680.
5. Fekadu A, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. J Clin Psychiatry 2009; 70:177–184.
6. Fekadu A, et al. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. J Clin Psychiatry 2009; 70:952–957.
7. Angst J, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. J Affect Disord 2003; 73:133–146.
8. Smith DJ, et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. British J Psychiatry 2011; 199:49–56.
9. Sidor MM, et al. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2011; 72:156–167.
10. Taylor DM, et al. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2014; 130:452–469.
11. Cosgrove L, et al. Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression. Lancet Psychiatry 2021; 8:11–13.
12. Rush AJ, et al. Difficult-to-treat depression: a clinical and research roadmap for when remission is elusive. Aust N Z J Psychiatry 2019; 53:109–118.
13. Trivedi MH, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STARD: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006; 163:28–40.
14. Rush AJ, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354:1231–1242.
15. Trivedi MH, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354:1243–1252.
16. Fava M, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STARD report. Am J Psychiatry 2006; 163:1161–1172.
17. Nierenberg AA, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STARD report. Am J Psychiatry 2006; 163:1519–1530.
18. McGrath PJ, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STARD report. Am J Psychiatry 2006; 163:1531–1541.
19. Pigott HE, et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. Psychother Psychosom 2010; 79:267–279.
20. Pigott HE. The STARD trial: it is time to reexamine the clinical beliefs that guide the treatment of major depression. Can J Psychiatry 2015; 60:9–13.
21. Marcus RN, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:156–165.
22. Hellerstein DJ, et al. Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32:744–750.
23. Simon JS, et al. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66:1216–1220.
24. Papakostas GI, et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66:1326–1330.
25. Berman RM, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. CNS Spectr 2009; 14:197–206. CHAPTER 3
26. Fava M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). PsychotherPsychosom 2012; 81:87–97.
27. Jon DI, et al. Augmentation of aripiprazole for depressed patients with an inadequate response to antidepressant treatment: a 6-week prospective, open-label, multicenter study. Clin Neuropharmacol 2013; 36:157–161.
28. Strawbridge R, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2019; 214:42–51.
29. Undurraga J, et al. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: systematic review. J Psychopharmacology (Oxford, England) 2019; 33:167–176.
30. National Institute for Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. Clinical Guidance [CG90]. 2009 (last reviewed Dec 2013); https://www.nice.org.uk/guidance/cg90.
31. Luan S, et al. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13:609–620.
32. Takahashi H, et al. Augmentation with olanzapine in TCA-refractory depression with melancholic features: a consecutive case series. Human Psychopharmacology 2008; 23:217–220.
33. Corya SA, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. Depress Anxiety 2006; 23:364–372.
34. Thase ME, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatmentresistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2007; 68:224–236.
35. Jensen NH, et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. Neuropsychopharmacology 2008; 33:2303–2312.
36. El-Khalili N, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13:917–932.
37. Bauer M, et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Clin Psychiatry 2009; 70:540–549.
38. Bauer M, et al. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. J Affect Disord 2010; 127:19–30.
39. Montgomery S, et al. P01-75 – Quetiapine XR or lithium combination with antidepressants in treatment resistant depression. Eur Psychiatry 2010; 25:296–296.
40. Doree JP, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. Curr Med Res Opin 2007; 23:333–341.
41. Zisook S, et al. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. Biol Psychiatry 2006; 59:203–210.

ALGRAWANY

42. Fatemi SH, et al. Venlafaxine and bupropion combination therapy in a case of treatment-resistant depression. Ann Pharmacother 1999; 33:701–703.
43. Lam RW, et al. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2004; 65:337–340.
44. Papakostas GI, et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. Depress Anxiety 2006; 23:178–181.
45. Henssler J, et al. Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. Can J Psychiatry 2016; 61:29–43.
46. Carpenter LL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. Biol Psychiatry 2002; 51:183–188.
47. Carpenter LL, et al. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. J Clin Psychiatry 1999; 60:45–49.
48. Ferreri M, et al. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. Acta Psychiatr Scand 2001; 103:66–72.
49. Kessler DS, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). BMJ 2018; 363:k4218.

إدارة الاكتئاب العنيد – الخيار الثاني:

الجدول 3.4 الخيار الثاني: اقل استخداما، مدعوم بشكل متغير من التقييمات المنشورة (لا يدل الترتيب على أي تفضيل)

الدواء	المحاسن	المساوئ
اضف **ketamine** (0.5 ملغ/كغ في الوريد خلال 40 دقيقة)[1] **esketamine** داخل الانف (مرخص في غالبية الدول) بجرعة 28-84 ملغ[2] انظر لقسم تحضيرات الكيتامين في الفصل	استجابة سريعة جدا (في غضون ساعات) – بما في ذلك تأثيره على الانتحارية[3،4] معدل شفاء عال بعض الأدلة على استمرار الاستجابة اذا تم اعطاء جرعات متكررة عادة ما يتحمل جيدا عند هذه الجرعة تحت التخديرية	يجب اعطائه وريديا في المشفى تأثيرات معرفية (الارتباك، الانفصال) وأعراض نفسية اخرى[5] مرتبط بزيادة مؤقتة في ضغط الدم وتسرع ضربات القلب واضطرابات نظم القلب يتطلب اجراء ECG قبل العلاج بالوريد[6] قد تكون التأثيرات الجانبية قد تم تقديرها بشكل غير كاف[7] قد يكون من الضروري تكرار العلاج للحفاظ على التأثير
اضف **lamotrigine** (100 ملغ و 200 ملغ و 400 ملغ/اليوم قد استخدمت)[8]	مبحوث بشكل جيد يستخدم على نطاق واسع ربما يكون افضل استراتيجية تحسين محتملة[9]	تعديل بطيء خطر الطفح الجلدي الجرعة المناسبة غير واضحة
ECT[10-12]	مثبت جيدا فعال مدعوم بشكل جيد في الادبيات	سمعة سيئة في المجال العام يتطلب تخدير عام يتطلب احالة الى أخصائي عادة ما يحتفض به للعلاج في المرحلة الاخيرة او اذا كانت هناك حاجة لاستجابة سريعة عادة ما يتم استخداماته بالمشاركة مع علاجات اخرى
أضف **tri-iodothyronine** (20-50 مكغ/اليوم) جرعات اعلى قد استخدمت بأمان[13-19]	عادة ما يتحمل جيدا دعم مقول في الأدب الطبي قد يكون فعال في الاكتئاب ثنائي القطب	مراقبة TFT السريرية والبيوكيميائية مطلوبة عادة ما يتطلب احالة الى اختصاصي بعض الدراسات السلبية لا يوجد فائدة عند استخدام مضاد الاكتئاب بمفرده في الامراض غير المقاومة للعلاج[20]

ALGRAWANY

المراجع

1. Marcantoni WS, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009–January 2019. J Affect Disord 2020; 277:831–841.
2. Papakostas GI, et al. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2020; 81:19r12889.
3. Wilkinson ST, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Am J Psychiatry 2018; 175:150–158.
4. Witt K, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of treatment trials. Aust N Z J Psychiatry 2020; 54:29–45.
5. Beck K, et al. Association of ketamine with psychiatric symptoms and implications for its therapeutic use and for understanding schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open 2020; 3:e204693.
6. Aan Het Rot M, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2010; 67:139–145. CHAPTER 3
7. Short B, et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. Lancet Psychiatry 2018; 5:65–78.
8. Goh KK, et al. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. J Psychopharmacology 2019; 33:700–713.
9. Papadimitropoulou K, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. Curr Med Res Opin 2017; 33:701–711.
10. Folkerts HW, et al. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression – a randomized study. Acta Psychiatr Scand 1997; 96:334–342.
11. Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14:206–209.
12. Eranti S, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. Am J Psychiatry 2007; 164:73–81.
13. Joffe RT, et al. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. Psychiatry Res 1990; 32:241–251.
14. Anderson IM. Drug treatment of depression: reflections on the evidence. Adv Psychiatric Treatment 2003; 9:11–20.
15. Nierenberg AA, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STARD report. Am J Psychiatry 2006; 163:1519–1530.
16. Iosifescu DV, et al. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66:1038–1042.
17. Abraham G, et al. T3 augmentation of SSRI resistant depression. J Affect Disord 2006; 91:211–215.
18. Kelly TF, et al. Long term augmentation with T3 in refractory major depression. J Affect Disord 2009; 115:230–233.
19. Parmentier T, et al. The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: a review of the literature. J Affect Disord 2018; 229:410–414.
20. Garlow SJ, et al. The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. J Psychiatr Res 2012; 46:1406–1413.

إدارة الاكتئاب العنيد – علاجات أخرى:

تم التحقيق في نطاق واسع جدًا من العلاجات كعلاج محتمل للاكتئاب المقاوم للعلاج. الجدول 3.5 في هذا القسم يوصف بإيجاز الاستراتيجيات التي لها دعم محدود لاستخدامها ولكن قد يكون من المفيد تجربتها في ظروف استثنائية. يجب على الواصفين التعرف على الأدبيات الأساسية قبل استخدام هذه الاستراتيجيات.

الجدول 3.5 علاجات أخرى (ترتيب أبجدي – لا يدل الترتيب على أي تفضيل)

الدواء	تعليقات
Amantadine[1] (حتى 300 ملغ/اليوم)	محدودية البيانات
Ayahuasca[2،3]	فعال ولكن يتطلب متخصصا
Buprenorphine[4] (2 – 0.8 ملغ/ اليوم)	أدلة معقولة ولكن توجد مضادات استطباب واضحة
Carbergoline[5] 2 ملغ/اليوم	بيانات محدودة جدا
D-cycloserine[6] 1000 ملغ/اليوم	دراسة RCT صغيرة واحدة تظهر تأثيرا مفيدا
Dexamethasone[7،8] 3 – 4 ملغ/اليوم	محدودية البيانات
Dextromethorphan[9،10] **+ quinidine** 45/10 ملغ باليوم	علاج جديد واعد، مضاد مستقبلات NDMA، الكينيدين مطلوب كمثبط لانزيم CYP2D6 لزيادة فعالية الديكستروميثورفان[11]
Folate\methyl folate[12-14] 2 ملغ/اليوم فولات	فوائد محتملة ولكن الدراسات ذات جودة منخفضة
Hyoscine (Scopolomine)[15] (4mcg\kg IV)	قاعدة أدلة متزايدة عن تأثير سريع وكبير
Ketoconazole[16] 400 – 800 ملغ/اليوم	نادرا ما يستخدم، خطر سمية كبدية
MAOI & TCA[17-19] مثل trimipramine & phenelzine	كان يستخدم على نطاق واسع في السابق، لكن يجب أخذ الحذر الشديد
Mecamylamine[20،21] حتى 10 ملغ/اليوم	دراسة تجريبية واحدة على 21 مريض
Minocycline 200 ملغ/اليوم	عدة دراسات ايجابية من نوع meta-analyses في الحيوانات[22] والبشر،[23،24] دراسة RCT سابقة فاشلة في الاكتئابي ثنائي القطب
Modafinil[26-30] 400 – 100 ملغ/اليوم	انظر للقسم حول "المنبهات النفسية في الاكتئاب" (هذا الفصل)
Naltrexone[31،32] 100 ملغ/اليوم	لا توجد دراسات على غير المدمنين على الافيون
Nemifitide[33] 240 – 40 ملغ/اليوم تحت الجلد	دراسة تجريبية واحدة على 25 شخص
Nortriptyline +- lithium[34-37]	خيار علاجي يعود للظهور من جديد

ALGRAWANY

Oestrogens[38] مجموعة متنوعة من البرامج العلاجية	بيانات محدودة
Omega-3-triglycerides EPA[39]	عادة ما يتم اضافته الى علاج الاكتئاب، يمكن ان تكون الفعالية تعتمد على الجرعة – يجب ان تكون الجرعة الاجمالية اقل من 1% في اليوم ومحتوى EPA أكثر من 60%
Pindolol[30،44-44] 5 ملغ ثلاث مرات باليوم او 7.5 ملغ مرة باليوم	يتم تحمله بشكل جيد، يمكن بدء استخدامه في الرعاية الاولية، البيانات تتعلق في الغالب بتسريع الاستجابة، البيانات المتعلقة بالحالات المقاومة تظهر تناقضا الى حد ما
Pramipexole[38،39] 0.125 – 5 ملغ/اليوم	يوجد دراسة RCT واحدة تظهر تأثيرا واضحا
Psilocybin[45] 10/25 ملغ بفارق اسبوع واحد	فعال ولكن للاستخدام المتخصص فقط
Risperidone[46-51] 0.5 – 3 ملغ/اليوم لمضاد الاكتئاب	عموما هناك دعم أقل قوة من دراسات RCT لهذا العلاج مقارنة بغيره من SGAs
S-adenosyl-methionine[52-54] 400 ملغ/اليوم عضلي 1600 ملغ/اليوم فموي	بيانات محدودة في الاكتئاب المقاوم للعلاج، يستخدم بدعم ضعيف من مراجعة Cohcrane[55]
SSRI + Buspirone[56،57] حتى 60 ملغ/اليوم	مدعوم ب STARD يتطلب جرعات أعلى ويتم تحمله بصعوبة (شائع الدوخة)
SSRI + TCA[58]	كان يستخدم على نطاق واسع سابقا
Stimulants Amfetamine, methylphenidate	نتائج متنوعة، انظر القسم حول "المحفزات النفسية في الاكتئاب" (هذا الفصل)
TCA - جرعة عالية[59]	كان يستخدم على نطاق واسع سابقا، المراقبة القلبية ضرورية
Testosterone جيل[30،60]	فعال عند المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من التستوستيرون
Tianeptine[61،62] 25 – 50 ملغ/اليوم	قاعدة بيانات ضئيلة، غير متاح في العديد من الدول
Tryptophan[63-66] 2 – 3 غرام ثلاث مرات يوميا	تاريخ طويل من الاستخدام الناجح
Venlafaxine[67-70] اكثر من 200 ملغ/اليوم	يمكن البدء به في الرعاية الاولية، موصى به من قبل NICE[71]، الغثيان والاقياء واعراض الانسحاب اكثر شيوعا، مراقبة الضغط الدموي أساسية
Venlafaxine – جرعة مرتفعة جدا (حتى 600 ملغ/اليوم)[72]	انظر المدخل أعلاه، المراقبة القلبية أساسية
Venlafaxine + IV clomipramine[73]	المراقبة القلبية أساسية
Zinc[74] 25 ملغ زنك +/اليوم	دراسة RCT واحدة (n=60) اظهرت نتائج جيدة في الاكتئاب المقاوم
Ziprasidone[75-77] حتى 160 ملغ/اليوم	غير مدعوم بشكل جيد، ربما ليس له تأثيرات مضادة للاكتئاب

ملاحظة: هناك علاجات غير دوائية متاحة أيضاً، تشمل منهجيات نفسية متنوعة، والتحفيز المغناطيسي المتكرر للقشرة الدماغية (rTMS)، وتحفيز العصب المبهم، وتحفيز الدماغ العميق والجراحة النفسية. مناقشة هذه الوسائل تتجاوز

نطاق الكتاب. EPA: حمض ايكوسابنتانويك، IM: داخل العضل، IV: داخل الوريد، MAOI: مثبط أوكسيداز أحادي الأمين، RCT: تجربة مضبوطة عشوائية، SC: تحت الجلد، SSRI: مثبط انتقائي لإعادة التقاط السيروتونين، TCA: مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات، tds: ثلاث مرات في اليوم.

المراجع

1. Stryjer R, et al. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18:93–96.
2. Santos RGD, et al. Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up. Arch Clin Psychiatry 2018; 45:22–24.
3. Palhano-Fontes F, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebocontrolled trial. Psychol Med 2019; 49:655–663.
4. Stanciu CN, et al. Use of buprenorphine in treatment of refractory depression-A review of current literature. Asian J Psychiatr 2017; 26:94–98.
5. Takahashi H, et al. Addition of a dopamine agonist, cabergoline, to a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor, milnacipran as a therapeutic option in the treatment of refractory depression: two case reports. Clin Neuropharmacol 2003; 26:230–232.
6. Heresco-Levy U, et al. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16:501–506.
7. Dinan TG, et al. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. Acta Psychiatr Scand 1997; 95:58–61.
8. Bodani M, et al. The use of dexamethasone in elderly patients with antidepressant-resistant depressive illness. J Psychopharmacology 1999; 13:196–197.
9. Murrough JW, et al. Dextromethorphan/quinidine pharmacotherapy in patients with treatment resistant depression: a proof of concept clinical trial. J Affect Disord 2017; 218:277–283.
10. Kelly TF, et al. The utility of the combination of dextromethorphan and quinidine in the treatment of bipolar II and bipolar NOS. J Affect Disord 2014; 167:333–335.
11. Nofziger JL, et al. Evaluation of dextromethorphan with select antidepressant therapy for the treatment of depression in the acute care psychiatric setting. Ment Health Clin 2019; 9:76–81.
12. Firth J, et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry 2019; 18:308–324.
13. Roberts E, et al. Caveat emptor: folate in unipolar depressive illness, a systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacology 2018; 32:377–384.
14. Abou-Saleh MT, et al. Folic acid and the treatment of depression. J Psychosom Res 2006; 61:285–287.
15. Drevets WC, et al. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review. Biol Psychiatry 2013; 73:1156–1163.
16. Wolkowitz OM, et al. Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. Biol Psychiatry 1999; 45:1070–1074.
17. White K, et al. The combined use of MAOIs and tricyclics. J Clin Psychiatry 1984; 45:67–69.
18. Kennedy N, et al. Treatment and response in refractory depression: results from a specialist affective disorders service. J Affect Disord 2004; 81:49–53.
19. Connolly KR, et al. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. Drugs 2011; 71:43–64.
20. George TP, et al. Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:340–344.
21. Bacher I, et al. Mecamylamine – a nicotinic acetylcholine receptor antagonist with potential for the treatment of neuropsychiatric disorders. Expert Opin Pharmacother 2009; 10:2709–2721.
22. Reis DJ, et al. The antidepressant impact of minocycline in rodents: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2019; 9:261.
23. Zazula R, et al. Minocycline as adjunctive treatment for major depressive disorder: pooled data from two randomized controlled trials. Aust N Z J Psychiatry 2020; 4867420965697.
24. Strawbridge R, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2019; 214:42–51.
25. Husain MI, et al. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. Lancet Psychiatry 2020; 7:515–527.
26. DeBattista C, et al. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:87–90.
27. Ninan PT, et al. Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. J Clin Psychiatry 2004; 65:414–420.
28. Menza MA, et al. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. J Clin Psychiatry 2000; 61:378–381.
29. Taneja I, et al. A randomized, double-blind, crossover trial of modafinil on mood. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:76–78.
30. Kleeblatt J, et al. Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: a systematic review of the evidence. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27:423–441.
31. Pettinati HM, Ph.D., et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. Am J Psychiatry 2010; 167:668–675.
32. Browne CA, et al. Novel targets to treat depression: opioid-based therapeutics. Harv Rev Psychiatry 2020; 28:40–59.
33. Feighner JP, et al. Clinical effect of nemifitide, a novel pentapeptide antidepressant, in the treatment of severely depressed refractory patients. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23:29–35.
34. Nierenberg AA, et al. Nortriptyline for treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2003; 64:35–39.
35. Nierenberg AA, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:92–95.
36. Fava M, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STARD report. Am J Psychiatry 2006; 163:1161–1172.
37. Shelton RC, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. J Clin Psychiatry 2005; 66:1289–1297.
38. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: oestrogen as an adjunct to antidepressant treatment. J Clin Psychiatry 1998; 59 Suppl 4:15–24.
39. Liao Y, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. Trans Psychiatry 2019; 9:190.
40. McAskill R, et al. Pindolol augmentation of antidepressant therapy. Br J Psychiatry 1998; 173:203–208.
41. Rasanen P, et al. Mitchell B. Balter award–1998. Pindolol and major affective disorders: a three-year follow-up study of 30,485 patients. J

ALGRAWANY

Clin Psychopharmacol 1999; 19:297–302.
42. Perry EB, et al. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Psychiatry 2004; 65:238–243. CHAPTER 3
43. Sokolski KN, et al. Once-daily high-dose pindolol for SSRI-refractory depression. Psychiatry Res 2004; 125:81–86.
44. Whale R, et al. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. J Psychopharmacology 2010; 24:513–520.
45. Carhart-Harris RL, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry 2016; 3:619–627.
46. Yoshimura R, et al. Addition of risperidone to sertraline improves sertraline-resistant refractory depression without influencing plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline. Human Psychopharmacology 2008; 23:707–713.
47. Mahmoud RA, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 147:593–602.
48. Ostroff RB, et al. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. J Clin Psychiatry 1999; 60:256–259.
49. Rapaport MH, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. Neuropsychopharmacology 2006; 31:2505–2513.
50. Stoll AL, et al. Tranylcypromine plus risperidone for treatment-refractory major depression. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:495–496.
51. Keitner GI, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. J Psychiatr Res 2009; 43:205–214.
52. Pancheri P, et al. A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulphonate (SAMe) versus imipramine in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5:287–294.
53. Alpert JE, et al. S-adenosyl-L-methionine (SAMe) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:661–664.
54. Sharma A, et al. S-adenosylmethionine (SAMe) for neuropsychiatric disorders: a clinician-oriented review of research. J Clin Psychiatry 2017; 78:e656–e667.
55. Galizia I, et al. S-adenosyl methionine (SAMe) for depression in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 10:Cd011286.
56. Trivedi MH, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354:1243–1252.
57. Appelberg BG, et al. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. J Clin Psychiatry 2001; 62:448–452.
58. Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination – interactions and therapeutic uses. Br J Psychiatry 1995; 167:575–580.
59. Malhi GS, et al. Management of resistant depression. Int J Psychiatry Clin Pract 1997; 1:269–276.
60. Pope HG, Jr., et al. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2003; 160:105–111.
61. Tobe EH, et al. Possible usefulness of tianeptine in treatment-resistant depression. Int J Psychiatry Clin Pract 2013; 17:313–316.
62. Woo YS, et al. Tianeptine combination for partial or non-response to selective serotonin re-uptake inhibitor monotherapy. Psychiatry Clin Neurosci 2013; 67:219–227.
63. Angst J, et al. The treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan versus imipramine. Results of two open and one double-blind study. Arch Psychiatr Nervenkr 1977; 224:175–186.
64. Alino JJ, et al. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and a MAOI (nialamide) in the treatment of depressions. A double-blind controlled study. Int Pharmacopsychiatry 1976; 11:8–15.
65. Hale AS, et al. Clomipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies. Br J Psychiatry 1987; 151:213–217.
66. Young SN. Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. J Psychiatry Neurosci 1991; 16:241–246.
67. Poirier MF, et al. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. Br J Psychiatry 1999; 175:12–16.
68. Nierenberg AA, et al. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. J Clin Psychopharmacol 1994; 14:419–423.
69. Smith D, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. Br J Psychiatry 2002; 180:396–404.
70. Rush AJ, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354:1231–1242.
71. National Institute for Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. Clinical Guidance [CG90]. 2009 (last reviewed Dec 2013); https://www.nice.org.uk/guidance/cg90.
72. Harrison CL, et al. Tolerability of high-dose venlafaxine in depressed patients. J Psychopharmacology 2004; 18:200–204.
73. Fountoulakis KN, et al. Combined oral venlafaxine and intravenous clomipramine-A: successful temporary response in a patient with extremely refractory depression. Can J Psychiatry 2004; 49:73–74.
74. Siwek M, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. J Affect Disord 2009; 118:187–195.
75. Papakostas GI, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65:217–221.
76. Dunner DL, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. J Clin Psychiatry 2007; 68:1071–1077.
77. Papakostas GI, et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential parallel comparison trial of ziprasidone as monotherapy for major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2012; 73:1541–1547.

ALGRAWANY

الكيتامين

الخلفية

خلال العقدين الماضيين، ظهر الكيتامين، وهو مضاد غير تنافسي لمستقبلات الن ميثيل دي أسبارتات (NMDA)، كمضاد للاكتئاب السريع المبتكر والفعّال. في عام 2000، قام بيرمان وزملاؤه بنشر نتائج من تجربة سريرية رئيسية، حيث تم إعطاء جرعة واحدة مخدرة (0.5 ملغ/كغ خلال 40 دقيقة) من الكيتامين بالوريد للأفراد الذين يعانون من اضطراب اكتئاب كبير [1](MDD). أسفر استخدام الكيتامين عن تأثير مضاد للاكتئاب ملحوظ في غضون ساعات بعد الجرعة المحققة، والذي زاد تدريجياً حتى 3 أيام بعد الإدارة. وقد تم تكرار هذا الاكتشاف منذ ذلك الحين في عدة تجارب سريرية في حالات الاكتئاب الأحادي القطب والاكتئاب الثنائي (بما في ذلك الأفراد المقاومين للعلاج)[2–6].

الكيتامين هو خليط يتكون من كميات متساوية من المتصاوغات الضوئية (S)–كيتامين و(R)–كيتامين (إيسكيتامين وآركيتامين)، ويتصل الإيسكيتامين بمستقبل NMDA بشكل أكثر فعالية. وعلى الرغم من أن استخدام الكيتامين حاليا يظل خارج التسمية لعلاج الاكتئاب المقاوم للعلاج، فقد تم تطوير رذاذ الكيتامين الإيسكيتاميني (SpravatoTM) واعتماده للاستخدام في حالات الاكتئاب المقاوم للعلاج (TRD) (بالتزامن مع مضاد اكتئاب فموي) في أوروبا والولايات المتحدة.[7]

الآلية

حالياً، لا تزال الآليات الدقيقة لتأثيرات الكيتامين والإسكيتامين المضادة للاكتئاب السريعة غير واضحة، ولكن تم اقتراح أن هذه التأثيرات تتم عن طريق حجب مستقبلات NMDA على الخلايا العصبية العاملة بحمض الجاما–أمينوبوتيريك (GABA) التي تعمل عادة على كبح إطلاق الغلوتامات من الخلايا العصبية الغلوتاماتية. يؤدي هذا التحرر إلى ارتفاع حاد في الغلوتامات القشرية، وتنشيط مستقبلات ألفا–أمينو–3–هيدروكسي–5–ميثيل–4–إيزوكسازول بروبيونيك (AMPA) ما بعد المشبك، مع تأثيرات متدفقة على تكوين الروابط بين المشابك والمسارات العصبية المرنة[7].

الطريق

لم يتم تحديد الطريقة الأمثل لإعطاء الكيتامين المقاوم للعلاج بالأدوية بشكل كامل؛ ومع ذلك، هناك الآن إرشادات جرعات معتمدة للإسكيتامين عبر الأنف (الجدول 3.6). يُعتبر الكيتامين عبر الوريد (0.5 ملغ/كغ خلال 40 دقيقة) هو المعيار الذهبي لإعطاء الكيتامين خارج الاستخدام المعتمد، مع أفضل الأدلة التي تدعم فعاليته. تم اقتراح طرق إعطاء أخرى بما في ذلك تحت الجلد (SC)، وداخل العضلات (IM)، والفموي وتحت اللسان (SL)، على الرغم من أنه من الضروري إجراء المزيد من الأبحاث لتحديد الفعالية النسبية وسلامة هذه الطرق، بالإضافة إلى نظام الجرعات الأمثل في كل حالة. كل طريق له مزاياه وتحدياته من حيث التوافر الحيوي، ومدة التأثير، والملائمة العملية، وراحة المريض. على الرغم من عدم وجود استراتيجية جرعات ثابتة للكيتامين عبر الطرق والجرعات المختلفة التي تم اختبارها؛ إلا أننا نقدم في الجدول 3.6 ملخصًا لتوصيات الجرعات، مع مراعاة الأدلة المتاحة والخبرة .

الآثار الجانبية

يؤدي الكيتامين بشكل عام إلى أعراض انفصالية كبيرة عندما يُعطى بجرعات مضادة للاكتئاب.[8] تشمل التشوهات الإدراكية ويمكن أن تؤدي إلى قلق كبير. ونتيجة لذلك، من الضروري أن يتم مراقبة أي مرضى يتم إعطاؤهم الكيتامين من قبل طبيب مدرب خلال الجرعة ولمدة ساعة بعد الإدارة. علاوة على ذلك، على الرغم من كونه حدثًا نادرًا، تم الإبلاغ عن حدوث تشنج في الحنجرة نتيجة للكيتامين، لذا يجب أن يكون الطبيب المراقب مدربًا في دعم الحياة المتوسط أو المتقدم. عندما يتم إعطاء الكيتامين بجرعات منخفضة عن طريق الفم أو تحت اللسان، فإنه من غير المرجح أن يؤدي إلى أعراض انفصالية قوية، ولذا بمجرد إعطاء جرعة اختبارية تحت المراقبة السريرية، قد يكون من الممكن إجراء الإدارة في مكان غير سريري (منزلي) على الرغم من أنه يجب تحذير المرضى من عدم قيادة السيارات، أو تشغيل معدات ثقيلة أو المشاركة في أنشطة ذات مخاطر عالية لمدة لا تقل عن ساعة بعد الإدارة. بالإضافة إلى ذلك، يجب على الطبيب الذي يصف العقار أن يأخذ في اعتباره مخاطر التحويل والاستخدام غير القانوني.

الكيتامين قد يكون له آثار كبيرة على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب، وقبل الإعطاء، يُوصى بإجراء فحص جسدي بما في ذلك قياس ضغط الدم الأساسي، وتعداد دم كامل، واختبار وظائف الكبد، واختبار وظائف الغدة الدرقية بالإضافة إلى تخطيط قلب (ECG). علاوة على ذلك، يُستطبب أيضا إجراء مراقبة جسدية (ضغط الدم ومعدل ضربات القلب) أثناء وبعد إعطاء الكيتامين.

جدول 3.6 توصيات الجرعة لطرق مختلفة لإعطاء الكيتامين والإسكيتامين الأنفي في حالات الاكتئاب المقاوم للعلاج

الطريقة	الجرعة	التفاصيل	التواتر	التعليقات
IV[2-6] (عبر الوريد)	■ 0.5 ملغ/كغ، زيادة إلى 1.0 ملغ/كغ إذا لم يكن هناك استجابة ■ (تعديل من 0.25 ملغ/كغ في كبار السن)	■ يُحقن خلال 40 دقيقة	■ المرحلة الانتقالية: مرة أو مرتين في الأسبوع ■ مرحلة الإعالة: وفقًا لاستجابة، أسبوعيًا ثم كل أسبوعين، أو حتى شهريًا (النظر في تعزيز الجرعات عن طريق الفم/تحت اللسان بين جلسات الوريد)	■ يجب إعطاؤه في بيئة سريرية. ■ قد تحدث تأثيرات على القدرات العقلية (الارتباك، التفصيل، إلخ) أحيانًا. ■ مصاحب بزيادة مؤقتة في ضغط الدم، وتسارع دقات القلب والاضطرابات النظمية. يُطلب تخطيط قبل العلاج بالوريد.مراقبة ضغط الدم قبل وبعد الحقن. ■ مراقبة خلال ولمدة ساعة بعد الحقن.
SC[9-10]	■ 0.5 ملغ/كغ، زيادة إلى 1.0 ملغ/كغ إذا لم يكن هناك استجابة ■ (تعديل من 0.25 ملغ/كغ في كبار السن)	■ حقن دفعة تحت جلدية في الموقع المناسب	■ كما هو مذكور في حالة IV أعلاه	■ كما هو مذكور في حالة IV أعلاه. ■ قد يُحتمل بشكل أفضل من طرق إعطاء الوريد أو الحقن العضلي.9

ALGRAWANY

الجدول 3.6 (تتمة)

الطريقة	الجرعة	التفاصيل	التواتر	التعليقات
ضمن العضل 11-12	■ 0.5 ملغ/كغ، زيادة حتى 1.0 ملغ/كغ في حال عدم وجود استجابة ■ (ضبط من 0.25 ملغ/كغ في كبار السن)	■ حقنة داخل العضلة إلى موقع الحقن المناسب.	■ كما هو مذكور أعلاه	■ كما هو مذكور أعلاه
فموي 13-15	■ 0.5-5.0 ملغ/كغ اعتمادًا على استراتيجية الجرعة	■ كبسولات فموية	■ جرعات منخفضة منتظمة: ■ 0.5-2.0 ملغ/كغ كل 1-3 أيام ■ جرعات أعلى متقطعة لتكميل العلاج بالوريد/تحت الجلد/داخل العضلة: ■ 2.0-5.0 ملغ/كغ مرة أو مرتين في الأسبوع	■ يمكن تناوله في المنزل. ■ تظهر الجرعات المنخفضة تحملاً جيدًا؛ ومع ذلك، فإن التأثيرات المضادة للاكتئاب ليست بسرعة مثل الوريد/تحت الجلد/داخل العضلة. ■ يمكن استخدام الجرعات الأعلى كبديل عملي للحفاظ على الاستجابة للعلاج بالوريد/تحت الجلد/داخل العضلة. ضبط الجرعة وفقًا للاستجابة/الآثار الجانبية.
تحت اللسان 15-17	■ 0.5-3.0 ملغ/كغ اعتمادًا على استراتيجية الجرعة	■محلول الكيتامين (يُحتفظ تحت اللسان لمدة 5 دقائق ويبتلع) ■ قرص الكيتامين تحت اللسان	■ جرعات منخفضة منتظمة: ■ 0.5-1.5 ملغ/كغ كل 1-3 أيام ■ دليل محدود لجرعات منخفضة جدًا تحت اللسان (10 ملغ كل 2-3 أيام أو أسبوعيًا)18 ■ جرعات أعلى متقطعة لتكميل. العلاج بالوريد/تحت الجلد/داخل العضلة: ■ 1.5-3.0 ملغ/كغ مرة أو مرتين في الأسبوع	■ يمكن تناوله في المنزل. ■ تظهر الجرعات المنخفضة تحملاً جيدًا؛ ومع ذلك، فإن التأثيرات المضادة للاكتئاب المفترضة ليست بسرعة مثل الوريد/تحت الجلد/داخل العضلة. ■ يمكن استخدام الجرعات الأعلى كبديل عملي للحفاظ على الاستجابة للعلاج. بالوريد/تحت الجلد/داخل العضلة. ضبط الجرعة وفقًا للاستجابة/الآثار الجانبية.
الإسكيتامين داخل الأنف 19-22	■ 56-84 ملغ ■ (28 ملغ في كبار السن) ■ *العلاج بالتزامن مع مضادات الاكتئاب الفموية	■ 28 ملغ في رشتين (رشة واحدة في كل فتحة أنفية) ■ يُكرر بعد فواصل زمنية 5 دقائق، اعتمادًا على الجرعة الإجمالية المطلوبة.	■ مرتين في الأسبوع، ثم أسبوعيًا ثم كل أسبوعين	■ يجب إدارته في إطار سريري. ■تحدث التأثيرات المعرفية (الارتباك، التفصيل، إلخ) أحيانًا. ■ يرتبط بزيادة عابرة في ضغط الدم، وتسارع دقات القلب. واضرابات النظم. يُوصى بالفحص قبل التشخيص. رصد ضغط الدم قبل وبعد الجرعة. ■ يُلاحظ لمدة حوالي 2 ساعة بعد الجرعة.

CI، مضاد استطباب؛ CV ، قلبي الوعائي CVD; أمراض القلب والأوعية الدموية ECG ، تخطيط القلب الكهربائي؛ LVF ، احتشاء البطين الأيسر؛ MAOI ، مثبط أكسيد المونوأمين؛ MI ، نوبة قلبية؛ SPC ، ملخص لخصائص المنتج؛ SSRI ، مثبط امتصاص السيروتونين الانتقائي؛ TCA ، مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة

References

1. Berman RM, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry 2000; 47:351–354.
2. Zarate CA, Jr., et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:856–864
3. Diazgranados N, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:793–802.
4. Murrough JW, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2013; 170:1134–1142.
5. Singh JB, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. Am J Psychiatry 2016; 173:816–826.
6. Fava M, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). Mol Psychiatry 2020; 25:1592–1603.
7. Lener MS, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. Biol Psychiatry 2017; 81:886–897.
8. Beck K, et al. Association of ketamine with psychiatric symptoms and implications for its therapeutic use and for understanding schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2020; 3:e204693.
9. Loo CK, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. Acta Psychiatr Scand 2016; 134:48–56.
10. George D, et al. Pilot randomized controlled trial of titrated subcutaneous ketamine in older patients with treatment-resistant depression. Am J Geriatr Psychiatry 2017; 25:1199–1209.
11. Glue P, et al. Dose- and exposure-response to ketamine in depression. Biol Psychiatry 2011; 70:e9–e10; author reply e11–e12.
12. Cusin C, et al. Long-term maintenance with intramuscular ketamine for treatment-resistant bipolar II depression. Am J Psychiatry 2012; 169:868–869.
13. Arabzadeh S, et al. Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial. J Affect Disord 2018; 235:236–241.
14. Domany Y, et al. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. Br J Psychiatry 2019; 214:20–26.
15. Rosenblat JD, et al. Oral ketamine for depression: a systematic review. J Clin Psychiatry 2019; 80:18r12475.
16. Swainson J, et al. Sublingual ketamine: an option for increasing accessibility of ketamine treatments for depression? J Clin Psychiatry 2020; 81:19lr13146.
17. Nguyen L, et al. Off-label use of transmucosal ketamine as a rapid acting antidepressant: a retrospective chart review. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11:2667–2673.
18. Lara DR, et al. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16:2111–2117.
19. Canuso CM, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2018; 175:620–630.
20. Daly EJ, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression:
21. Popova V, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438.
22. Daly EJ, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2019; 76:893–903.

ALGRAWANY

الاكتئاب الذهاني

على الرغم من أن الأعراض الذهانية يمكن أن تحدث عبر الطيف الكامل لشدة الاكتئاب،[1] إلا أن المرضى الذين يعانون من أعراض ذهانية عمومًا أكثر سوءًا من الذين لا يعانون من أعراض ذهانية. [2] وعلى الرغم من ذلك، الاكتئاب الذهاني هو اضطراب غير محدد [3] وقد يكون لديه خطر مدى الحياة يصل إلى 1٪.[4] يُوصى عادة بالعلاج المشترك بين مضاد للاكتئاب ومضاد للذهان كخط أول، [5] ولكن حتى وقت قريب كانت البيانات التي تدعم هذه الممارسة ضعيفة.[6–7] عندما يُعطى بجرعات كافية، فإن مثبطات اعادة امتصاص السيروتونين ربما تكونِ أكثر فعالية من مضادات الاكتئاب الحديثة في علاج الاكتئاب الذهاني.[6–8–9] يُشير فشل الاستجابة للعلاج السابق بجرعة كافية إلى فرصة أقل للاستجابة للعلاج التالي[10]. هناك بضع دراسات عن مضادات الاكتئاب الحديثة ومضادات الذهان غير التقليدية، سواء بمفردها أو مجتمعة، خصيصًا للاكتئاب الذهاني. أظهرت دراسة كبيرة على مقياس عشوائي مقارن نسب استجابة 64٪ لمزيج أولانزابين وفلوكستين مقارنة بـ 35٪ لأولانزابين وحده و 28٪ للدواء الوهمي. [11] دراسة أخرى، دراسة العلاج الدوائي للاكتئاب الذهاني (STOP–PD)، أظهرت نسبة اختفاء 42٪ مع أولانزابين بالإضافة إلى سيرترالين مقارنة بـ 24٪ مع أولانزابين وحده.[12] لم تكن هناك مجموعة وحيدة من مضادات الاكتئاب في أي من الدراسات. وجدت دراسات صغيرة مفتوحة أن إضافة كويتيابين،[13] وأريبيبرازول،[14] وأميسولبرايد[15] إلى مضاد للاكتئاب كانت فعالة وجيدة التحمل نسبيًا، ولكن مرة أخرى لم تكن هناك بيانات متاحة للعلاج بمضادات الاكتئاب بمفردها. وجدت دراسة عشوائية [9](n = 122) أن فينلافاكسين بالإضافة إلى كويتيابين كانت أكثر فعالية من فينلافاكسين بمفردها ولكن ليست أكثر فعالية من إميبرامين بمفرده. يمكن تفسير هذه النتائج كدعم لزيادة فعالية مثبط اعادة امتصاص السيروتونين على فينلافاكسين ودعم المعالجة المشتركة بين مضاد للاكتئاب ومضاد للذهان على دواء مضاد للاكتئاب بمفرده.

مراجعة لجميع دراسات المزج اختتمت أن مضاد للذهان + مضاد للاكتئاب كان أفضل من كل منها بمفرده (أظهر أربع من تسع دراسات بعض المزايا للمزيج[16]). خلص التحليل البعدي(تحليل البيانات الشامل) إلى أن مزيجًا من مضاد للذهان ومضاد للاكتئاب أكثر فعالية من مضاد للذهان بمفرده (NNT 5) أو مضاد للاكتئاب بمفرده (17)(NNT7. توصي NICE18 بإيلاء الاهتمام لإضافة مضاد للاكتئاب مع مضاد للذهان في علاج حالة حادة من الاكتئاب الذهاني. يوافق Cochrane ولكن بشروط تتعلق بعدد وجودة التجارب.[19] يجب ملاحظة أن هذه البيانات تتعلق بالعلاج الحاد.

لا يُعرف شيء تقريبًا عن المدة المثلى للعلاج بالمزيج بين مضاد للاكتئاب ومضاد للذهان. يوصي NICE بمزيج مضاد الاكتئاب مع مضاد الذهان في حالات الاكتئاب غير الذهانية التي لا تستجيب بشكل كافٍ إلى مضاد اللاكتئاب بمفرده، ويذكرون أنه إذا كان يُفترض أن يُوقف أحد العقاقير خلال المرحلة المحافظة، فيجب عادةً أن يكون العقّار المزود. في الاكتئاب الذهاني، هناك دليل من المرحلة المستمرة لدراسة STOP–PD على أن سحب أولانزابين من العلاج المساعد مع سيرترالين يسوء من نتائج المدى الطويل.[20–21] ربما يكون هذا دليلًا كافيًا على استمرار العلاج المساعد بعد حل المرض الحاد، ولكن لا يوجد اتفاق حول هذا السؤال.[22] اعتبار هام هو زيادة الوزن الهامة التي ظهرت في الأشخاص الأصغر سنًا المخصصة لأولانزابين في دراسة [23]STOP–PD.

في الممارسة السريرية، وعلى الأقل حتى السنوات الأخيرة، تلقى نسبة صغيرة فقط من المرضى الذين يعانون من الاكتئاب النفسي علاجًا بمضادات نفسية،[24] وربما يعكس ذلك عدم يقين الأطباء بشأن نسبة المخاطر والفوائد لهذا الاستراتيجية العلاجية وعدم وجود اتفاق عبر الإرشادات المنشورة.[25] تحت تشخيص غير كاف (وبالتالي إعلان عدم كفاية العلاج) للأعراض النفسية في الاكتئاب هو أيضًا مشكلة كبيرة.[3–26] ومع ذلك، بعض الأدوية المضادة للذهان مثل الكوتيابين والاولانزابين لها تأثيرات مضادة للاكتئاب مفيدة (بالإضافة إلى كونها مضادة للذهان)، وبالتالي هناك أساس تجريبي (بالإضافة إلى نتائج التجارب المذكورة أعلاه) لاستخدامها كعقاقير إضافية لعلاج الاكتئاب.

النتائج على المدى الطويل عمومًا أقل جودة للأعراض النفسية مقارنة بالأعراض غير النفسية.[27–28] قد يكون لدى المرضى الذين يعانون من الاكتئاب النفسي استجابة أقل للعلاج الدوائي والنفسي المجتمع مقارنة بالذين يعانون من الاكتئاب غير النفسي.[29] الأشخاص الذين يعانون من الاكتئاب النفسي أكثر عرضة من الذين يعانون من الاكتئاب غير النفسي لمحاولة الانتحار.[30]

الاكتئاب النفسي هو إحدى الدلائل للاستخدام الكهربائي للعلاج. ليس فقط أن العلاج الكهربائي فعال، بل قد يكون أيضًا أكثر حماية ضد عودة الاكتئاب النفسي بالمقارنة بالاكتئاب غير النفسي.[31] أظهرت دراسة عشوائية صغيرة تفوق العلاج الكهربائي المحافظ بالإضافة إلى النورتريبتيلين على النورتريبتيلين بمفرده بعد 2 سنة.[32] واحتمالًا آخر يستند إلى استراتيجيات مضادات القشرانيات السكرية، نظرًا لأن فرط النشاط لمحور القشرة الكظرية أكثر شيوعًا في الاكتئاب النفسي. وجدت دراسة صغيرة مفتوحة الآثار السريعة لمضادات مستقبلات القشرانيات السكرية ميفبريستون،[33] على الرغم من أن هذه النتائج قد تم نقدها.[34] قد تكون الاستجابة مرتبطة بمستويات ميفبريستون في البلازما (> 1800 نانوغرام/مل).[35] أظهر تحليل آخر أن تركيز ميفبريستون في البلازما فوق 1637 نانوغرام/مل كان مرتبطًا بشكل قوي بالاستجابة،[36] على الرغم من الإيقاف المبكر للتجربة بسبب عدم فعالية ميفبريستون.هناك تقرير شخصي عن استخدام ناجح للميثيلفينيدات في حالة مريض لم يستجب لجرعات قوية من مضاد الاكتئاب ومضاد للذهان مجتمعة. [37] تصف تقارير الحالات الأخرى النجاح بالتعامل مع اللاموتريجين[38] ومجموعة من الفينيلزين والأريبيبرازول والكوتيابين.[39] أظهرت المينوسيكلين أيضًا تأثيرًا جيدًا، على الرغم من أنها في دراسة مفتوحة.[40]

قد يكون الكيتامين فعالًا أيضًا في الاكتئاب النفسي.[41] تصف التقارير استخدام الكيتامين بالوريد (0.5 ملغ/كغ) بنجاح في حالتين غير مستجيبتين للعلاجات القياسية (واحدة من المريضين تشخيصها اضطراب الانفصام العقلي). ويصف تقرير 2[4] آخر الاستجابة السريعة للإسكيتامين (0.5 ملغ/كغ) المعطى بالوريد أو تحت الجلد) في أربعة مرضى، اثنان منهم كانوا يعانون من تشخيص أولي للاكتئاب وحيد القطب. لا توجد دلائل محددة للعلاجات الأخرى أو استراتيجيات الزيادة في الاكتئاب النفسي فوق وما فوق تلك الموصوفة للاكتئاب المقاوم أو الذهان.

الملخص:

- يُعتقد أن مضادات الاكتئاب ثنائية الحلقة (TCAs) هي العقاقير من الخيار الأول في الاكتئاب النفسي.
- مثبطات امتصاص السيروتونين/ نورأدرينالين (SSRIs/SNRIs) هي بديل من الخط الثاني عندما يتم تحمل مضادات الاكتئاب ثنائية الحلقة.
- يُوصى بتعزيز مضاد الاكتئاب بالأولانزابين أو الكويتيابين.
- لا يُعرف الجرعة والمدة المثلى للتعزيز بمضادات الذهان.

ALGRAWANY

- إذا كان من المقرر إيقاف علاج واحد خلال المرحلة المحافظة، يجب أن يكون عادةً مضاد الذهان، ولكن هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أن ذلك يسوء من نتائج العلاج.
- يجب دائمًا الأخذ في عين الاعتبار العلاج الكهربائي عندما يكون هناك حاجة إلى استجابة سريعة أو عندما يفشل العلاجات الأخرى.

References

1. Forty L, et al. Is depression severity the sole cause of psychotic symptoms during an episode of unipolar major depression? A study both between and within subjects. J Affect Disord 2009; 114:103–109.
2. Gaudiano BA, et al. Depressive symptom profiles and severity patterns in outpatients with psychotic vs nonpsychotic major depression. Compr Psychiatry 2008; 49:421–429.
3. Heslin M, et al. Psychotic major depression: challenges in clinical practice and research. Br J Psychiatry 2018; 212:131–133.
4. Jääskeläinen E, et al. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2018; 48:905–918.
5. Cleare A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2015; 29:459–525.
6. Wijkstra J, et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2006; 188:410–415.
7. Mulsant BH, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treat ment of psychotic depression in late life. J Clin Psychiatry 2001; 62:597–604.
8. Birkenhager TK, et al. Efficacy of imipramine in psychotic versus nonpsychotic depression. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:166–170.
9. Wijkstra J, et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine
10. Blumberger DM, et al. Impact of prior pharmacotherapy on remission of psychotic depression in a randomized controlled trial. J Psychiatr
11. Rothschild AJ, et al. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:365–373.
12. Meyers BS, et al. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depres-sion: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). Arch Gen Psychiatry 2009; 66:838–847.
13. Konstantinidis A, et al. Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression. Prog Neuropsychopharmacol
14. Matthews JD, et al. An open study of aripiprazole and escitalopram for psychotic major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2009;–76.
15. Politis AM, et al. Combination therapy with amisulpride and antidepressants: clinical observations in case series of elderly patients with psychotic depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32:1227–1230.
16. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. Schizophr Bull 2013; 39:787–796.
17. Farahani A, et al. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. J Clin Psychiatry 2012; 73:486–496.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. 2009 (Last updated: December 2013); https://www.nice.org.uk/Guidance/cg90.
19. Wijkstra J, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev 2015; Cd004044.
20. Bingham KS, et al. Stabilization treatment of remitted psychotic depression: the STOP-PD study. Acta Psychiatr Scand 2018; 138:267–273.
21. Flint AJ, et al. Effect of continuing olanzapine vs placebo on relapse among patients with psychotic depression in remission: the STOP-PD II randomized clinical trial. JAMA 2019; 322:622–631.
22. Dubovsky SL, et al. Psychotic depression: diagnosis, differential diagnosis, and treatment. Psychother Psychosom 2020; 1–18. [Epub ahead print)
23. Flint AJ, et al. Effect of older vs younger age on anthropometric and metabolic variables during treatment of psychotic depression traline plus olanzapine: the STOP-PD II Study. Am J Geriatr Psychiatry 2020:S1064-7481(20)30546-7.
24. Andreescu C, et al. Persisting low use of antipsychotics in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry 2007; 68:194–200.
25. Leadholm AK, et al. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? J Affect Disord 2013;
26. Rothschild AJ, et al. Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. J Clin Psychiatry 2008; 69:1293–1296.
27. Flint AJ, et al. Two-year outcome of psychotic depression in late life. Am J Psychiatry 1998; 155:178–183.
28. Maj M, et al. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. J
29. Gaudiano BA, et al. Differential response to combined treatment in patients with psychotic versus nonpsychotic major depression. J Nerv Ment Dis 2005; 193:625–628.
30. Gournellis R, et al. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scan5

31. Birkenhager TK, et al. One-year outcome of psychotic depression after successful electroconvulsive therapy. J ECT 2005; 21:221–226.
32. Navarro V, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16:498–505.
33. Belanoff JK, et al. An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. Biol Psychiatry 2002; 52:386–392.
34. Rubin RT. Dr. Rubin replies (Letter). Am J Psychiatry 2004; 161:1722
35. Blasey CM, et al. A multisite trial of mifepristone for the treatment of psychotic depression: a site-by-treatment interaction. Contemp Clin Trials 2009; 30:284–288.
36. Block T, et al. Mifepristone plasma level and glucocorticoid receptor antagonism associated with response in patients with psychotic depression. J Clin Psychopharmacol 2017; 37:505–511.
37. Huang CC, et al. Adjunctive use of methylphenidate in the treatment of psychotic unipolar depression. Clin Neuropharmacol 2008; 31:245–247.
38. Kajiya T, et al. Effect of lamotrigine in the treatment of bipolar depression with psychotic features: a case report. Ann General Psychiatry 2017; 16:31.
39. Meyer JM, et al. Augmentation of phenelzine with aripiprazole and quetiapine in a treatment-resistant patient with psychotic unipolar depression: case report and literature review. CNS Spectr 2017; 22:391–396.
40. Miyaoka T, et al. Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012; 37:222–226.
41. Ribeiro CM, et al. The use of ketamine for the treatment of depression in the context of psychotic symptoms: to the editor. Biol Psychiatry 2016; 79:e65–e66.
42. Ajub E, et al. Efficacy of esketamine in the treatment of depression with psychotic features: a case series. Biol Psychiatry 2018; 83:e15–e16.

ALGRAWANY

التبديل بين مضادات الاكتئاب

الإرشادات العامة

■ عند التغيير من مضاد اكتئاب إلى آخر، يجب تجنب الانسحاب المفاجئ ما لم يحدث حدث سلبي خطير. يفضل التدرج في التبديل، حيث يتم تقليل جرعة الدواء غير الفعال أو الذي لا يتحمله المريض ببطء بينما يتم إدخال الدواء الجديد ببطء.

المثال		الأسبوع 1	الأسبوع 2	الأسبوع3	الأسبوع 4
سحب السيتالوبرام	ملغ مرة 40 واحدة يوميًا	20 ملغ مرة واحدة يوميًا	ملغ مرة 10 واحدة يوميًا	ملغ5	2.5 ملغ
إدخال الميرتازابين	لا شيء	15 ملغ مرة واحدة يوميًا	30 ملغ مرة واحدة يوميًا	30 ملغ مرة واحدة يوميًا	45 ملغ مرة واحدة يوميًا عند الحاجة

■ سرعة التبديل المتقاطع تُحكم بشكل أفضل من خلال مراقبة قدرة المريض على تحمل العلاج. لم يتم إجراء الكثير من الدراسات، لذا يجب أخذ الحيطة والحذر. قد تكون هناك حاجة لفترات طويلة للتخفيف من أعراض الانسحاب.

■ يجب ملاحظة أن تناول بعض مضادات الاكتئاب معًا، حتى عند التبديل المتقاطع، يعد ممنوعًا تمامًا. في حالات أخرى، قد تمنع المخاطر النظرية أو نقص التجربة توصية بالتبديل المتقاطع.

■ إستراتيجية التبديل تعتمد ليس فقط على سبب التبديل – سوء الاستجابة أو عدم الاستجابة، وعدم قدرة المريض على تحمل الدواء أو الآثار الجانبية – ولكن أيضًا على الخصائص الصيدلانية والآلية الدوائية لمضادات الاكتئاب المعنية.[1-3]

■ في بعض الحالات، قد لا يكون هناك حاجة للتبديل المتقاطع. على سبيل المثال، عند التبديل من مضاد اكتئاب انتقائي لإعادة امتصاص السيروتونين (SSRI) إلى آخر: فإن تأثيراتهما متشابهة لدرجة أن تناول الدواء الثاني من المحتمل أن يخفف من آثار الانسحاب من الدواء الأول. في الواقع، تم الترويج لاستخدام فلوكسيتين كعلاج تبديل فجائي لأعراض إيقاف SSRI. قد يكون[4] التوقف المفاجئ مقبولًا أيضًا عند التبديل إلى دواء آخر يحتوي على آلية عمل مشابهة، ولكن غير مطابقة تمامًا.[5] وبالتالي، في بعض الحالات، قد لا يكون توقف مفاجئ عن تناول مضاد اكتئاب وبدء تناول مضاد اكتئاب آخر بالجرعة العادية فقط جيد التحمل، ولكن قد يقلل أيضًا من خطر وشدة أعراض إيقاف الدواء.

■ من بين المخاطر المحتملة لتناول مضادات اكتئاب معًا بشكل متزامن تشمل تفاعلات الآليات الدوئية (متلازمة السيروتونين، انخفاض ضغط الدم، النعاس؛ حسب الأدوية المعنية) وتفاعلات ديناميكية الدواء(تأثيرات الجسم على الأدوية) (مثلا رفع مستويات البلازما للتراسيكليات من قبل بعض SSRIs).

■ لا يبدو أن الأجوميلاتين مرتبطة بمتلازمة الانقطاع،[6] ولكن يوصى على الرغم من ذلك بسحبها ببطء عند التبديل. نظرًا لطريقة عمل الأجوميلاتين (تحفيز الميلاتونين؛ مضاد للـ5HT2C)، لا يُتوقع أن تخفف ردود الفعل عند التوقف عن تناول مضادات الاكتئاب الأخرى. ليس هناك أساس نظري للإشارة إلى حدوث تفاعلات دوائية قد تحدث بين الأجوميلاتين ومضادات الاكتئاب الأخرى المشاركة، ولكن يُنصح بالحذر في غياب البيانات المفيدة. تحدث بعض التفاعلات الدوائية الحركية، ويجب عدم إعطاء الأجوميلاتين مع فلوفوكسامين.

■ يمكن حدوث متلازمة السيروتونين مع دواء سيروتوني واحد بجرعة علاجية أو بشكل أكثر تواترًا في مزيج من الأدوية السيروتونية أو في حالة الجرعة الزائدة. تشمل حالات متلازمة السيروتونين الحادة معظمها مضادات لإنزيم محول السيروتونين (بما في ذلك الموكلوباميد) بالإضافة إلى مثبط امتصاص السيروتونين الانتقائي.[7–8] يُنصح بالحذر عند التبديل بين استراتيجيات تتطلب دمج الأدوية السيروتونية.

متلازمة السيروتونين – الأعراض11

زيادة الشدة ↓

الشدة	الأعراض
خفيفة	الأرق، القلق، الغثيان، الإسهال،ارتفاع ضغط الدم، تسارع ضربات القلب، زيادة الردود العصبية
متوسطة	الاضطراب، العضلات المتقلصة، الرعشة، توسع حدقة العين، احمرار، تعرق، حمى خفيفة (<38.5°C)
شديدة	ارتفاع حرارة شديد، الارتباك، التصلب، فشل التنفس، غيبوبة، الوفاة

يجب التعامل بحذر مع النصائح المذكورة في الجدول 3.7 ويجب مراقبة المرضى بعناية شديدة عند التبديل.

ALGRAWANY

جدول 3.7: مضادات الاكتئاب – التبديل والتوقف

من \ إلى	Agomelatine	Bupropion	Clomipramine	Fluoxetine	Fluvoxamine	MAOIs Phenelzine Tranylcypromine Selegiline
Agomelatine a		أوقف استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام البوبروبيون	أوقف استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام الكلوميبرامين	وقف استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام الفلوكستين	أوقف استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام الفلوفوكسامين	أوقف استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام MAOIs
Bupropion b	انتقل بحرص بين الأدوية		انتقل بحرص مع جرعة منخفضة من الكلوميبرامين	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوعين ثم ابدأ باستخدام MAOIs
Clomipramine	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية		قل تدريجياً وأوقف الدواء ثم ابدأ باستخدام الفلوكستين بجرعة10 ملغ/يوم	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم ابدأ باستخدام جرعة منخفضة من الفلوفوكسامين	تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 3 أسابيع ثم ابدأ باستخدام MAOIs
Fluoxetine c	انتقل بحرص بين الأدوية	أوقف استخدام الفلوكستين. انتظر 4–7 أيام ثم ابدأ باستخدام البوبروبيون	وقف استخدام الفلوكستين. انتظر 2 أسبوع ثم ابدأ باستخدام جرعة منخفضة من الكلوميبرامين		أوقف استخدام الفلوكستين. انتظر 4–7 أيام ثم ابدأ باستخدام الفلوفوكسامين	أوقف استخدام الفلوكستين ثم انتظر لمدة 5–6 أسابيع ثم ابدأ باستخدام MAOIs
Fluvoxamine d	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 4 أيام	انتقل بحرص بين الأدوية	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم ابدأ باستخدام جرعة منخفضة من الكلوميبرامين	الانتقال مباشرة ممكن		قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام MAOIs
MAOIs Phenelzine Tranylcypromine Selegiline	انتقل بحرص بين الأدوية	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 3 أسبوع	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع
Moclobemide	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة ثم إبدأ باستخدام MAOIs
Mirtazapine	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قل تدريجياوأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع
Reboxetine e	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام MAOIs

TCAs (except (clomipramine	SNRIs Duloxetine Venlafaxine Desvenlaxine	Other SSRIs,f Vortioxetine	Trazodone	Reboxetine	Mirtazapine	Moclobemide
توقف عن استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام TCA	توقف عن استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام SNRI	توقف عن استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام SSRI	توقف عن استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام الترازودون	توقف عن استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام الريبوكسيتين	توقف عن استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام الميترازبين	توقف عن استخدام الأجوميلاتين ثم ابدأ باستخدام الموكلوبيمايد
انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم ابدأ باستخدام الموكلوميبايد
انتقل بحرص بين الأدوية مع جرعة منخفضة من TCA	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم ابدأ باستخدام جرعة منخفضة من SNRI	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم ابدأ باستخدام جرعة منخفضة	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميبايد
توقف عن استخدام الفلوكستين. انتظر 4–7 أيام ثم ابدأ بجرعة منخفضة من TCA	توقف عن استخدام الفلوكستين. انتظر 4–7 أيام ثم ابدأ SNRI	توقف عن استخدام الفلوكستين. انتظر 4–7 أيام ثم ابدأ بجرعة منخفضة	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	توقف عن استخدام الفلوكستين. انتظر 5–6 أسابيع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميبايد
انتقل بحرص بين الأدوية مع جرعة منخفضة من TCA	الانتقال مباشرة ممكن	الانتقال مباشرة ممكن	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية. ابدأ باستخدام الميرتازابين بجرعة 15 ملغ.	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميبايد
قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميبايد
قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر 24 ساعة	
انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية		قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميبايد
انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية		انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميبايد

ALGRAWANY

الجدول 3.7 (تكملة)

من \ إلى	Agomelatine	Bupropion	Clomipramine	Fluoxetine	Fluvoxamine	MAOIs Phenelzine Tranylcypromine Selegiline
Trazodone	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية مع جرعة منخفضة من الكوميبرامين	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع
Other SSRIs,f g Vortioxetine	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم أبدأ بجرعة منخفضة الكلوميبرامين	الانتقال مباشرة ممكن	الانتقال مباشرة ممكن	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع
SNRIs i Duloxetine Venlafaxine Desvenlaxine	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم أبدأ بجرعة منخفضة الكلوميبرامين	الانتقال مباشرة ممكن	الانتقال مباشرة ممكن	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع
Tricyclics	انتقل بحرص بين الأدوية	تقليل الجرعة إلى النصف وإضافة فلوكستين ومن ثم سحبه ببطء	الانتقال مباشرة ممكن	تقليل الجرعة إلى النصف وإضافة فلوكستين ومن ثم سحبه ببطء	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة 2 أسبوع

TCAs (except (clomipramine	SNRIs Duloxetine Venlafaxine Desvenlaxine	Other SSRIs,f Vortioxetine	Trazodone	Reboxetine	Mirtazapine	Moclobemide
انتقل بحرص بين الأدوية مع جرعة منخفضة من TCA	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية		انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميباید
انتقل بحرص بين الأدوية مع جرعة منخفضة من TCA	الانتقال مباشرة ممكن	الانتقال مباشرة ممكن	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميباید
انتقل بحرص بين الأدوية مع جرعة منخفضة من TCA	الانتقال مباشرة ممكن	الانتقال مباشرة ممكن	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميباید
الانتقال مباشرة ممكن	انتقل بحرص بين الأدوية وابدأ بجرعة منخفضة من SNRI	تقليل الجرعة إلى النصف وإضافة SSRI ومن ثم سحبه ببطء	تقليل الجرعة إلى النصف وإضافة الترازودون ومن ثم سحبه ببطء	انتقل بحرص بين الأدوية	انتقل بحرص بين الأدوية	قلل تدريجيا وأوقف الدواء ثم انتظر لمدة أسبوع ثم ابدأ باستخدام الموكلوميباید

ملاحظات:

*تنبيه: النصائح المذكورة في هذا الجدول مستمدة جزئياً من معلومات الشركات المصنعة والبيانات المنشورة المتاحة وجزئياً نظرية. هناك عوامل عدة تؤثر في معالجة الدواء لكل فرد ويتطلب الحذر في كل حالة. يجب التحول التدريجي بحذر – عادةً خلال 2–4 أسابيع كمثال.

A لا يؤثر أجوميلاتين على امتصاص الأحاديات الأمينية ولا يظهر أي تفاعل مع مستقبلات β ،α الأدرينالية، هستامينية، كولينيرجية، دوبامينية والبنزوديازبين. فإن احتمالية التفاعلات بين أجوميلاتين ومضادات الاكتئاب الأخرى منخفضة ولا يُتوقع أن يُخفف من ردود فعل التوقف عن استخدام مضادات الاكتئاب الأخرى. قد يتم محاولة التحول التدريجي بحذر إلى مضادات اكتئاب أخرى عند التبديل من أجوميلاتين.

B ترخص بوبروبيون لإيقاف التدخين ولكنه غير مرخص لعلاج الاكتئاب في المملكة المتحدة. إنه مثبط لإنزيم CYP2D6 ويتطلب حذر خاص عند التحول التدريجي مع الأدوية التي تتمتع بأيض بهذا الإنزيم.

C احذر: قد تحدث تفاعلات مع فلوكسيتين لمدة 5 أسابيع بعد التوقف عن استخدام فلوكسيتين بسبب نصف عمره الاستقلابي الطويل.

d فلوفوكسامين هو مثبط قوي لإنزيم CYP1A2، وإلى درجة أقل لإنزيم CYP2C و CYP3A4 وله إمكانية كبيرة للتفاعلات لذا يتطلب احتياط إضافي.

E لا يُوصى بالتحول إلى ريبوكستين كعلاج مضاد للاكتئاب بشكل منفرد بعد الآن.

F سيتالوبرام، إسكيتالوبرام، باروكستين وسيرترالين.

G خبرة محدودة مع فورتوكستين والحذر الإضافي مطلوب. رعاية خاصة عند التحول إلى أو من بوبروبيون وغيره من مثبطات CYP2D6 مثل فلوكسيتين وباروكستين.

H انتظر 3 أسابيع في حالة فورتوكستين.

iالانتقال المفاجئ من مثبطات امتصاص السيرتونين الانتقائية (SSRIs) وفانلافاكسين إلى دولوكستين ممكن ابتداءً من 60 ملغ/ يوم.

jانتظر 3 أسابيع في حالة اميبرامين.

ALGRAWANY

References

1. Cleare A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2015; 29:459–525.
2. Harvey BH, et al. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. Human Psychopharmacology 2014; 29:503–516.
3. Malhi GS, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry 2015; 49:1087–1206.
4. Benazzi F. Fluoxetine for the treatment of SSRI discontinuation syndrome. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11:725–726.
5. Perahia DG, et al. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. J Clin Psychiatry 2008; 69:95–105.
6. Goodwin GM, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2009; 70:1128–1137.
7. Buckley NA, et al. Serotonin syndrome. BMJ 2014; 348:g1626.
8. Abadie D, et al. Serotonin syndrome: analysis of cases registered in the French pharmacovigilance database. J Clin Psychopharmacol 2015; 35:382–388.
9. Chen G, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. Clin Drug Investig 2013; 33:727–736.
10. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract 2014;

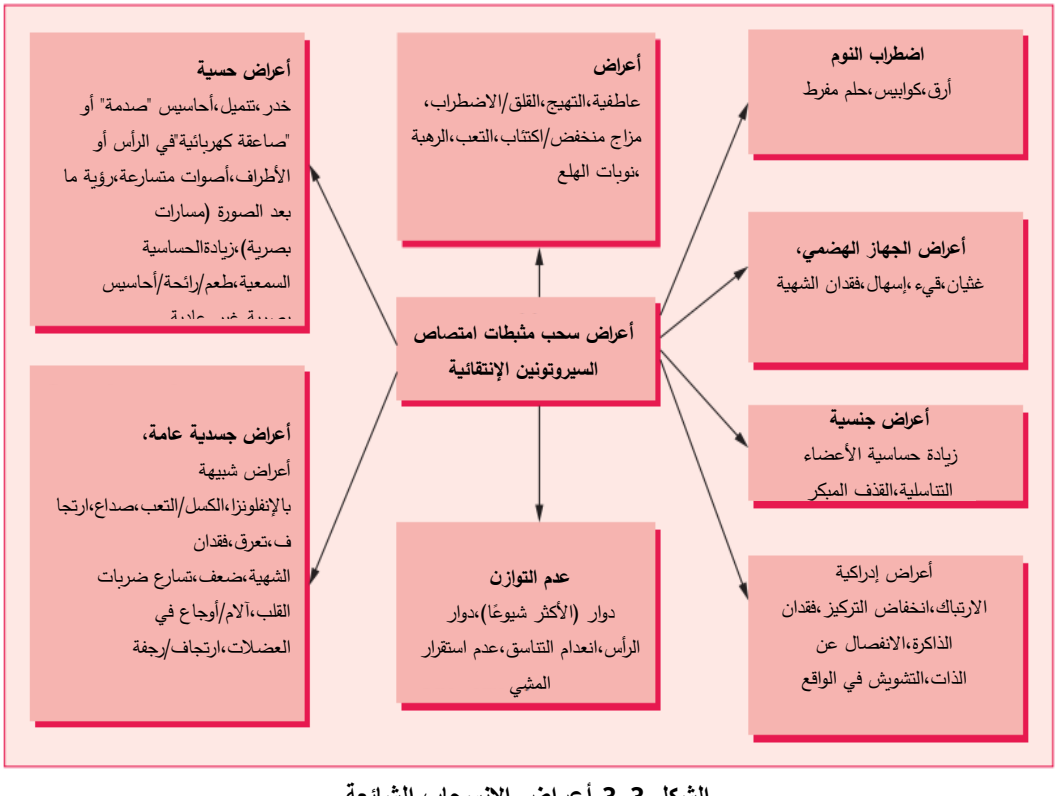
أعراض سحب مضادات الاكتئاب

الخلفية

هناك العديد من الأدوية المرتبطة بأعراض الانسحاب عند التوقف عن استخدامها، بما في ذلك مضادات الاكتئاب. تم ابتكار مصطلح "أعراض الإيقاف" (أو المتلازمة)، مميز عن "الانسحاب"، لوصف الأعراض التي يمكن تجربتها عند التوقف عن استخدام مضادات الاكتئاب.[1-2] هناك فرق تصويري بين أعراض "الإيقاف" وأعراض "الانسحاب" – الأخير يعني الإدمان؛ ولكن الأول لا يعني ذلك. بينما مضادات الاكتئاب ليست موادًا مدمنة (فهي لا تثير الرغبة، على سبيل المثال)، قد لا تكون الفروق التصنيفية والدلالية ذات اهمية بالنسبة لتجربة المريض. يمكن شرح أعراض الانسحاب في سياق "ارتداد المستقبلات"[3] – على سبيل المثال، قد تكون مضادات الاكتئاب التي تحتوي على آثار جانبية مضادة للكولين قوية مرتبطة بالإسهال عند التوقف عن استخدامها.

العلامات والأعراض

قد تكون أعراض سحب مضادات الاكتئاب جديدة تمامًا أو مشابهة لبعض الأعراض الأصلية للمرض الذي تم اعطاء الدواء له في الأساس. يمكن تمييز أعراض الانسحاب عن إعادة التفاقم أو عودة الاضطراب الأساسي بسرعتها الزائدة (أيام، بدلا من أسابيع، أو خلال 3–5 أنصاف عمر الدواء[4])، والاستجابة السريعة لإعادة تقديم مضادات الاكتئاب (عمومًا خلال ساعات، على الأقل خلال أيام)، ووجود أعراض جسدية ونفسية متميزة عن الاضطراب الأصلي (مثل صعقات دماغ، الدوار، الغثيان). 1يتم تلخيص مجموعة واسعة من الأعراض المبلغ عنها مع مضادات الاكتئاب المثبطة لاعادة امتصاص السيروتونين والعقاقير ذات الصلة (مثل مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرنالين) في الشكل 3.3. يتم تلخيص الأعراض المبلغ عنها مع مضادات الاكتئاب الأخرى في الجدول 3.8



الشكل 3.3 أعراض الانسحاب الشائعة

ALGRAWANY

الجدول 3.8 العوامل المؤثرة في حدوث وشدة أعراض سحب مضادات الاكتئاب

العوامل الدوائية – الصيدلانيات – نصف عمر الدواء – الفعالية الدوائية – تفاعلات المستقبلات العوامل العلاجية – مدة العلاج – الجرعة – طريقة التخفيف العوامل الخاصة بالمريض – الخبرة السابقة وتأثيرات التوقع	■ نصف عمر الدواء – يرتبط بشدة وبداية الأعراض. تكون الأعراض عادةً أكثر شدة مع الأدوية ذات النصف عمر القصير (مثل فينلافاكسين، باروكستين) ■ عوامل صيدلانية أخرى: صيدلانيات غير خطية. ■ تفاعلات المستقبلات: قد تؤدي الافتقارية الأعلى لمستقبل امتصاص السيروتونين إلى زيادة خطر حدوث أعراض سحب.

الحدوث والشدة

تحدث أعراض إيقاف مضادات الاكتئاب في العديد من المرضى: تتراوح معدلات الانتشار من 27٪ إلى 86٪ في 14 دراسة فحصت انسحاب مضادات الاكتئاب، مع متوسط مرجح يبلغ 56٪.5 على الرغم من تباين معدلات الانتشار المبلغ عنها بين الدراسات المختلفة التي تختلف في الأدوية والمنهجيات (من 9٪ إلى 77٪ للفلوكستين، ومن 42٪ إلى 100٪ مع الباروكستين[5])، يُعتبر وجود أعراض بشكل ما مع جميع مضادات الاكتئاب، باستثناء ربما الأجوميلاتين[4].

مدة العلاج

يتعلق بدء وشدة الأعراض بعمر النصف لمضادات الاكتئاب. المضادات الاكتئابية ذات عمر النصف القصير مثل الباروكستين وفينلافاكسين تسبب أعراضًا خلال يوم أو يومين، بينما يمكن تأخير أعراض الفلوكستين بمدة 2–6 أسابيع.[1] يمكن أن تختلف الأعراض في المدة والشكل والشدة وتحدث في أي تركيبة. بينما يمكن أن تكون خفيفة وتقتصر على نفسها، هناك تباين كبير بين الأفراد، وبالنسبة لبعض الأعراض يمكن أن تستمر لفترة أطول بكثير مما تم الإبلاغ عنه سابقًا.[6] يعتقد أن انطباع شدة الأعراض يزداد سوءًا بسبب عدم وجود تحذيرات مسبقة.بعض الأعراض أكثر احتمالًا مع الأدوية الفردية (انظر الجدول 3.9). يمكن قياس الأعراض باستخدام مقياس ظهور علامات وأعراض الانقطاع (DESS)[7]

جدول 9.3 Symptoms reported with other (non-SSRI) antidepressants

نوع مضاد الاكتئاب	الأعراض
أجوميلاتين	يبدو أنه مرتبط بمخاطر منخفضة جدًا، إن وجدت، لأعراض الانسحاب.[4]
بوبروبيون	نادرة، ولكن تقارير حالات وصفت القلق، الصداع، الأرق، الاضطرابات العصبية، التهيج، وآلام العضلات[8–9]؛ تقرير حالة واحدة عن انتشار سريع للحركة.[10]
مثبطات مونوامين أكسيداز (MAOIs)*	شائعة: الاضطراب، التهيج، عدم الاتزان، اضطرابات الحركة، الأرق، النعاس، الأحلام الواضحة، الإعاقة الإدراكية، بطء الكلام، الكلام المضغوط؛ بين الحين والآخر: هلوسات، أوهام منفية.RIMAs: تم الإبلاغ عن أعراض شبيهة بأعراض الإنفلونزا مع موكلوبيميد[11]
مثل ميرتازابيNaSSAs(ن)	الهلع، القلق، الاضطراب، التهيج، الهيبومانيا(الهوس)، الأرق، الدوار، الخدر، الغثيان، القيء[10]

منظمات السيروتونين (فورتيوكستين، فيلازودون)	لم يُبلَغ عن أي أعراض[10] ، على الرغم من أن هذه المضادات للاكتئاب الحديثة نسبيًا لديها تجربة سريرية أقل.مشاركة إجراءات دوائية مع مضادات الاكتئاب الأخرى (SSRIs) وبالتالي لا يمكن استبعاد احتمال حدوث أعراض الانسحاب[10]
TCAs	الإجهاد الجسدي العام والاضطرابات المعوية، اضطرابات النوم تتميز بالأرق الأولي والوسطي أو الأحلام المفرطة والمخيفة، الاضطراب أو باركنسونية، الهيبومانيا أو الهوس، اضطرابات بالنظم القلبية[10]
ترازودون	الاضطراب ثنائي القطب، القلق، النوم غير المستقر، الكوابيس، فصام الشخصية، التخدر، الصداع[10]

قد تكون الترانيلسيبرومين لها خصائص تشبه الأمفيتامين عند الجرعات العالية12 وبالتالي قد تكون مرتبطة بـ "متلازمة الانسحاب" الحقيقية. قد يحدث الهذيان.13

الأهمية السريرية[14-15]

قد يتم تشخيص أعراض رد فعل الانسحاب على أنها عودة للمرض أو ظهور مرض جسدي[16] جديد، مما يؤدي إلى إجراء تحقيقات غير ضرورية أو إعادة تقديم العلاج بمضادات الاكتئاب. قد تكون الأعراض شديدة بما يكفي للتداخل مع الحياة اليومية، وقد يعتقد الذين يعانون من أعراض الانسحاب (ربما بشكل مناسب) أن مضادات الاكتئاب "إدمانية" ولا يرغبون في قبول العلاج. هناك أيضًا أدلة على ظهور أفكار انتحارية عند التوقف عن استخدام باروكستين.[17]

من هم الأشخاص الأكثر عرضة للخطر؟[10-14-16-18]

على الرغم من أن أي شخص قد يعاني من أعراض انسحاب، إلا أن الخطر يزداد في حال وصف الأدوية ذات نصف العمر القصير [7](مثل باروكستين، فينلافاكسين)، خاصة إذا لم يتناولوها بانتظام. ويتخطى ثلثي المرضى الذين وصف لهم مضادات الاكتئاب بعض الجرعات من وقت لآخر، [19] ويتوقف كثير من المرضى عن تناول مضادات الاكتئاب فجأة.[20]كما يزداد الخطر لدى الذين تناولوا مضادات الاكتئاب لمدة 8 أسابيع أو أكثر[21]، والذين يتناولون مضادات الاكتئاب بجرعات أعلى، والذين ظهرت عليهم أعراض القلق في بداية علاج مضادات الاكتئاب (خاصة مع مثبطات امتصاص السيروتونين)، والذين يتلقون أدوية أخرى تؤثر على الجهاز العصبي المركزي (مثل مضادات ارتفاع ضغط الدم، ومضادات الهيستامين، ومضادات الذهان)، والأطفال والمراهقين، [7]والأشخاص الأصغر سنًا[22]، والذين تعرضوا لأعراض الانسحاب من قبل. تُعَتَبر أَعراض اِنْسحَاب مُضاداتِ الْإِكْتئآب شائِعة لَدى الأطفالِ الرضعِ المولَدينَ مِن نِسَاء يَتناوَلن مضاداتِ الْاكتئاب.

كيفية تجنب الأعراض المتعلقة بانسحاب مضادات الاكتئاب؟[14-16-18]

بشكل عام، يجب أن يتم إيقاف علاج مضادات الاكتئاب تدريجياً.[6] يُحيل القراء إلى القسم المتعلق بـ "إيقاف مضادات الاكتئاب" في هذا الفصل للحصول على نصائح حول مضادات الاكتئاب الخاصة. كلما كانت فترة عمر النصف للدواء أقصر، كلما كان من الأهمية اتباع هذه القاعدة. قد تحتاج نهاية التخفيف إلى أن تكون أبطأ، حيث قد لا تظهر الأعراض

حتى يكون انخفاض الجرعة اليومية الإجمالية لمضادات الاكتئاب (بنسبة) كبيرة. قد يحتاج المرضى الذين يتلقون مثبطات أكسيداز المونوأمين (MAOIs) إلى تخفيف التدريجي على مدى فترة أطول. قد يكون من الصعب خاصة إيقاف

ALGRAWANY

ترانيلسيبرومين.[13] قد يحتاج المرضى ذوي المخاطر (انظر أعلاه) إلى تخفيف تدريجي بشكل أبطأ. ربما يمكن إيقاف أجوميلاتين فجأة دون إثارة أعراض الانسحاب، ولكن يجب سحبه ببطء كمسألة مبدئية – يجب سحب جميع الأدوية النفسية ببطء حيثما كان ذلك ممكنًا. يعاني العديد من الأشخاص من الأعراض على الرغم من التخفيف التدريجي وحتى إذا كانوا قد تلقوا تعليمًا كافيًا بشأن أعراض الانسحاب.[7–17] قد يكون ذلك لأن التخفيف التكهني لم يُستخدم (انظر القسم المتعلق بـ "إيقاف مضادات الاكتئاب" في هذا الفصل).

كيفية العلاج؟[14-16-23]

هناك بعض الدراسات النظامية في هذا المجال. العلاج يعتمد على المنطق. إذا كانت الأعراض خفيفة، يجب تطمين المريض بأن هذه الأعراض شائعة بعد التوقف عن تناول مضادات الاكتئاب وستزول في غضون أيام أو أسابيع. إذا كانت الأعراض شديدة، يجب إعادة تقديم مضاد الاكتئاب الأصلي (أو غيره من نفس الفئة مع نصف عمر أطول) وتخفيف الجرعة تدريجياً مع مراقبة الأعراض[6]. هناك بعض الأدلة تدعم استخدام أدوية مضادات الكولين في انسحاب الأدوية من فئة الترايسيكليك[24] والفلوكسيتين للأعراض المرتبطة بوقف باروكسيتين[25]، سيرترالين[25]، كلوميبرامين[26] أو فينلافاكسين[27] – يبدو أن الفلوكسيتين، الذي يمتلك نصف عمر بلازمي أطول، مرتبط بحدوث أعراض التوقف بشكل أقل من الأدوية المماثلة الأخرى.[7]تم اقتراح استخدام فئات بديلة من الأدوية (مثل الاستخدام المؤقت لمدة قصيرة من مشتقات البنزوديازبين) لعلاج القلق والأرق.

النقاط الرئيسية التي يجب على المرضى معرفتها

- مضادات الاكتئاب ليست إدمانية وفقًا للتعريف الطبي للكلمة. (كان سبب رفض المرضى الأكثر شيوعًا لمضادات الاكتئاب هو الإدمان،[29] ووجد استطلاع رأي لـ 1,946 شخصًا في جميع أنحاء المملكة المتحدة أُجري في عام 1997 أن 74% منهم يرون أن مضادات الاكتئاب إدمانية.[30]) علمًا، ومع ذلك، أن التفرقات الدلالية والتصنيفية بين الإدمان وأعراض التوقف المرئية مع مضادات الاكتئاب قد تكون غير مهمة للمرضى.
- يجب إبلاغ المرضى بأنه قد يواجهون أعراض انسحاب (وأكثر الأعراض المحتملة المرتبطة بالدواء الذي يتناولونه) عند توقفهم عن تناول مضادات الاكتئاب.
- لا يجب عمومًا التوقف فجأة عن استخدام مضادات الاكتئاب: فإن أعراض الانسحاب أكثر احتمالًا والانتكاس أكثر شيوعًا.[31]
- يمكن حدوث أعراض التوقف بعد تخطي جرعات مفقودة أو متأخرة إذا كان لدى المضاد للاكتئاب المصروف نصف عمر قصير.عدد قليل جدًا من المرضى يعانون من أعراض الانقطاع قبل الجرعة التي تجبرهم على تناول مضادات الاكتئاب في وقت أبكر كل يوم.

References

1. Horowitz MA, et al. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. Lancet Psychiatry 2019; 6:538–546.
2. Massabki I, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor 'discontinuation syndrome' or withdrawal. Br J Psychiatry 2020; 6:1–4.
3. Zabegalov KN, et al. Understanding antidepressant discontinuation syndrome (ADS) through preclinical experimental models. Eur J
4. Henssler J, et al. Antidepressant withdrawal and rebound phenomena. Dtsch Arztebl Int 2019; 116:355–361.
5. Davies J, et al. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-
6. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. 2009 (Last updated: December 2013); https://www.nice.org.uk/Guidance/cg90.
7. Fava GA, et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. Psychother Psychosom 2015; 84:72–81.
8. Berigan TR. Bupropion-associated withdrawal symptoms revisited: a case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2002; 4:78.
9. Berigan TR, et al. Bupropion-associated withdrawal symptoms: a case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 1999; 1:50–51.
10. Cosci F, et al. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications. Psychother Psychosom
11. Curtin F, et al. Moclobemide discontinuation syndrome predominantly presenting with influenza-like symptoms. J Psychopharmacology
12. Ricken R, et al. Tranylcypromine in mind (Part II): review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27:714–731.
13. Gahr M, et al. Withdrawal and discontinuation phenomena associated with tranylcypromine: a systematic review. Pharmacopsychiatry –129.
14. Lejoyeux M, et al. Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention and management. CNS Drugs–292.
15. Haddad PM, et al. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Adv Psychiatric Treatment 2007; 13:447–457.
16. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. Drug Saf 2001; 24:183–197.
17. Tint A, et al. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. J
18. Ogle NR, et al. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. J Pharm Pract 2013; 26:389–396.
19. Meijer WE, et al. Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 2001;
20. van Geffen EC, et al. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61:303–307.
21. Kramer JC, et al. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. Am J Psychiatry 1961; 118:549–550.
22. Read J. How common and severe are six withdrawal effects from, and addiction to, antidepressants? The experiences of a large international sample of patients. Addict Behav 2020; 102:106–157.
23. Wilson E, et al. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol 2015; 5:357–368.
24. Dilsaver SC, et al. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. Am J Psychiatry 1983; 140:249–251.
25. Benazzi F. Re: selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: putative mechanisms and prevention strategies.
26. Benazzi F. Fluoxetine for clomipramine withdrawal symptoms. Am J Psychiatry 1999; 156:661–662.
27. Giakas WJ, et al. Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. Psychiatric Annals 1997; 27:85–93
28. Fava GA, et al. Understanding and managing withdrawal syndromes after discontinuation of antidepressant drugs. J Clin Psychiatry 2019; 80.
29. Gibson K, et al. Patient-centered perspectives on antidepressant use. Int J Mental Health 2014; 43:81–99.
30. Paykel ES, et al. Changes in public attitudes to depression during the Defeat Depression Campaign. Br J Psychiatry 1998; 173:519–522.
31. Baldessarini RJ, et al. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Ps;

إيقاف مضادات الاكتئاب

تقريباً يعاني نصف المرضى من أعراض الانسحاب عند تقليل أو توقيف استخدام مضادات الاكتئاب[1]. بالنسبة لبعض هؤلاء المرضى، قد تكون الأعراض شديدة (ربما تصل إلى نصف الحالات)[1] وقد تستمر لفترة طويلة (لعدة أشهر أو سنوات)[1,2]. أما بالنسبة للآخرين، فقد تكون الأعراض خفيفة ومحددة لذاتها. وقد حدد بعضهم فئة منفصلة من أعراض الانسحاب، تعرف باسم متلازمة الانسحاب ما بعد الحادة (PAWS)، والتي يمكن أن تستمر لسنوات وتنطوي على عدد لا يحصى من الأعراض المنهكة في بعض الأحيان، ولكن الفيزيولوجيا النسيجية لهذه الحالة غير مفهومة تماما[3]

هناك عدد من السمات لاستخدام مضادات الاكتئاب التي تؤثر على احتمالية حدوث آثار الانسحاب. فالمرضى الذين استخدموا مضادات الاكتئاب لفترات أطول وجرعات أعلى أكثر عرضة لتأثيرات الانسحاب[4,5]. ومضادات الاكتئاب ذات فترات نصف حياة قصيرة وتأثيرات مشتقة من الكولين أو النورأدرينالين ترتبط عادة بآثار انسحاب أشد – فينلافاكسين، ودولوكستين، وباروكسيتين هي الأكثر ارتباطًا بها[6,7]. المرضى الذين يتوقفون فجأة أو بسرعة يعانون من آثار انسحاب أكثر[8–10]. ومن المرجح أن تكون هناك مجموعة من الاختلافات الفيزيولوجية (والنفسية) الفردية، والتي لم يتم فهمها بعد، والتي تحدد أيضًا شدة الانسحاب[11].

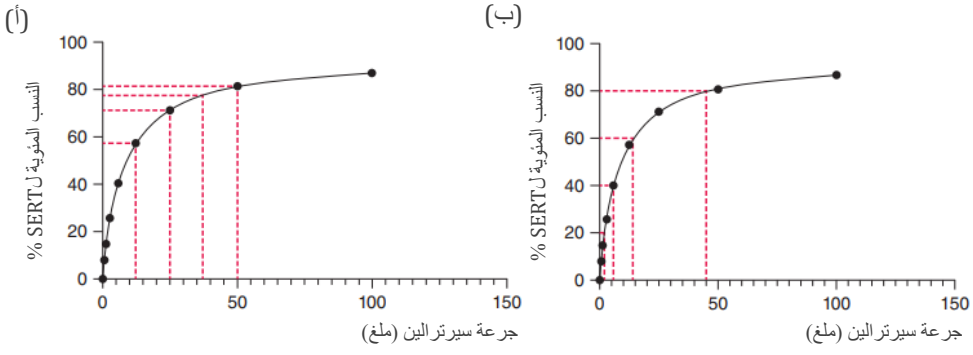
الأساس النظري للتدريج

هناك بعض الأدلة تشير إلى أن التخفيف ببطء يمكن أن يقلل من احتمالية حدوث أعراض الانسحاب غير المحتملة، من خلال توزيع الأعراض على مدى فترة زمنية أطول[9,10,12]. تظهر الدراسات العشوائية أن التدريج لمدة تصل إلى 14 يومًا لم[13] يظهر تحسنًا أو تحسنًا طفيفًا[14] في شدة أعراض الانسحاب مقارنة بالتوقف المفاجئ[15]. وقد استنتج عمومًا من هذه الدراسات أنه يتطلب أنظمة تخفيف أطول[16,17]. يبدو أن التخفيف على مدى أشهر[9,10,12] يقلل من خطر حدوث أعراض الانسحاب، ولكن بعض المرضى يستغرقون سنوات. تشير التجربة السريرية إلى أن معظم المرضى يستغرقون بين 3 أشهر وسنتين للانسحاب بطريقة مقبولة من علاج مضادات الاكتئاب طويل الأمد.

على الرغم من أن الاقتصار على كميات خطية (على سبيل المثال 50 ملغ، 37.5 ملغ، 25 ملغ، 12.5 ملغ، 0 للسيرترالين) يبدو معقولاً بشكل حدسي (وعملي، من خلال تقسيم الأقراص)، إلا أنه بسبب العلاقة الطردية بين جرعة المضاد للاكتئاب وتأثيره على مستقبلاته الرئيسية، مثل مستقبل السيروتونين (SERT)، (بموجب قانون التفاعل الجماعي)[18] فإن هذا من المحتمل أن يؤدي إلى زيادة تدريجية في أعراض الانسحاب الشديدة (الشكل a3.4)[11]. يتماشى هذا مع تقارير المرضى التي تشير إلى أن الاقتصار على جرعات صغيرة هو الجانب الأصعب في العملية.

من المنطقي تقليل الدواء بطريقة تنتج كمية "متساوية" من الانخفاض في التأثير على مستقبلات الهدف: وهذا ينطوي على تقليل الجرعات بشكل طردي (الشكل 3.4ب). ويمكن تقريب هذا بشكل أسهل عن طريق الانخفاض التناسبي للجرعة – على سبيل المثال، الحد من 10% إلى 20% من الجرعة الأخيرة كل 2–4 أسابيع (الجدول 3.10). وستحتاج الجرعة النهائية قبل التوقف تمامًا أن تكون صغيرة جدًا (<1 ملغ) لمنع الانخفاض إلى الصفر من كونه أكبر من الانخفاضات التي تم تحملها سابقًا. ويدعم ذلك الأدلة التي تشير إلى أن تخفيف الجرعات إلى مستويات أقل بكثير من الجرعات العلاجية الشائعة (مثل 0.5 ملغ للسيرترالين) يزيد من فرص قدرة الأشخاص على التوقف عن استخدام مضادات الاكتئاب[12,19]، والبقاء بدونها[20].

ALGRAWANY



الشكل 3.4 (أ) يُظهر أن التخفيضات الخطية في الجرعة تسبب تقليلات كبيرة متزايدة في التأثير على مستقبلات الجزيئات المستهدفة، وربما تكون مرتبطة بمزيد من آثار الانسحاب. (ب) التخفيضات المتساوية في التأثير على مستقبلات الهدف تتطلب تقليلات جرعات طردية. وستحتاج الجرعة النهائية قبل التوقف إلى أن تكون صغيرة جدًا.

التطبيق العملي لتخفيض الجرعة

ما قبل التخفيض

يجب إبلاغ جميع المرضى بمخاطر ظهور أعراض الانسحاب عند التوقف عن استخدام أي مضاد للاكتئاب. يرتبط بعض مضادات الاكتئاب، مثل الباروكسيتين والفينلافاكسين، بشكل أكثر شيوعًا بظهور أعراض الانسحاب الشديدة.

ينبغي تحذير المرضى من عدم التوقف عن استخدام مضادات الاكتئاب فجأة، لأن هذه الطريقة يُعتقد أنها الأكثر احتمالًا لحدوث أعراض انسحاب شديدة ومستمرة لفترة طويلة، وزيادة خطر الانتكاس.

على الرغم من أن التوقف عن استخدام مضادات الاكتئاب يمكن أن يسبب بعض الأعراض غير المرغوب فيها، ينبغي إبلاغ المرضى أنه إذا تم تقليص الجرعات تدريجياً وبعناية، يمكن الحفاظ على أعراض الانسحاب على مستويات مقبولة.

قد يكون من الضروري تقديم التأكيد للمرضى، نظرًا لأن بعضهم قد واجه تجارب سلبية في التخفيف السريع في الماضي.

يصعب تحديد الفترة المطلوبة بالضبط للفرد للتخفيف من استخدام الأدوية المضادة للاكتئاب، ولكن معظم المرضى ذوو الاستمرارية الطويلة يستغرقون حوالي 3 أشهر وبعضهم يصل إلى سنتين. قد يساعد هذا في تحديد التوقعات.

يجب استكشاف تجربة المريض في الماضي في التوقف عن استخدام المضادات للاكتئاب، حيث يمكن أن تكون مفيدة في التنبؤ بالأعراض التي قد تظهر مرة أخرى عند التخفيف. يجب مراعاة التفكير الدقيق في المحاولات السابقة للتوقف، حيث يمكن اكتشاف أعراض الانسحاب التي تم تشخيصها بشكل غير صحيح على أنها انتكاسة.

غالبًا ما يحتاج المرضى إلى بعض التحضير للتخفيف من استخدام المضادات للاكتئاب. قد يشمل ذلك ترتيبات لتخفيف الأعباء في العمل أو الأعمال الأسرية أو التركيز المكثف على المهارات غير الدوائية للتعامل مع الضغوط (لقد وجد المرضى مجموعة متنوعة واسعة من الأساليب مفيدة بما في ذلك القبول، وتمارين التنفس، وممارسة الرياضة، والهوايات، وتسجيل اليوميات، والتفكير الواقعي)[21,22]. يوجد أدلة تشير إلى أن العلاج الإدراكي السلوكي القائم على الوعي يساعد في عملية التوقف عن استخدام مضادات الاكتئاب[23].

ينبغي على الأطباء والمرضى أن يكونوا على علم بأن المرضى قد يعانون من أعراض نفسية وجسدية سلبية أثناء فترة الانسحاب التي لا تشير بالضرورة إلى ضرورة استخدام الجرعة الكاملة من الدواء (لكن قد تشير إلى ضرورة بطء معدل التقليص). ويمكن أن يساعد التعرف على المريض والطبيب على مجموعة واسعة من أعراض الانسحاب (الشكل 3.4) في التخفيف من القلق غير الضروري عند ظهور الأعراض. قد يحتاج المرضى إلى دعم أكبر خلال العملية، سواء كان ذلك من طرف محترف أو غيره[22].

التطبيق العملي لتخفيض الجرعة

يمكن تصنيف المرضى بشكل عام إلى مجموعات خطر:

بالنسبة للمرضى ذوي الخطر المنخفض (<6 أشهر من الاستخدام، مضاد اكتئابي ذو نصف عمر طويل، لا تجربة سابقة لأعراض الانسحاب الكبيرة)، يمكن تقليل الجرعة (25%).

بالنسبة للمرضى ذوي الخطر العالي (<6 أشهر من الاستخدام، مضاد اكتئابي ذو نصف عمر قصير، تاريخ سابق لأعراض الانسحاب)، يجب أن يُوصى بتقليل الجرعة بنسبة 5–10%.

يجب مراقبة أعراض الانسحاب لمدة 2–4 أسابيع لجميع المرضى، أو حتى يتم حل الأعراض. يمكن أن تكون عملية المراقبة عبارة عن قياسات بسيطة للأعراض يوميًا (على سلم من 10) أو باستخدام قياسات موحدة مثل DESS 424.

يجب ضبط المزيد من التخفيضات استنادًا إلى قابلية تحمل هذه التجربة. إذا كان التخفيض الأول قابلاً للتحمل ولم تظهر أعراض الانسحاب أو حلت بنهاية فترة المراقبة، يجب استمرار تقليل الجرعة بنفس النسبة (يرجى ملاحظة أن هذا يتم حسابه بناءً على آخر جرعة استخدمت) وبنفس السرعة. انظر أنماط الجرعات العينية في الجدول 3.10. إذا كانت الأعراض غير قابلة للتحمل، فإن التخفيض يجب أن يتم بمعدل أبطأ. إذا كانت الأعراض شديدة، قد يتطلب ذلك استعادة الجرعة السابقة، وفترة استقرار، ثم جدول زمني لتخفيض أكثر حذرًا.

حل المشاكل

إذا أصبحت أعراض الانسحاب غير قابلة للتحمل في أي وقت مضى، فإما أن يتم الاحتفاظ بالجرعة الحالية لفترة أطول للسماح للأعراض بالتحسن، أو إذا كانت الأعراض مزعجة للغاية، فزيادة الجرعة إلى آخر جرعة كانت فيها الأعراض قابلة للتحمل، والبقاء هناك حتى يتم حل الأعراض. بعد التثبيت، سيحتاج التخفيض إلى أن يكون أكثر تدريجًا، مع تقليل الجرعات بمقدار أصغر و/أو فترات أطول بين التخفيضات. يجد بعض المرضى أنهم لا يستطيعون تخفيض الجرعة بأكثر من 5% من آخر جرعة خلال الشهر.

من المهم أن نتذكر أنه إذا كان المريض يعاني من أعراض الانسحاب المزعجة، فإن ذلك لا يعني أنه لا يمكنه التوقف عن تناول مضادات الاكتئاب، ولكنه يحتاج إلى التقليل ببطء أكبر، مع تخفيض أصغر من التخفيضات التي كانوا يقومون بها.

نظرًا لنصف العمر الطويل للفلوكستين، قد تتأخر أعراض الانسحاب لأسابيع، لذا يجب إيلاء اهتمام كبير لهذا الأمر. نظرًا لانتشار فترة الانسحاب على فترة زمنية أطول، قد يكون تقليل الفلوكستين بمقدار أكبر مقبولًا نسبيًا.[11] يمكن أيضًا تقليل جرعة الفلوكستين عن طريق تقليل تكرار الجرعات (على سبيل المثال، 20 ملغ في اليوم لمدة 6 أيام في الأسبوع، ثم 20 ملغ في اليوم لمدة 5 أيام في الأسبوع، وهكذا).

للأسف، لا تسمح التركيبات الحالية لأقراص مضادات الاكتئاب بأن تكون نظم الجرعات العينية معلومة دوائيًا، وبالتالي سيحتاج المرضى إلى تركيبات سائلة من مضادات الاكتئاب (أو الوصول إلى شرائط التقليل الهولندية).[19] بالنسبة لتلك المضادات التي لا تأتي في تركيبات سائلة، سيتعين تحضير السائل أو يمكن تحويل المرضى إلى أدوية ذات تركيبات سائلة. يقوم العديد من المرضى بتقسيم أجزاء من الأقراص ووزنها أو إعداد محاليلهم الخاصة من الأقراص المطحونة، لكن لا يمكن التوصية بهذا النهج.

قد تحتاج الجرعات النهائية قبل التوقف تمامًا عن تناول الدواء إلى أن تكون صغيرة جدًا لتجنب تخفيض أكبر في التأثير على أنظمة الإرسال. بالنسبة للعديد من الأدوية، قد تحتاج الجرعة النهائية إلى أن تكون أقل بكثير من 1 ملغ. على سبيل المثال، بالنسبة للمريض الذي يخفض جرعة السيرترالين بنسبة 10% شهريًا، ستحتاج الجرعة النهائية إلى أن تكون 0.1 ملغ لإحداث نفس التخفيض في التأثير على تثبيط ناقل السيروتونين كالتخفيضات السابقة[11].

ALGRAWANY

صندوق 3.1: دليل مبسط لتخفيض جرعات السيرترالين وفقًا لنمط التناقص الأسي. يتراوح مدى التخفيضات المقدمة ما بين حوالي 10-20% من جرعة الدواء في كل خطوة. قد يحتاج بعض المرضى إلى تخفيضات أصغر، وقد يتحمل البعض الآخر تخفيضات أكبر بسرعة أكبر.

- قلل الجرعة بمقدار 12.5-25 ملغ كل 2-4 أسابيع حتى الوصول إلى 50 ملغ يوميًا
- قلل بمقدار 2-5 ملغ كل 2-4 أسابيع حتى الوصول إلى 15 ملغ يوميًا، ثم
- قلل بمقدار 1-2 ملغ كل 2-4 أسابيع حتى الوصول إلى 9 ملغ يوميًا، ثم
- قلل بمقدار 0.4-1 ملغ كل 2-4 أسابيع حتى الوصول إلى 4 ملغ يوميًا، ثم
- قلل بمقدار 0.2-0.4 ملغ كل 2-4 أسابيع حتى الوصول إلى 2 ملغ يوميًا، ثم
- قلل بمقدار 0.1-0.25 ملغ كل 2-4 أسابيع حتى التوقف تمامًا.
- عادةً، يستغرق هذا العملية بين 3 أشهر و سنتين ولكن في بعض الأشخاص قد تحتاج فترات أطول.

جدول 3.10 جدول توضيحي لجدولة تقليل جرعات السيرترالين بنسبة 20% (بناءً على الجرعة الأخيرة في كل فترة.

الفترة	الجرعة(ملغ)	الفترة	الجرعة(ملغ)	الفترة	الجرعة(ملغ)
1	200	12	17	23	1.5
2	160	13	14	24	1.2
3	128	14	11	25	0.9
4	102	15	9	26	0.75
5	82	16	7	27	0.6
6	66	17	5.5	28	0.5
7	52	18	4.5	29	0.4
8	42	19	3.6	30	0.3
9	34	20	2.9	31	0.25
10	27	21	2.3	32	0
11	21	22	1.8		

كثير من المرضى يقومون بتقليل الجرعة بعدد خطوات أكبر من هذا – بنسبة 5–10% فقط من الجرعة الأخيرة كل شهر .
قد تكون فترة 2–4 أسابيع مقبولة؛ بينما قد يحتاج البعض إلى وقت أطول. التقليل من 0.25 ملغ إلى 0 ملغ سيكون معادلاً لحجم التخفيضات السابقة (حيث أن تقليلات النسبة 20% تعادل تقريباً 3 نقاط في المئة من تثبيط ناقل السيروتونين).

References

1. Davies J, et al. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidencebased? Addict Behav 2019; 97:111–121.
2. Stockmann T, et al. SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum. Int J Risk Saf Med 2018; 29:175–180.
3. Cosci F, et al. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications. Psychother Psychosom 2020; 89:283–306.
4. Weller I, et al. Report of the CSM expert working group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. 2005; https://www.neuroscience.ox.ac.uk/publications/474047.
5. Read J, et al. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort: emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects. Current Drug Safety 2018; 13:176–186.
6. Taylor D, et al. Antidepressant withdrawal symptoms-telephone calls to a national medication helpline. J Affect Disord 2006; 95:129–133.
7. Henssler J, et al. Antidepressant withdrawal and rebound phenomena. Dtsch Arztebl Int 2019; 116:355–361.
8. Himei A, et al. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. CNS Drugs 2006; 20:665–672.
9. Murata Y, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. J Clin Psychopharmacol 2010; 30:11–17.
10. van Geffen EC, et al. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61:303–307.
11. Horowitz MA, et al. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. Lancet Psychiatry 2019; 6:538–546.
12. Groot PC, et al. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. Psychosis 2018; 10:142–145.
13. Tint A, et al. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. J Psychopharmacology 2008; 22:330–332.
14. Baldwin DS, et al. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2006; 21:159–169.
15. Montgomery SA, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19:271–280.
16. Haddad PM, et al. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Adv Psychiatric Treatment 2007; 13:447–457.
17. Phelps J. Tapering antidepressants: is 3 months slow enough? Med Hypotheses 2011; 77:1006–1008.
18. Holford N. Pharmacodynamic principles and the time course of delayed and cumulative drug effects. Trans Clin Pharmacology 2018; 26:56–59.
19. Groot PC, et al. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. Ther Adv Psychopharmacol 2020; 10:2045125320932452.
20. Groot PC, et al. Outcome of antidepressant drug discontinuation with taperingstrips after 1–5 years. Ther Adv Psychopharmacol 2020; 10:2045125320954609.
21. Inner Compass Initiative Inc. The withdrawal project. 2019; https://withdrawal.theinnercompass.org.
22. Guy A, et al. Guidance for psychological therapists: enabling conversations with clients taking or withdrawing from prescribed psychiatric drugs. London: APPG for Prescribed Drug Dependence; 2019.
23. Maund E, et al. Managing antidepressant discontinuation: a systematic review. Ann Fam Med 2019; 17:52–60.
24. Rosenbaum JF, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. Biol Psychiatry 1998; 44:77–87.

ALGRAWANY

العلاج بالصدمات الكهربائية (ECT) والعقاقير النفسية

غالبًا ما يتم استمرار استخدام العقاقير النفسية أثناء العلاج بالصدمات الكهربائية، وبعض العناصر(لا سيما مضادات الاكتئاب1.2) تعزز من فعاليته.

يوضح الجدول 3.11 تأثير العقاقير النفسية المختلفة على مدة النوبة أثناء العلاج بالصدمات الكهربائية. يجب ملاحظة أن هناك قليل من الدراسات المجهولة جيدًا في هذا المجال، لذلك ينبغي النظر في التوصيات بعين الاعتبار.

كما يجب أن تكون على بينة من أن اختيار عامل التخدير يؤثر بشكل كبير على مدة النوبة[3–8]، بالإضافة إلى شدة الارتباك بعد النوبة وفعالية العلاج بالصدمات الكهربائية[9,10]. استخدام الكيتامين كعامل تخدير في النهاية لا يحسن من النتائج مع العلاج بالصدمات الكهربائية[11,12] ، ولكن قد يوفر فوائد قصيرة الأمد في تحسين الأعراض الاكتئابية في المراحل الأولى من العلاج بالصدمات الكهربائية[13]. بالإضافة إلى الدواء المتزامن، هناك العديد من العوامل التي تؤثر على عتبة النوبة ومدتها[14].

جدول 3.11 تأثير العقاقير النفسية على مدة النوبة في العلاج بالصدمات الكهربائية(ECT)

العقار	التأثير على مدة النوبة في العلاج بالصدمات الكهربائية(ECT)	تعليقات
Benzodiazepines	تقليل أدلة متباينة والمعاني السريرية غير واضحة أعلى النموذج	قد يرفع كل منها عتبة النوبة وبالتالي يجب تجنبها قدر الإمكان. العديد منها طويلة المفعول وقد يتعين إيقافها قبل أيام من العلاج الكهربائي التشويشي (ECT) .قد تعقد البنزوديازيبينات أيضًا التخدير وقد تقلل من فعالية العلاج بالصدمات الكهربائية. إذا كان الهدوء مطلوبًا، فضع في اعتبارك الهيدروكسيزين. إذا كان استخدام البنزوديازيبينات طويل الأمد وضروريًا للغاية، فاستمر في استخدامها واستخدم محفزًا أعلى، ثنائي القطب.
SSRIs [2,20–23]	تأثير ضئيل؛ زيادة صغيرة ممكنة	يُعتبر استخدامها عمومًا آمنًا خلال العلاج بالصدمات الكهربائية .(ECT)يجب الحذر من التفاعلات الحركية الدوائية االمعقدة مع عوامل التخدير. هناك تقارير حالات منفصلة عن متلازمة السيروتونين مع الفلوكستين والباروكستين مع العلاج بالصدمات الكهربائية.
Venlafaxine[26]	تأثير ضئيل عند الجرعات القياسية	البيانات المحدودة تشير إلى عدم وجود تأثير على مدة النوبة ولكن هناك إمكانية لزيادة خطر توقف انقباض القلب مع الجرعات التي تزيد عن 300 ملغ/يوم. ومن الواضح أنه يمكن أن يكون له تأثير مثير للصرع بجرعات أعلى. يُنصح بإجراء تخطيط كهربية للقلب.
Mirtazapine[2,28]	تأثير ضئيل – زيادة طفيفة	يبدو أنه آمن في العلاج بالصدمات الكهربائية(ECT)و، مثل غيره من مضادات الاكتئاب، قد يعزز فعالية الـ ECT. قد يقلل من الغثيان والصداع بعد الـ.ECT
Duloxetine[29,30]	غير معروف	تقرير حالة واحد يشير إلى أن دولوكسيتين (Duloxetine) لا يعقد العلاج بالصدمات الكهربائية .(ECT)وتربط تقارير أخرى استخدامه بتسارع في نبضات البطين.
TCAs[2,21,31]	ربما تزيد	هناك بيانات قليلة ذات صلة بالعلاج بالصدمات الكهربائية (ECT)، ولكن العديد من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCAs) تقلل من عتبة النوبة. ومرتبطة مع الاضطرابات النظمية بعد الـ ECT وينبغي تجنبها في المرضى المسنين وذوي الأمراض القلبية. في حالات أخرى، فمن الأفضل الاستمرار في العلاج باستخدام TCAs أثناء الـ ECT. المراقبة الوثيقة أمر ضروري. توخى الحذر من انخفاض ضغط الدم وخطر النوبات الطويلة.

MAOIs[32]		البيانات المتعلقة بالعلاج بالصدمات الكهربائية (ECT)محدودة جدًا ولكن هناك تاريخ طويل لاستخدام ECT أثناء العلاج باستخدام MAOI ربما لا تؤثر MAOIs على مدة النوبة ولكن تداخلاتها الودية المستخدمة بين الحين والآخر في التخدير ممكنة وقد تؤدي إلى أزمة ارتفاع ضغط الدم. يبدو أن السيليجيلين المعطى عبر الجلد آمن[33]. يمكن استمرار استخدام MAOIs أثناء الECT ، ولكن يجب إبلاغ أخصائي التخدير. يجب توخي الحذر من انخفاض ضغط الدم.
Lithium[34–37],	ربما تزيد	توجد بيانات متضاربة حول تأثير الليثيوم مع العلاج بالصدمات الكهربائية .(ECT)قد يكون الجمع بينهما أكثر احتمالاً للإدمان والارتباك، وتقترح بعض السلطات إيقاف الليثيوم قبل العلاج بالـ ECT بـ 48 ساعة. في المملكة المتحدة، يُستخدم الـ ECT في كثير من الأحيان أثناء العلاج باستخدام الليثيوم ولكن باستخدام محفز خفيف ومع مراقبة قريبة للغاية. يتمتع هذه الجمع بتحمل جيد بشكل عام[38]. يجب ملاحظة أن الليثيوم يعزز تأثيرات المرخيات العضلية غير المزيلة الاستقطاب مثل السوكساميثونيوم. يخفض الاستخدام المتزامن للثيوبنتون أو بروبوفول مع علاج الليثيوم عتبة النوبة.
Antipsychotics[40–44]	متغير – يزيد مع الفينوثيازينات والكلوزابين آخرون – لم يُبلغ عن تأثير واضح أعلى النموذج	هناك بيانات محدودة منشورة ولكن استخدامها شائع. قد تكون الفينوثيازينات والكلوزابين هي الأكثر احتمالًا لتطاول النوبات، ويقترح بعض الأشخاص سحبها قبل الـ ECT. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن استخدام متزامن آمن (خاصة مع الكلوزابين[45–46]، الذي عادة ما يتم استمراره الآن). الـ ECT فعّال في حالة عدم الاستجابة للكلوزابين[47]. يبدو أن الـ ECTوالمضادات الذهانية عمومًا تشكل توافقًا آمنًا. توجد بيانات محدودة بشأن الأريبيرازول والكويتيابين والزيبراسيدون، ولكن يبدو أنها آمنة أيضًا. سلسلة حالات واحدة تقترح أن المضادات الذهانية تزيد من اضطراب الوظيفة العقلية بعد النوبة.
Antiseizure medications[49–52]	تخفيض	إذا استُخدمت كمُثبِّط للمزاج، فاستمر في استخدامها وكُن مستعدًا لاستخدام محفز طاقة أعلى (ليس دائمًا مطلوبًا). إذا استخدمت لعلاج الصرع، فإن تأثيرها يكون في توحيد عتبة النوبة. التفاعلات التداخلية موجودة. قد يُطيل الفالبروات تأثير الثيوبنتال؛ وقد يعيق الكاربامازيبين التثبيط العضلي العصبي. وجدت دراسة سريرية عشوائية صغيرة عدم وجود فارق يُعتد به بين الكاربامازيبين والفالبروات (جرعة كاملة مقابل نصف الجرعة) في مدة النوبة وعتبة النوبة ونتائج الإدراك[53]. لم يُبلغ عن أي مشاكل ناتجة عن اللاموتريجين.
Barbiturates	تخفيض	جميع الباربيتورات تقلل من مدة النوبة في العلاج بالصدمات الكهربائية (ECT)ولكنها تستخدم على نطاق واسع كعوامل تخدير مهدئة. قد ترتبط الثيوبنتال والميثوهيكسيتال باللانظميات القلبية.

بالنسبة للأدوية المعروفة بتقليل عتبة النوبة، يُفضل بدء العلاج بمحفز طاقة منخفض (50 ميلي كولومب). يجب تنبيه الطاقم إلى إمكانية حدوث نوبات طويلة، ويجب أن يكون الديازيبام الوريدي متوفرًا. بالنسبة للأدوية المعروفة برفع عتبة النوبة، قد يكون هناك حاجة لمحفزات أعلى طاقة، بالطبع. تتوفر طرق لتقليل عتبة النوبة أو تطاولها[54]، ولكن مناقشة هذه الطرق تتعدى نطاق هذا الكتاب.

العلاج بالصدمات الكهربائية (ECT) يسبب في كثير من الأحيان الارتباك وفقدان التوجه؛ وفي حالات نادرة، يسبب الهذيان. قد يزيد استخدام الليثيوم المتزامن من خطر الهذيان[34]. كما تم الإبلاغ عن حالتين من متلازمة السيروتونين؛ حدثت واحدة بعد ECT في مريض يتناول مزيجًا من ترازودون، بوبروبيون وكويتيابين55، والأخرى في مريض يتلقى الليثيوم أثناء العلاج بالصدمات الكهربائية [56]. ECT المراقبة الوثيقة أمر ضروري. البيانات المحدودة جدًا تدعم استخدام الثايامين (200 ملغ يوميًا) في تقليل الارتباك بعد الـ ECT[57]. يبدو أن النورتريبتيلين يعزز فعالية الـ ECT ويقلل من الآثار الجانبية التعقيدية[1]. يمكن أن تحسن المحفزات الذهنية (دونيبيزيل، ميمانتين، ريفاستيجمين) وظيفة الذاكرة وتقليل الآثار الجانبية التعقيدية الناتجة عن الـ ECT (ويبدو أنها آمنة)[58,59]. يمكن استخدام الإيبوبروفين لمنع الصداع[60]، ويمكن استخدام السوماتريبتان[61] الأنفي لعلاجه.

ALGRAWANY

References

1. Sackeim HA, et al. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. Arch Gen Psychiatry 2009; 66:729–737.
2. Baghai TC, et al. The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. World J Biol Psychiatry 2006; 7:82–90.
3. Avramov MN, et al. The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. Anesth Analg 1995; 81:596–602.
4. Stadtland C, et al. A switch from propofol to etomidate during an ECT course increases EEG and motor seizure duration. J ECT 2002; 18:22–25.
5. Gazdag G, et al. Etomidate versus propofol for electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia. J ECT 2004; 20:225–229.
6. Conca A, et al. Etomidate vs. thiopentone in electroconvulsive therapy. An interdisciplinary challenge for anesthesiology and psychiatry. Pharmacopsychiatry 2003; 36:94–97.
7. Rasmussen KG, et al. Seizure length with sevoflurane and thiopental for induction of general anesthesia in electroconvulsive therapy: a randomized double-blind trial. J ECT 2006; 22:240–242.
8. Bundy BD, et al. Influence of anesthetic drugs and concurrent psychiatric medication on seizure adequacy during electroconvulsive therapy. J Clin Psychiatry 2010; 71:775–777.
9. Stripp TK, et al. Anaesthesia for electroconvulsive therapy – new tricks for old drugs: a systematic review. Acta Neuropsychiatr 2018; 30:61–69.
10. Eser D, et al. The influence of anaesthetic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. World J Biol Psychiatry 2010; 11:447–456.
11. McGirr A, et al. Adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: updated systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2017; 210:403–407.
12. Fernie G, et al. Ketamine as the anaesthetic for electroconvulsive therapy: the KANECT randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2017; 210:422–428.
13. Zheng W, et al. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Affect Disord 2019; 250:123–131.
14. van Waarde JA, et al. Clinical predictors of seizure threshold in electroconvulsive therapy: a prospective study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013; 263:167–175.
15. Royal College of Psychiatrists. The ECT Handbook (4th Edition) – rCPsych Publications: rCPsych Publications 2019.
16. Kellner CH, et al. ECT–drug interactions: a review. Psychopharmacol Bull 1991; 27:595–609.
17. Naguib M, et al. Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. CNS Drugs 2002; 16:229–247.
18. Maidment I. The interaction between psychiatric medicines and ECT. Hosp Pharm 1997; 4:102–105.
19. Tang VM, et al. Should benzodiazepines and anticonvulsants be used during electroconvulsive therapy?: a case study and literature review. J ECT 2017; 33:237–242.
20. Masdrakis VG, et al. The safety of the electroconvulsive therapy-escitalopram combination. J ECT 2008; 24:289–291.
21. Dursun SM, et al. Effects of antidepressant treatments on first-ECT seizure duration in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001; 25:437–443.
22. Jarvis MR, et al. Novel antidepressants and maintenance electroconvulsive therapy: a review. Ann Clin Psychiatry 1992; 4:275–284.
23. Papakostas YG, et al. Administration of citalopram before ECT: seizure duration and hormone responses. J ECT 2000; 16:356–360.
24. Okamoto N, et al. Transient serotonin syndrome by concurrent use of electroconvulsive therapy and selective serotonin reuptake inhibitor: a case report and review of the literature. Case Reports in Psychiatry 2012; 2012:215214.
25. Klysner R, et al. Transient serotonin toxicity evoked by combination of electroconvulsive therapy and fluoxetine. Case Rep Psychiatry 2014; 2014:162502.
26. Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14:206–209.
27. Kranaster L, et al. Venlafaxine-associated post-ictal asystole during electroconvulsive therapy. Pharmacopsychiatry 2012; 45:122–124.
28. Li TC, et al. Mirtazapine relieves post-electroconvulsive therapy headaches and nausea: a case series and review of the literature. J ECT 2011; 27:165–167.
29. Hanretta AT, et al. Combined use of ECT with duloxetine and olanzapine: a case report. J ECT 2006; 22:139–141.
30. Heinz B, et al. Postictal ventricular tachycardia after electroconvulsive therapy treatment associated with a lithium-duloxetine combination. J ECT 2013; 29:e33–e35.
31. Birkenhager TK, et al. Possible synergy between electroconvulsive therapy and imipramine: a case report. J Psychiatr Pract 2016; 22:478–480.
32. Dolenc TJ, et al. Electroconvulsive therapy in patients taking monoamine oxidase inhibitors. J ECT 2004; 20:258–261.
33. Horn PJ, et al. Transdermal selegiline in patients receiving electroconvulsive therapy. Psychosomatics 2010; 51:176–178.
34. Patel RS, et al. Combination of lithium and electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher odds of delirium and cognitive problems in a large national sample across the United States. Brain Stimul 2020; 13:15–19.
35. Jha AK, et al. Negative interaction between lithium and electroconvulsive therapy–a case-control study. Br J Psychiatry 1996; 168:241–243.

36. Rucker J, et al. A case of prolonged seizure after ECT in a patient treated with clomipramine, lithium, L-tryptophan, quetiapine, and thyroxine for major depression. J ECT 2008; 24:272–274.
37. Dolenc TJ, et al. The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature. J ECT 2005; 21:165–170.
38. Thirthalli J, et al. A prospective comparative study of interaction between lithium and modified electroconvulsive therapy. World J Biol Psychiatry 2011; 12:149–155.
39. Galvez V, et al. Predictors of seizure threshold in right unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy: role of concomitant medications and anaesthesia used. Brain Stimul 2015; 8:486–492.
40. Havaki-Kontaxaki BJ, et al. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. Clin Neuropharmacol 2006; 29:52–56.
41. Nothdurfter C, et al. The influence of concomitant neuroleptic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. World J Biol Psychiatry 2006; 7:162–170.
42. Gazdag G, et al. The impact of neuroleptic medication on seizure threshold and duration in electroconvulsive therapy. Ideggyogy Sz 2004; 57:385–390.
43. Masdrakis VG, et al. The safety of the electroconvulsive therapy-aripiprazole combination: four case reports. J ECT 2008; 24:236–238.
44. Oulis P, et al. Corrected QT interval changes during electroconvulsive therapy-antidepressants-atypical antipsychotics coadministration: safety issues. J ECT 2011; 27:e4–e6.
45. Grover S, et al. Combined use of clozapine and ECT: a review. Acta Neuropsychiatr 2015; 27:131–142.
46. Flamarique I, et al. Electroconvulsive therapy and clozapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders: is it a safe and effective combination? J Clin Psychopharmacol 2012; 32:756–766.
47. Arumugham SS, et al. Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. Expert Rev Clin Pharmacol 2016; 9:1245–1252.
48. van Waarde JA, et al. Patient, treatment, and anatomical predictors of outcome in electroconvulsive therapy: a prospective study. J ECT 2013; 29:113–121.
49. Penland HR, et al. Combined use of lamotrigine and electroconvulsive therapy in bipolar depression: a case series. J ECT 2006; 22:142–147.
50. Zarate CA, Jr., et al. Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy. Ann Clin Psychiatry 1997; 9:19–25.
51. Sienaert P, et al. Concurrent use of lamotrigine and electroconvulsive therapy. J ECT 2011; 27:148–152.
52. Jahangard L, et al. Comparing efficacy of ECT with and without concurrent sodium valproate therapy in manic patients. J ECT 2012; 28:118–123.
53. Rakesh G, et al. Concomitant anticonvulsants with bitemporal electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial with clinical and neurobiological application. J ECT 2017; 33:16–21.
54. Datto C, et al. Augmentation of seizure induction in electroconvulsive therapy: a clinical reappraisal. J ECT 2002; 18:118–125.
55. Cheng YC, et al. Serotonin syndrome after electroconvulsive therapy in a patient on trazodone, bupropion, and quetiapine: a case report. Clin Neuropharmacol 2015; 38:112–113.
56. Deuschle M, et al. Electroconvulsive therapy induces transient sensitivity for a serotonin syndrome: a case report. Pharmacopsychiatry 2017; 50:41–42.
57. Linton CR, et al. Using thiamine to reduce post-ECT confusion. Int J Geriatr Psychiatry 2002; 17:189–192.
58. Prakash J, et al. Therapeutic and prophylactic utility of the memory-enhancing drug donepezil hydrochloride on cognition of patients undergoing electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. J ECT 2006; 22:163–168.
59. Niu Y, et al. Prophylactic cognitive enhancers for improvement of cognitive function in patients undergoing electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020; 99:e19527.
60. Leung M, et al. Pretreatment with ibuprofen to prevent electroconvulsive therapy-induced headache. J Clin Psychiatry 2003; 64:551–553.
61. Markowitz JS, et al. Intranasal sumatriptan in post-ECT headache: results of an open-label trial. J ECT 2001; 17:280–283.

ALGRAWANY

المنبهات النفسية في الاكتئاب

المنبهات النفسية تقلل من التعب، وتعزز اليقظة وترفع المزاج (بشكل متميز عن مضادات الاكتئاب). تم استخدام الأمفيتامينات كعلاج للاكتئاب منذ الثلاثينيات من القرن الماضي[1]، وتم تقييم مودافينيل مؤخرًا كمساعد للمضادات الاكتئابية القياسية[2]. الآن نادرا ما يتم استخدام الأمفيتامينات في الاكتئاب بسبب ميلها لإحداث ظواهر مثل التحمل والتعود. الاستخدام المطول لجرعات عالية يرتبط بالذهان المتوهم[3](انفصام الشخصية البرانويدي أو جنون العظمة). يتم استخدام الميثيلفينيدات الآن على نطاق أوسع ولكن قد تكون لها نقاط ضعف مماثلة. يبدو أن مودافينيل لا يسبب التحمل أو التعود أو الذهان ولكنه يفتقد لتأثيرات السعادة الملحوظة للأمفيتامينات. الأرمودافينيل، المماكب ذو التأثير الأطول للمودافينيل، متوفر في بعض البلدان.

تختلف المنبهات النفسية بشكل مهم عن مضادات الاكتئاب القياسية في أن تأثيراتها الرافعة للمزاج عادة ما تظهر في غضون ساعات قليلة، ولكن تأثيرها المضاد للاكتئاب قد يكون قصير المدى. قد تكون الأمفيتامينات والميثيلفينيدات مفيدة في الحالات التي تتطلب تأثيرا سريعًا وحيث لا يكون التعود مشكلة (مثل الاكتئاب المرتبط بالمرض العضال). على الرغم من أنه يمكن أيضًا أخذ الكيتامين في عين الاعتبار (إن توفر). قد يتم التفكير أيضًا في استخدامها في الاكتئاب الشديد والمستمر غير المستجيب للعلاجات القياسية (على سبيل المثال، في الحالات التي يتم النظر فيها للجراحة النفسية). قد يكون مودافينيل مبررا للاستخدام كمساعد للمضادات الاكتئابية في مجموعة أوسع من المرضى وكعلاج محدد لفرط النعاس والتعب[4].

يوضح الجدول 3.12 الدعم (أو عدمه) لاستخدام المنبهات النفسية في مختلف الحالات السريرية. بشكل عام، تكون البيانات المتعلقة بالمنبهات في الاكتئاب ضعيفة وغير قاطعة[5–7]. يجب إيلاء اهتمام كبير لأي استخدام لأي منبه نفسي في الاكتئاب لأن سلامتهما على المدى القصير والطويل لم يتم تحديدها بوضوح. لا ينبغي اعتبار إدراج الأدوية الفردية في الجدول 3.11 في حد ذاته توصية لاستخدامها.

جدول 3.12: المنبهات في الاكتئاب

الاستخدام السريري	البرامج التي تم تقييمها	التعليقات	التوصيات
العلاج الأحادي في الاكتئاب غير المعقد	مودافينيل 100–200 ملغ يوميا[8,9]	تقارير الحالات فقط – لم يتم إثبات الفعالية	يفضل إعطاء مضادات الاكتئاب القياسية. يجب تجنب المنبهات النفسية كعلاج وحيد للاكتئاب غير المعقد[10]. وجدت دراسات تحليل البيانات البعدية (meta analysis) بأن دورها كعلاج مساعد وليس كعلاج أحادي لتكون نتائجها مرتبطة بتحسنات سريرية ملحوظة[7].
	ميثيلفينيدات 20–40 ملغ يوميا	فعالية ضئيلة	
	ديكسامفيتامين 20 ملغ يوميا[11]	فعالية ضئيلة	
العلاج المساعد لتسريع أو تحسين الاستجابة	مثبط امتصاص السيروتونين الانتقائي (SSRI) بالإضافة إلى مودافينيل بجرعة 400 ملغ يوميًا[13.14]	لا توجد تأثير واضح على وقت الاستجابة	عمومًا، لا يوصى باستخدام المنبهات النفسية، ولكن قد يكون مودافينيل مفيدًا.
	(SSRI) بالإضافة إلى ميثيلفينيدات بجرعة 10–20 ملغ يوميا[15]	استجابة محسنة عن استخدام ال (SSRIs) لوحدها	
	مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCA) بالإضافة إلى ميثيلفينيدات بجرعة 5–15 ملغ يوميا[16]	تشير دراسة واحدة ذات تصميم مفتوح إلى استجابة أسرع	
	SSRI أو SNRI (مثبطات إعادة قبط السيروتونين والنورابنفرين الانتقائية) بالإضافة إلى ليسدكسامفيتامين بجرعة 20–70 ملغ يوميا[17]	لا تفوق على الدواء الوهمي	

جدول 3.12: المنبهات في الاكتئاب

الاستخدام السريري	البرامج التي تم تقييمها	التعليقات	التوصيات
العلاج المساعد للاكتئاب المترافق بالتعب وفرط النعاس	(SSRI) بالإضافة إلى مودافينيل بجرعة 200 ملغ يوميًا[18,19]	تأثير فعّال فقط على فرط النعاس. قد يسبب مودافينيل تفكيرًا في الانتحار.	تأثير محتمل على التعب، ولكن قاعدة الأدلة ضعيفة. خيار عندما يكون التعب بارزًا وغير قابل للتجاوب بوسائل اخرى
	(SSRI) بالإضافة إلى ميثيلفينيدات بجرعة 10–40 ملغ يوميًا[20]	تأثير واضح على التعب لدى المرضى في دور الرعاية الصحية	
العلاج المساعد في الاكتئاب المقاوم للعلاج	(SSRI) بالإضافة إلى مودافينيل بجرعة 100–400 ملغ يوميا[7,21–26]	التأثير يكون بشكل أساسي على التعب والنعاس النهاري. أظهرت دراسة تحليل البيانات البعدية(meta analysis) لعشر دراسات تحسنا سريريا ملحوظا في الأعراض الاكتئابية[7]	البيانات محدودة. قد يكون مودافينيل مفيدًا للتعب[27] والوظائف الذهنية[28].
	(MAOI) مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين بالإضافة إلى ديكسامفيتامين بجرعة 7.5–40 ملغ يوميا[29] أو ليسدكسامفيتامين بجرعة 50 ملغ يوميا[30].	الدعم من سلسلة حالات فردية وتقرير حالة واحد	المنبهات خيار في الحالات العنيدة ولكن هناك خيارات أخرى مدعومة بشكل أفضل. دراسة طبيعية واحدة تقترح أن ميثيلفينيدات قد تقلل من محاولات الانتحار أو الإيذاء الذاتي[31].
	ميثيلفينيدات أو ديكسامفيتامين بالإضافة أو بدون مضادات الاكتئاب[32].	سلسلة حالات كبيرة (عدد الحالات = 50) تشير إلى فائدة في معظم الحالات.	
	ليسدكسامفيتامين بجرعة 20–70 ملغ يوميا بالإضافة إلى مضاد اكتئاب[7,17,33].	وجدت دراستان تحليليتان للبيانات البعدية (meta analysis) أثرا ضئيلا وغير معنوي على الأعراض الاكتئابية مقارنة بالدواء الوهمي	
العلاج المساعد في الاكتئاب ثنائي القطب	مثبت مزاج و/أو مضادات اكتئاب + مودافينيل بجرعة 100–200 ملغ يوميا[36]	تفوق ملحوظ على الدواء الوهمي	خيار علاجي محتمل في حال عدم استجابة العلاجات القياسية الأخرى. أظهرت دراسة تحليل بيانات بعدية (meta analysis) للتجارب المذكورة هنا تحمل جيد للمنبهات وفوائد عامة مقارنة بالدواء الوهمي[37]. لا يوجد دليل على ظهور الهوس الناشئ عن العلاج[34,37,38].
	مثبت مزاج + أرمودافينيل بجرعة 150–200 ملغ يوميا[38]	تفوق على الدواء الوهمي في بعض القياسات	
	مثبت مزاج + ميثيلفينيدات بجرعة 10–40 ملغ يوميًا[39]	نتائج مختلطة، بشكل رئيسي إيجابية	
	مثبت مزاج و/أو مضاد للذهان + ليسدكسامفيتامين بجرعة 20–70 ملغ يوميًا[40]	معدلات تحسن أعلى مقارنة بالدواء الوهمي على قياسات تقييم المرضى	

ALGRAWANY

جدول 3.12: المنبهات في الاكتئاب

الاستخدام السريري	البرامج التي تم تقييمها	التعليقات	التوصيات
العلاج الفردي أو الإضافي في المراحل المتقدمة والمتأخرة من السرطانات الخبيثة	ميثيلفينيدات 5–30 ملغ يومي[41–45]	سلسلة حالات ودراسات مستقبلية مفتوحة	خيارات علاجية مفيدة لأولئك الذين يُتوقع أن يعيشوا لفترة قصيرة (بضع اسابيع) .
	ديكسامفيتامين 2.5– 20 ملغ يوميا[46,47]	الآثار الإيجابية ملاحظة على المزاج، التعب، والألم	
	ميثيلفينيدات 20 ملغ / يوم + ميرتازابين 30 ملغ / يوم[48]	تظهر التجارب السريرية المضبوطة المعشاة (RCT) فائدة للمزيج ابتداءً من اليوم الثالث من العلاج	
	ميثيلفينيدات 20 ملغ / يوم + (SSRIs)[49]	فشلت (RCT) في اظهار فائدة للمزيج	
	موداڤينيل 200 ملغ / يوم[50]	الفائدة تظهر في نتائج تقييم الاكتئاب فقط في أولئك الذين يعانون أيضًا من التعب الشديد المرتبط بالسرطان	
العلاج الفردي أو الإضافي للاكتئاب عند كبار السن	ميثيلفينيدات 1.25– 20 ملغ يوميا[51–53]	الاستخدام مدعوم من خلال ثلاث دراسات تحت الضوابط الوهمية (placebo controlled studies). تم ملاحظة تأثير سريع على المزاج والنشاط	يُوصى بها فقط في حال عدم تحمل المرضى للمضادات الاكتئابية القياسية أو في حال وجود موانع استطباب .
	ميثيلفينيدات 5–40 ملغ + سيتالوبرام 20–60 ملغ يوميا[54]	دراسة واحدة تحت الضوابط الوهمية. معدل استجابة أسرع مع المزيج مقارنة بالعلاج الفردي بأي من الدواءين	مراقبة معدل ضربات القلب للتحقق من أي زيادة – زيادة كبيرة ملحوظة تم ملاحظتها في تجربة واحدة[54]
العلاج الفردي في الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية	ميثيلفينيدات 5–40 ملغ يوميا[55–58]	الدعم متنوع ولكن يشمل اثنين من التجارب تحت الضوابط الوهمية[55,58]. تأثير على المزاج واضح بعد عدة أيام.	يُفضل استخدام مضادات الاكتئاب القياسية. يتطلب المزيد من البحث: قد تحسن المنشطات الوظائف الإدراكية والحركية.
	موداڤينيل 100 ملغ / يوم[59]	تقرير حالة واحدة	
العلاج الفردي في الاكتئاب الثانوي للأمراض الطبية	ميثيلفينيدات 5–20 ملغ يوميا[60] ديكسامفيتامين 2.5–30 ملغ يوميا[61,62]	بيانات محدودة	المنشطات النفسية ليست علاجًا مناسبًا. يفضل استخدام مضادات الاكتئاب القياسية
العلاج الفردي في الاكتئاب والتعب المرتبطين بفيروس نقص المناعة البشري (HIV)	ديكسامفيتامين 2.5–40 ملغ يوميا[63,64]	مدعومة من خلال دراسة واحدة جيدة ومحكمة[64]. تأثير إيجابي على المزاج والتعب	خيار علاجي ممكن عندما يكون التعب غير مستجيب للمضادات الاكتئابية القياسية.
العلاج الفردي في الاكتئاب ما بعد الإصابة الدماغية الرضية	ميثيلفينيدات 5–20 ملغ يوميا[65,66]	يحسن الأعراض الاكتئابية، النعاس النهاري والوظائف الإدراكية	يبدو أنه يتفوق على مضادات الاكتئاب لهذا الاستطباب، ولكن البيانات محدودة إلى دراستين

References

1. Satel SL, et al. Stimulants in the treatment of depression: a critical overview. J Clin Psychiatry 1989; 50:241–249.
2. Menza MA, et al. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. J Clin Psychiatry 2000; 61:378–381.
3. Warneke L. Psychostimulants in psychiatry. Canadian J Psychiatry 1990; 35:3–10.
4. Goss AJ, et al. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2013; 74:1101–1107.
5. Candy M, et al. Psychostimulants for depression. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD006722.
6. Hardy SE. Methylphenidate for the treatment of depressive symptoms, including fatigue and apathy, in medically ill older adults and terminally ill adults. Am J Geriatr Pharmacother 2009; 7:34–59.
7. McIntyre RS, et al. The efficacy of psychostimulants in major depressive episodes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2017; 37:412–418.
8. Lundt L. Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: an open-label pilot study. J Affect Disord 2004; 81:173–178.
9. Kaufman KR, et al. Modafinil monotherapy in depression. Eur Psychiatry 2002; 17:167–169.
10. Hegerl U, et al. Why do stimulants not work in typical depression? Aust N Z J Psychiatry 2017; 51:20–22.
11. Little KY. d-Amphetamine versus methylphenidate effects in depressed inpatients. J Clin Psychiatry 1993; 54:349–355.
12. Robin AA, et al. A controlled trial of methylphenidate (ritalin) in the treatment of depressive states. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1958; 21:55–57.
13. Lavretsky H, et al. Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial. J Clin Psychiatry 2003; 64:1410–1414.
14. Postolache TT, et al. Early augmentation of sertraline with methylphenidate. J Clin Psychiatry 1999; 60:123–124.
15. Abolfazli R, et al. Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. Depress Anxiety 2011; 28:297–302.
16. Gwirtsman HE, et al. The antidepressant response to tricyclics in major depressives is accelerated with adjunctive use of methylphenidate. Psychopharmacol Bull 1994; 30:157–164.
17. Giacobbe P, et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine as an antidepressant augmentation strategy: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Affect Disord 2018; 226:294–300.
18. Dunlop BW, et al. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:614–619.
19. Fava M, et al. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. Ann Clin Psychiatry 2007; 19:153–159.
20. Kerr CW, et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pain Symptom Manage 2012; 43:68–77.
21. DeBattista C, et al. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2003; 64:1057–1064.
22. Fava M, et al. 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; 66:85–93.
23. Rasmussen NA, et al. Modafinil augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the major depression inventory (MDI) and the symptom checklist (SCL-92). Nordic J Psychiatry 2005; 59:173–178.
24. DeBattista C, et al. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:87–90.
25. Markovitz PJ, et al. An open-label trial of modafinil augmentation in patients with partial response to antidepressant therapy. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:207–209.
26. Ravindran AV, et al. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2008; 69:87–94.
27. Ghanean H, et al. Fatigue in patients with major depressive disorder: prevalence, burden and pharmacological approaches to management. CNS Drugs 2018; 32:65–74.
28. Vaccarino SR, et al. The potential procognitive effects of modafinil in major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2019; 80:19r12767.
29. Fawcett J, et al. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment refractory depression. J Clin Psychopharmacol 1991; 11:127–132.
30. Israel JA. Combining stimulants and monoamine oxidase inhibitors: a reexamination of the literature and a report of a new treatment combination. Prim Care Companion CNS Disord 2015; 17:10.4088/PCC.15br01836.
31. Rohde C, et al. The use of stimulants in depression: results from a self-controlled register study. Aust N Z J Psychiatry 2020; 54:808–817.
32. Parker G, et al. Do the old psychostimulant drugs have a role in managing treatment-resistant depression? Acta Psychiatr Scand 2010; 121:308–314.
33. Richards C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of lisdexamfetamine dimesylate augmentation for major depressive disorder in adults with inadequate response to antidepressant therapy. J Psychopharmacology 2017; 31:1190–1203.
34. Szmulewicz AG, et al. Dopaminergic agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2017; 135:527–538.

ALGRAWANY

35. Perugi G, et al. Use of stimulants in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep 2017; 19:7.
36. Frye MA, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2007; 164:1242–1249.
37. Tsapakis EM, et al. Adjunctive treatment with psychostimulants and stimulant-like drugs for resistant bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. CNS Spectr 2020: 1–12. [Epub ahead of print].
38. Nunez NA, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive modafinil/armodafinil in bipolar depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. Bipolar Disord 2020; 22:109–120.
39. Dell'Osso B, et al. Assessing the roles of stimulants/stimulant-like drugs and dopamine-agonists in the treatment of bipolar depression. Curr Psychiatry Rep 2013; 15:378.
40. McElroy SL, et al. Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression: a preliminary randomized, placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 2015; 30:6–13.
41. Fernandez F, et al. Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. Psychosomatics 1987; 28:455–461.
42. Macleod AD. Methylphenidate in terminal depression. J Pain Symptom Manage 1998; 16:193–198.
43. Homsi J, et al. Methylphenidate for depression in hospice practice. Am J Hosp Palliat Care 2000; 17:393–398.
44. Sarhill N, et al. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. Am J Hosp Palliat Care 2001; 18:187–192.
45. Homsi J, et al. A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care 2001; 18:403–407.
46. Burns MM, et al. Dextroamphetamine treatment for depression in terminally ill patients. Psychosomatics 1994; 35:80–83.
47. Olin J, et al. Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. Psychosomatics 1996; 37:57–62.
48. Ng CG, et al. Rapid response to methylphenidate as an add-on therapy to mirtazapine in the treatment of major depressive disorder in terminally ill cancer patients: a four-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24:491–498.
49. Sullivan DR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of methylphenidate for the treatment of depression in SSRI-treated cancer patients receiving palliative care. Psychooncology 2017; 26:1763–1769.
50. Conley CC, et al. Modafinil moderates the relationship between cancer-related fatigue and depression in 541 patients receiving chemotherapy. J Clin Psychopharmacol 2016; 36:82–85.
51. Padala PR, et al. Methylphenidate for apathy in community-dwelling older veterans with mild Alzheimer's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2018; 175:159–168.
52. Kaplitz SE. Withdrawn, apathetic geriatric patients responsive to methylphenidate. J Am Geriatr Soc 1975; 23:271–276.
53. Wallace AE, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. Am J Psychiatry 1995; 152:929–931.
54. Lavretsky H, et al. Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2015; 172:561–569.
55. Grade C, et al. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79:1047–1050.
56. Lazarus LW, et al. Efficacy and side effects of methylphenidate for poststroke depression. J Clin Psychiatry 1992; 53:447–449.
57. Lingam VR, et al. Methylphenidate in treating poststroke depression. J Clin Psychiatry 1988; 49:151–153.
58. Delbari A, et al. Effect of methylphenidate and/or levodopa combined with physiotherapy on mood and cognition after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Neurol 2011; 66:7–13.
59. Sugden SG, et al. Modafinil monotherapy in poststroke depression. Psychosomatics 2004; 45:80–81.
60. Rosenberg PB, et al. Methylphenidate in depressed medically ill patients. J Clin Psychiatry 1991; 52:263–267.
61. Woods SW, et al. Psychostimulant treatment of depressive disorders secondary to medical illness. J Clin Psychiatry 1986; 47:12–15.
62. Kaufmann MW, et al. The use of d-amphetamine in medically ill depressed patients. J Clin Psychiatry 1982; 43:463–464.
63. Wagner GJ, et al. Dexamphetamine as a treatment for depression and low energy in AIDS patients: a pilot study. J Psychosom Res 1997; 42:407–411.
64. Wagner GJ, et al. Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2000; 61:436–440.
65. Zhang WT, et al. Efficacy of methylphenidate for the treatment of mental sequelae after traumatic brain injury. Medicine (Baltimore) 2017; 96:e6960.
66. Lee H, et al. Comparing effects of methylphenidate, sertraline and placebo on neuropsychiatric sequelae in patients with traumatic brain injury. Human Psychopharmacology 2005; 20:97–104.

اكتئاب ما بعد السكتة الدماغية

الاكتئاب بحد ذاته عامل خطر معترف به بشكل جيد للسكتة الدماغية[1–4]. بالإضافة إلى ذلك، يُلاحظ الاكتئاب في ما لا يقل عن 30–40% من ناجي السكتة الدماغية[5,6] ويعرف أن الاكتئاب بعد السكتة الدماغية يبطئ التأهيل الوظيفي[7]. قد تقلل الأدوية المضادة للاكتئاب من أعراض الاكتئاب[8] وبالتالي تؤمن المعالجة عملية تأهيل أسرع[9]. كما قد تحسن الوظيفة العقلية العامة[10,11] وتعزز الانتعاش والتعافي الحركي[12,13] وربما حتى تقلل من الوفيات[14]. على الرغم من هذه الفوائد، فإن الاكتئاب بعد السكتة الدماغية في كثير من الأحيان لا يعالج[15].

الوقاية

ارتفاع نسبة حدوث الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية يجعل من الوقاية مستحقة للأخذ بعين الاعتبار. البيانات المجتمعة تشير إلى تأثير وقائي قوي للمضادات الاكتئابية[16,17]. يبدو أن النورتريبتيلين والفلوكستين والإيسيتالوبرام والدولوكسيتين والسيرترالين يمكن أن تمنع الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية[18–22]. قد يحمي ميرتازابين من الحالات الاكتئابية ويعالجها أيضًا[23]. وجدت أحد دراسات البيانات المضبوطة المعشاة والمضبوطة تحت تأثير الدواء الوهمي وجيدة التصميم و متعددة المراكز أن الإيسيتالوبرام يقلل من حدوث أعراض الاكتئاب الخفيفة ولكن ليس الأعراض المتوسطة أو الشديدة[24].

لقد أشارت دراسة تحليلية حشدية كبيرة(Cohort study) للتأثيرات السلبية على المرضى المسنين الذين يتلقون علاجًا بالمضادات الاكتئابية إلى أن الميرتازابين (والفينلافاكسين) قد يرتبط بزيادة في خطر حدوث سكتة دماغية جديدة مقارنة بـ مثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs) أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة [25](TCAs).

يبدو أن الميانسيرين غير فعال في علاج الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية[26]. الأميتريبتيلين[27] والدولوكسيتين[28] فعّالان في علاج الألم المركزي بعد السكتة الدماغية.

لا يُوصى بشكل روتيني باستخدام المضادات الاكتئابية للوقاية من الاكتئاب بعد السكتة الدماغية – تقترح كوكرين أن هناك فائدة محتملة، ولكن لاحظ أن الأدلة ضعيفة[29]. أظهرت ثلاث دراسات سريرية عشوائية متعددة المراكز كبيرة الحجم (لم تُدرج في مراجعة كوكرين) أن المخاطر المرتبطة بوصف الفلوكستين (كسر العظام، والسقوط، والنوبات) تتفوق على الفوائد في تقليل حدوث الاكتئاب[30–32].

المعالجة

يعقّد العلاج بوجود الاضطرابات المرافقة الطبية وبالإمكانية العالية للتفاعل مع الأدوية الموصوفة معها (خصوصاً وارفارين – انظر الصندوق 3.2). مضادات استطباب المضادات الاكتئابية أكثر احتمالاً مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة منه مقارنة بالمثبطات الانتقائية لإعادة قبط السيروتونين [33](SSRIs). الفلوكستين[12,30,34,35] وسيتالوبرام[10,36–38] والنورتريبتيلين[39,40] ربما تكون هي الأكثر دراسة[41] ويبدو أنها فعّالة وآمنة[42]. يُوصى عمومًا بشكل واسع باستخدام SSRIs والنورتريبتيلين لعلاج الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية. قد يكون الريبوكستين (والذي، مثل النورتريبتيلين، لا يؤثر على نشاط الصفائح الدموية) فعّالًا ومحتملًا بشكل جيد أيضًا[43]، على الرغم من أن تأثيراته بشكل عام قد تثير الشكوك[44]. قد يكون الفورتيوكستين مثيرًا للاهتمام بشكل خاص بسبب فوائده الإضافية على الإدراك (مستقلة عن تأثيرات الأعراض الاكتئابية). لا يبدو أن له تأثير سلبي على المعايير القلبية أو التفاعل مع الوارفارين أو الأسبرين، ولكن لا توجد بيانات حاليًا لدعم استخدامه بشكل خاص في الاكتئاب بعد السكتة الدماغية.

على الرغم من المخاوف، يبدو أن مثبطات اعادة قبط السيروتونين (SSRIs) لا تزيد من خطر السكتة الدماغية[45] (بعد السكتة)، على الرغم من بقاء بعض الشكوك[46–49]. السكتة الدماغية قد تكون صمية أو نزفية – قد تحمي SSRIs من الأولى[50,51] وتثير الثانية[52,53]،

ALGRAWANY

على الرغم من أن قاعدة الأدلة لهذا ضعيفة نوعًا ما[54] – انظر القسم حول 'مثبطات اعادة امتصاص السيروتونين والنزيف' في هذا الفصل. قد تكون الآثار الجانبية الأخرى مشكلة أيضًا – بالذات السقوط، وكسور العظام، والنوبات الصرعية[30-32]. يبدو أن المضادات الاكتئابية فعّالة بوضوح في الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية[42,55]، ولا ينبغي عادةً تجاهل العلاج (حتى وإن كانت كوكرين ليست متحمسة جدًا لفوائد المضادات الاكتئابية[29]). العلاج غير الكافي للاكتئاب يزيد من خطر السكتة الدماغية[14,56]. اقترحت دراستان تحليليتان متعددة العلاجات (Two multiple-treatments meta-analyses) أن باروكسيتين قد يكون الدواء المفضل عند النظر في كفاءته وقابليته للتحمل بعد السكتة الدماغية، على الرغم من أن حجم العينات الصغيرة ونقص الدراسات عالية الجودة في هذا المجال يحد من قوة هذه التوصية[57,58] (كل تحليل شمل تجربة واحدة فقط للباروكستين في حين أن تحليل متعدد التجارب لأربعة تجارب للباروكسيتين لم يجد فائدة[59]) تصنيف تحليلات متعددة العلاجات الأخيرة الذي تضمن [51] دراسة وضع ميرتازابين في المرتبة الأولى من حيث معدل الاستجابة، تلاه فينلافاكسين والإيسيتالوبرام، على الرغم من أن الدراسات كانت محدودة للمرضى الصينيين وبالتالي قد تفتقر إلى التعميم[60].

صندوق 3.2 الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية - الأدوية الموصى بها
*(SSRIs)
نورتريبتيلين

*يجب أخذ الحيطة بحذر إذا كانت السكتة الدماغية الأولية معروفة بأنها نزفية لأن مثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائية(SSRIs) تزيد من خطر السكتة الدماغية النزفية الجديدة (على الرغم من أن الخطر المطلق منخفض)، خصوصاً عند الجمع بينها وبين وارفارين أو الأدوية الأخرى المضادة للصفائح الدموية[61,62] . إذا كان المريض يتناول وارفارين، فإن الاقتراح يكون باستخدام سيتالوبرام أو الإيسيتالوبرام (ربما يكون لديهما أقل تفاعل محتمل[63]) واستخدم الجرعة الفعالة الأخفض[49]. القليل معروف عن احتمالية التفاعل الحركي الدوائي مع مضادات التخثر الفموية المباشرة الفعالة (DOACs). سيتالوبرام أو الإيسيتالوبرام قد يفضل مرة أخرى لأنه لا يؤثر أي من الدوائين على الإنزيمات المرتبطة باستقلاب ال DOACs[64].

عندما يتم إعطاء مثبطات اعادة قبط السيروتونين (SSRIs) لأي مريض يتلقى علاجًا مضادًا للتخثر أو الأسبرين، يجب النظر في وصف مثبط مضخة البروتونات لحماية المعدة. النورتريبتيلين، الذي لا يبدو أنه يزيد من خطر النزيف، هو بديل.

References

1. Wium-Andersen MK, et al. An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: a cohort and meta-analytic approach. Br J Psychiatry 2020; 217:434–441.
2. Pan A, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. JAMA 2011; 306:1241–1249.
3. Pequignot R, et al. Depressive symptoms, antidepressants and disability and future coronary heart disease and stroke events in older adults: the Three City Study. Eur J Epidemiol 2013; 28:249–256.
4. Li CT, et al. Major depressive disorder and stroke risks: a 9-year follow-up population-based, matched cohort study. PLoS One 2012; 7:e46818.
5. Gainotti G, et al. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:258–261.
6. Hayee MA, et al. Depression after stroke-analysis of 297 stroke patients. Bangladesh Med Res Counc Bull 2001; 27:96–102.
7. Paolucci S, et al. Post-stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results. A case-control study. Cerebrovasc Dis 2001; 12:264–271.
8. Xu XM, et al. Efficacy and feasibility of antidepressant treatment in patients with post-stroke depression. Medicine (Baltimore) 2016; 95:e5349.

9. Gainotti G, et al. Determinants and consequences of post-stroke depression. Curr Opin Neurol 2002; 15:85–89.
10. Jorge RE, et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:187–196.
11. Gu SC, et al. Early selective serotonin reuptake inhibitors for recovery after stroke: a meta-analysis and trial sequential analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27:1178–1189.
12. Chollet F, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2011; 10:123–130.
13. Thilarajah S, et al. Factors associated with post-stroke physical activity: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2018; 99:1876–1889.
14. Krivoy A, et al. Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality following stroke: a large nationally representative cohort study. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27:970–976.
15. El Husseini N, et al. Depression and antidepressant use after stroke and transient ischemic attack. Stroke 2012; 43:1609–1616.
16. Farooq S, et al. Pharmacological interventions for prevention of depression in high risk conditions: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2020; 269:58–69.
17. Chen Y, et al. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22:159–166.
18. Feng R, et al. Effect of sertraline in the treatment and prevention of poststroke depression: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; 97:e13453.
19. Narushima K, et al. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. J Nerv Ment Dis 2002; 190:296–303.
20. Robinson RG, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299:2391–2400.
21. Almeida OP, et al. Preventing depression after stroke: results from a randomized placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2006; 67:1104–1109.
22. Zhang LS, et al. Prophylactic effects of duloxetine on post-stroke depression symptoms: an open single-blind trial. Eur Neurol 2013; 69:336–343.
23. Niedermaier N, et al. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. J Clin Psychiatry 2004; 65:1619–1623.
24. Kim JS, et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. Lancet Psychiatry 2017; 4:33–41.
25. Coupland C, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011; 343:d4551.
26. Palomaki H, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66:490–494.
27. Lampl C, et al. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, longterm study. Stroke 2002; 33:3030–3032.
28. Kim NY, et al. Effect of duloxetine for the treatment of chronic central poststroke pain. Clin Neuropharmacol 2019; 42:73–76.
29. Allida S, et al. Pharmacological, psychological and non-invasive brain stimulation interventions for preventing depression after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2020; 5:Cd003689.
30. EFFECTS Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2020; 19:661–669.
31. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2019; 393:265–274.
32. AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2020; 19:651–660.
33. Cole MG, et al. Feasibility and effectiveness of treatments for post-stroke depression in elderly inpatients: systematic review. J Geriatr Psychiatry Neurol 2001; 14:37–41.
34. Wiart L, et al. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. Stroke 2000; 31:1829–1832.
35. Choi-Kwon S, et al. Fluoxetine improves the quality of life in patients with poststroke emotional disturbances. Cerebrovasc Dis 2008; 26:266–271.
36. Andersen G, et al. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke 1994; 25:1099–1104.
37. Tan S, et al. Efficacy and safety of citalopram in treating post-stroke depression: a meta-analysis. Eur Neurol 2015; 74:188–201.
38. Cui M, et al. Efficacy and safety of citalopram for the treatment of poststroke depression: a meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27:2905–2918.
39. Robinson RG, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. Am J Psychiatry 2000; 157:351–359.
40. Zhang WH, et al. Nortriptyline protects mitochondria and reduces cerebral ischemia/hypoxia injury. Stroke 2008; 39:455–462.
41. Starkstein SE, et al. Antidepressant therapy in post-stroke depression. Expert Opin Pharmacother 2008; 9:1291–1298.
42. Mead GE, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery. JAMA 2013; 310:1066–1067.
43. Rampello L, et al. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by ‘retarded’ post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. Arch Gerontol Geriatr 2005; 40:275–285.
44. Eyding D, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. BMJ 2010; 341:c4737.

ALGRAWANY

45. Douglas I, et al. The use of antidepressants and the risk of haemorrhagic stroke: a nested case control study. Br J Clin Pharmacol 2011; 71:116–120.
46. Trajkova S, et al. Use of antidepressants and risk of incident stroke: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 2019; 53:142–151.
47. Hoirisch-Clapauch S, et al. Antidepressants: bleeding or thrombosis? Thromb Res 2019; 181 Suppl 1:S23–S28.
48. Hackam DG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. Neurology 2012; 79:1862–1865.
49. Kim JH, et al. Major adverse cardiovascular events in antidepressant users within patients with ischemic heart diseases: a nationwide cohort study. J Clin Psychopharmacol 2020; 40:475–481.
50. He Y, et al. Effect of fluoxetine on three-year recurrence in acute ischemic stroke: a randomized controlled clinical study. Clin Neurol Neurosurg 2018; 168:1–6.
51. Douros A, et al. Degree of serotonin reuptake inhibition of antidepressants and ischemic risk: a cohort study. Neurology 2019; 93:e1010–e1020.
52. Trifiro G, et al. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. J Clin Psychopharmacol 2010; 30:252–258.
53. Wu CS, et al. Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. Am J Psychiatry 2011; 168:511–521.
54. Mortensen JK, et al. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor treatment in recovering stroke patients. Exp Opin Drug Saf 2015; 14:911–919.
55. Chen Y, et al. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2006; 40:2115–2122.
56. Bangalore S, et al. Cardiovascular hazards of insufficient treatment of depression among patients with known cardiovascular disease: a propensity score adjusted analysis. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2018; 4:258–266.
57. Sun Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. BMJ Open 2017; 7:e016499.
58. Deng L, et al. Interventions for management of post-stroke depression: a Bayesian network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. Sci Rep 2017; 7:16466.
59. Li L, et al. Effectiveness of paroxetine for poststroke depression: a meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020; 29:104664.
60. Li X, et al. Comparative efficacy of nine antidepressants in treating Chinese patients with post-stroke depression: a network meta-analysis. J Affect Disord 2020; 266:540–548.
61. Jeong HE, et al. Risk of major adverse cardiovascular events associated with concomitant use of antidepressants and non-steroidal antiinflammatory drugs: a retrospective cohort study. CNS Drugs 2020; 34:1063–1074.
62. Quinn GR, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bleeding risk in patients with atrial fibrillation taking warfarin. Am J Cardiol 2014; 114:583–586.
63. Sayal KS, et al. Psychotropic interactions with warfarin. Acta Psychiatr Scand 2000; 102:250–255.
64. Fitzgerald JL, et al. Drug interactions of direct-acting oral anticoagulants. Drug Saf 2016; 39:841–845.

Further reading

Castilla-Guerra. Pharmacological management of post-stroke depression. Expert Rev Neurother 2020; 20:157–166.

مضادات الاكتئاب _ طرق بديلة للإعطاء

في حالات نادرة، قد يكون المرضى غير قادرين أو غير راغبين في تناول مضادات الاكتئاب عن طريق الفم، أو قد يكون امتصاص الدواء عبر الجهاز الهضمي معرضًا للتأثر، ويتم التفكير في علاجات بديلة تشمل التدخلات النفسية والعلاج بالصدمات الكهربائية (ECT) عندما يكون ذلك مناسبًا أو عندما تكون هناك موانع استطباب.

مثل هذا السيناريو هو الاكتئاب في الحالات المرضية[1]، وخصوصًا تلك التي خضعت لإجراءات جراحية تؤثر على الجهاز الهضمي. يتم غالبًا إدراج أنابيب التغذية لدى هؤلاء المرضى. حيث يتم استخدام طريق الاعطاء المباشر عبر المعدة (IG)، غالبا يكون من الممكن سحق (اقراص) مضادات الاكتئاب وإعطاؤها. إذا تم استخدام أنبوب داخل الأمعاء الدقيقة (IJ)، فإن المزيد من العناية مطلوبة بسبب التغيرات في معدل أو مدى الامتصاص. حيثما كان متوفرًا، قد تكون مراقبة مستوى الدواء في البلازما مفيدة في التمييز بين عدم الاستجابة وعدم الامتصاص.

هناك عدد قليل جدًا من التركيبات غير الفموية المتاحة كمنتجات تجارية. معظم التركيبات لا تملك تراخيص في المملكة المتحدة وقد تكون صعبة للحصول عليها، حيث تكون متاحة فقط من خلال مستوردي الأدوية الصيدلانية أو من الشركات المصنعة للأدوية الخاصة. بالإضافة إلى ذلك، فإن استخدام هذه التحضيرات خارج نطاق تراخيصها أو في غياب ترخيص يعني عادةً أن المسؤولية عن الآثار الجانبية تقع على الطبيب الموصي بالعلاج. ونتيجة لذلك، يجب أن يتم استخدام طرق الاعطاء غير الفموية لمضادات الاكتئاب فقط عندما يكون ذلك ضروريًا تمامًا. من المهم النظر في أن بعض المسكنات النفسية التي لا تُصنف تقليديًا على أنها "مضادات اكتئاب" قد تمتلك نشاطًا دوائيًا مضادًا للاكتئاب وقد تكون متاحة بسهولة أكبر في تركيبات غير فموية. وتتوفر العديد من مضادات الذهان الغير تقليدية كحقن عضلية، على الرغم من أن البيانات التي تدعم استخدامها في الاكتئاب محدودة إلى دواء مساعد او عن طريق الفم لمضادات الاكتئاب القياسية.

طُرق وصف بديلة لمضادات الاكتئاب

تحت اللسان:

هناك عدد قليل من التقارير الحالية التي تدعم فعالية الفلوكسيتين السائل المستخدم تحت اللسان في مرضى الاكتئاب الذين يعانون من مشاكل صحية[2]. في هذه التقارير، كانت الجرعات التي تصل إلى 60 ملغ في اليوم قد أنتجت مستويات للفلوكسيتين والنورفلوكسيتين في البلازما نحو الحد الأدنى من النطاق العلاجي المقترح[2]. كما تم استخدام حقن الكيتامين تحت اللسان، وأظهرت فعالية جيدة على ما يبدو[3]. قد يكون أكثر تحملاً من طرق الإعطاء او الوصف الأخرى (عن طريق الوريد أو تحت الجلد)[3].

عبر الشدق:

السيليجيلين متاح كأقراص للامتصاص في تجويف الفم (مرخص لعلاج مرض باركنسون)

ولكنه انتقائي لتثبيط (MAO–B) بجرعات 1.25 ملغ – ويُعتقد أن عدم وجود تأثير على (MAO–A)في الجهاز العصبي المركزي عند هذه الجرعات يستبعد النشاط المضاد للاكتئاب[4]. وأظهرت دراسة صغيرة جدًا للسيليجيلين المتفكك عن طريق الفم بجرعة 10 ملغ/يوم تثبيطًا معتبرًا لل (MAO_A) في الدماغ، ولكن لم يتم بعد التحقيق في النشاط المضاد للاكتئاب السريري[5] .

قامت دراسات مختلفة بالتحقيق في تطوير نظام اعطاء على شكل لصاقات ضمن الفم للدوكسيبين[6,7]، ولكن لا يزال لا يوجد منتج تجاري حتى الآن.

ALGRAWANY

يصف تقرير حالة واحد إعطاء أقراص الأميتريبتيلين[8] عن طريق الفم (الشدق) أدت إلى تحقيق مستويات بلازمية علاجية. في حالة أخرى، تم استخدام ميرتازابين الذائب عن طريق الفم، مع افتراض الامتصاص عن طريق التجويف الفموي[9]، على الرغم من عدم تقديم مستويات البلازما، ولا تتوفر معلومات توحي بأن ميرتازابين الذائب عن طريق الفم يتم امتصاصه فعليًا من خلال الغشاء المخاطي للفم (بدلاً من الانتشار في اللعاب الذي يتم في ما بعد ابتلاعه).

الحقن الوريدي والحقن العضلي:

تتجنب التركيبات الوريدية تأثير العبور الأول، مما يؤدي إلى مستويات أعلى نسبياً من الدواء في البلازما[10,11] وربما استجابة أكبر[11,12] ولكن ليس بالضرورة بدء العمل السريع[12-14]. يعرف أن تأثير الدواء الوهمي المرتبط بطرق الاعطاء عبر الحقن الوريدي يكون كبيرًا[15]. يجب ملاحظة أن حساب الجرعة الحقنية الصحيحة لمضادات الاكتئاب أمر صعب نظرًا لتأثير العبور الأول المتغير الذي تخضع له الأدوية الفموية عادةً. يمكن توقع أن تكون الجرعات الحقنية أقل بكثير من الجرعات الفموية وتعطي نفس التأثير.

قد يكون السيتالوبرام الوريدي المتبوع بالجرعات الصيانية للسيتالوبرام الفموي استراتيجية علاجية سريرية مفيدة للمرضى المصابين بالاكتئاب الشديد والمقيمين في المستشفى[13]. كما تم دعم فعالية أفضل واستجابة أسرع (مقارنة بالجرعات الفموية) عند استخدام السيتالوبرام الوريدي في علاج أعراض اضطراب الوسواس القهري[16]. يبدو أن التحضير الوريدي قابل للتحمل بشكل جيد، حيث تكون أشيع الأعراض الجانبية هي الغثيان والصداع والرجفة والنعاس – مشابهة للإعطاء الفموي[17,18]. يصف تقرير حالة لرجل يبلغ من العمر 65 عامًا إضطرابا هذيانيا مفرط الحركية فجائيًا حادًا مرتبطًا بالسيتالوبرام الوريدي[19]. الاسيتالوبرام الوريدي أيضًا موجود على الرغم من أن الدراسات التي تم الإبلاغ عنها حتى الآن هي تحاليل حركية دوائية[20]. يجب ملاحظة أن السيتالوبرام الفموي مرتبط بمخاطر أعلى لتطاول QTc من غيره من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. في حال استخدامها بالوريد في مريض يعاني من مشكلات صحية، يُوصى بمراقبة تخطيط القلب.

كما يتوفر الميرتازابين كتحضير وريدي. تم إعطاؤه عن طريق التسريب البطيء بجرعة 15 ملغ في اليوم لمدة 14 يومًا في دراستين وتم تحمله جيدًا لدى المرضى المصابين بالاكتئاب[21,22]. هناك تقارير عن استخدام الميرتازابين الوريدي بمقدار 6–30 ملغ/يوم لعلاج قيء الحمل الشديد[23,24].

كان الأميتريبتيلين متاحًا كحقن عضلي ووريدي (تم إعطاء الحقن العضلي حقنا وريديا)، وتم استخدام كلا الطريقتين في علاج آلام ما بعد الجراحة والاكتئاب[25]. قد تعني تركيزات التحضير العضلي (10 ملغ/مل) أنه قد يكون هناك حاجة إلى حقن ذات حجم كبير لتحقيق جرعات مضادة للاكتئاب، وهذا يتعارض بوضوح مع استخدامه عضليًا[26]. لم يعد متوفرًا في معظم أنحاء العالم. من المحتمل أن يكون الكلوميبرامين الأكثر دراسة لمضادات الاكتئاب الوريدية. أظهرت الجرعات النبضية المحمَّلة وريديا للكلوميبرامين إنتاج انخفاض أكبر وأسرع في أعراض اضطراب الوسواس القهري مقارنة بالجرعات الفموية[10,27]. احتمالية الآثار الجانبية القلبية الخطيرة عند استخدام أي مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة بشكل وريدي تتطلب مراقبة النبض،ضغط الدم و تخطيط القلب الكهربائي ECG .

الألوبريجنانولون (المسوق باسم بريكسانولون) هو مستقلب داخلي للبروجستيرون في الجسم، وتم ترخيصه في الولايات المتحدة لعلاج الاكتئاب ما بعد الولادة بالوريد. نظرًا للآليته الفريدة للعمل، فإنه ليس مناسبًا لعلاج أنواع أخرى من الاكتئاب. تم استخدام الفورتيوكسيتين الوريدي لتسريع الاستجابة للمحضر الفموي[28]، ولكن هذا التحضير غير متوفر تجارياً.

ALGRAWANY

قد يكون أحد عوامل الجذب في إعطاء مضادات الاكتئاب الوريدية هو بداية التأثير بشكل أسرع، ولكن هذا لم يتم إثباته باستمرار في الدراسات الخاضعة للرقابة.[29]

أظهرت الدراسات الموسعة للكيتامين الوريدي وهو مضاد لمستقبلات الغلوتامات (ن ميتيل دي أسبارتات) تأثيرات سريعة وإن كانت قصيرة الأمد مضادة للاكتئاب،[30] قد تكون المخاوف بشأن مدة الاستجابة طويلة المدى أقل أهمية بالنسبة للمرضى الذين يعانون من اعتلال طبي حاد. تم أيضًا توصيل الكيتامين عبر الأنف، والطريق العضلي، والطرق تحت الجلد،[32،33] تحت اللسان [3،34] وعبر الطرق المخاطية.[35] كما تمت دراسة السكوبولامين الوريدي (الهيوسين) كمضاد للاكتئاب وأنتج تأثيرات سريعة مضادة للاكتئاب خلال 72 ساعة في كل من الاكتئاب أحادي القطب وثنائي القطب.[36-38]

عبر الجلد

يستخدم هلام Amitriptyline في عيادات الألم كمساعد في علاج مجموعة متنوعة من حالات الألم المزمن.[39.40] يتم تحضيره عادة على هيئة 50 مليمول/لتر أو 100 مليمول/لتر. هلام مع أو بدون يدوكائين، وعلى الرغم من أنه أثبت نشاطًا مسكنًا، إلا أنه لا توجد بيانات منشورة عن مستويات البلازما التي يتم الوصول إليها عبر هذا الطريق. تمت صياغة نورتريبتيلين هيدروكلوريد كرقعة عبر الجلد للإقلاع عن التدخين." كما تمت صياغة تركيبات المستحلب النانوي من إيميبرامين ودوكسيبين للتوصيل عبر الجلد لاستخدامها كمسكنات. في وقت كتابة هذا التقرير، لا توجد دراسات منشورة عن بقع نورتريبتيلين أو إيميبرامين أو دوكسيبين. المستحلبات النانوية في حالات الاكتئاب، من غير المرجح أن تحقق أي من هذه التركيبات تركيزات عالية في البلازما بما يكفي لإثارة تأثيرات مضادة للاكتئاب

قد يكون السيليجيلين عن طريق الفم بجرعات أكبر من 20 ملغ / يوم مضادًا للاكتئاب، ولكن يتم فقدان انتقائية الإنزيم عند هذه الجرعات، مما يستلزم اتباع نظام غذائي مقيد بالتيرامين.[43.44] يمكن إعطاء السيليجيلين عبر الجلد. إنه فعال ومقبول ويقدم 25–30٪ من محتوى السيليجيلين على مدار 24 ساعة ويتم الوصول إلى تركيزات البلازما في الحالة المستقرة خلال 5 أيام من الجرعات اليومية. يتجاوز هذا المسار عملية التمثيل الغذائي للمرور الأول، وبالتالي يوفر تركيزًا أعلى وأكثر استدامة في البلازما من السيليجيلين مع الحفاظ نسبيًا على نظام MAO–Aالمعدي المعوي.[46.47] يبدو أنه لا توجد حاجة لتقييد التيرامين عند استخدام الجرعة المنخفضة من التصحيح (6 ملغ / 24 ساعة)، ولم تكن هناك تقارير عن تفاعلات ارتفاع ضغط الدم حتى مع الجرعة الأعلى من التصحيح. يجب على المرضى الذين يستخدمون اللاصقات ذات القوة العالية (9 مجم أو 12 مجم / 24 ساعة) تجنب المواد الغذائية التي تحتوي على نسبة عالية جدًا من التيرامين، ولكن بشكل عام يتم تحمل السيليجيلين عبر الجلد جيدًا.

عبر المستقيم

يفتقر الغشاء المخاطي للمستقيم إلى الزغابات والزغابات الدقيقة الواسعة الموجودة في أجزاء أخرى من الجهاز الهضمي مما يحد من مساحة سطحه. لذلك، يجب أن تكون العوامل المستقيمية في تركيبة تزيد من مدى اتصال المادة الفعالة بالغشاء المخاطي. لا توجد تحاميل مضادة للاكتئاب متاحة بسهولة، ولكن من الممكن تحضيرها بشكل ارتجالي. على سبيل المثال، تم تصنيع تحاميل أميتريبتيلين (في زبدة الكاكاو) بواسطة صيدلية المستشفى ويتم إعطاؤها بجرعة 50 ملغ مرتين يوميًا مع بعض النجاح الشخصي. تم إعطاء [49,50] كبسولة دوكسيبين عن طريق المستقيم مباشرة في علاج الآلام المرتبطة بالسرطان (بدون تركيبة خاصة) وتم إنتاج تراكيز البلازما ضمن الحدود العلاجية.[51]

وبالمثل، فقد تم الإبلاغ عن أن تحاميل إيميبرامين وكلوميبرامين المصنعة بشكل ارتجالي أنتجت مستويات بلازما مماثلة للطريق الفموي للإعطاء.[52] كما تم إعطاء الترازودون بنجاح في تركيبة تحميلة بعد العملية الجراحية للمريض الذي كان مستقر على الصيغة الفموية قبل الجراحة. تم أيضًا استخدام [50،51] أقراص سيرترالين التي يتم تناولها عن طريق المستقيم بنجاح في مريض يعاني من حالة حرجة ويعاني من خلل في الأمعاء.[53]

عبر الأنف

يتوفر الإسكيتامين على شكل رذاذ للأنف (سبرافاتو) وتم ترخيصه في المملكة المتحدة عام 2019 وفي الولايات المتحدة الأمريكية عام 2020 لعلاج اضطراب الاكتئاب الشديد المقاوم للعلاج. ويتطلب ممارسات إدارية محددة (إمالة الرأس)، والتي قد لا يكون من الممكن الالتزام بها في المرضى الذين يعانون من مشاكل طبية. في وقت كتابة هذا التقرير، لم يوصي المعهد الوطني للتميز في الصحة والرعاية في المملكة المتحدة باستخدام الإسكيتامين عن طريق الأنف في علاج الاكتئاب المقاوم للعلاج بسبب المخاوف بشأن الفعالية السريرية وفعالية التكلفة (في الاستخدام طويل المدى). وهذا قد يجعل من الصعب الحصول عليه في مستشفيات المملكة المتحدة حيث يكون الكيتامين (في تركيبات أخرى) رخيصًا ومتوفرًا بسهولة (انظر الجدول 3.13).

الجدول 3.13 التركيبات البديلة وطرق إعطاء مضادات الاكتئاب

اسم الدواء وطريقه	معلومات الجرعة	التصنيع	ملاحظات
Fluoxetine تحت اللسان	جرعات تصل إلى 60 ملغ يوميا	استخدام إعداد fluoxetine السائل	قد تكون مستويات البلازما أقل قليلاً مقارنة بالجرعات الفموية
Selligelin الشدق (ليوفيليسات عن طريق الفم).	10 ملغ (8 × 1.25 ملغ من الليوفيليسات) يومياً	سيفالون المملكة المتحدة المحدودة	التركيبة المجففة بالتجميد المتحللة عن طريق الفم (Zelapar®)مرخصة لعلاج مرض باركنسون. أظهرت بيانات التجربة أن 10 ملجم من تركيبة الليوفيليزات كانت مطلوبة لتثبيط – 5 MAO-Aوقد يكون من الصعب عمليًا إدارتها
Amitriptyline الشدق	يبدأ بجرعة 25 ملغ ليلاً ثم يتم معايرته حتى 125 ملغ يوميًا	Amitriptylineعام	تم سحق الأقراص وتركها تذوب في فم المريض لتعزيز امتصاص الشدق. أبلغ المؤلفون عن انخفاض في اكتئاب المريض[8]
Amitriptyline عن طريق الوريد	25-100 ملغ تعطى في 250 مل كلوريد الصوديوم 0.9% عن طريق التسريب البطيء لمدة 120 دقيقة	اتصل بالمستورد المحلي	تميل التأثيرات الضارة إلى أن تكون مرتبطة بالجرعة وتشبه إلى حد كبير التركيبة الفموية. في الجرعات العالية يحدث النعاس والدوخة. قد يحدث بطء القلب عند تناول جرعات تبلغ حوالي 100 ملغ. يوصى بمراقبة تخطيط القلب

يتبع

ALGRAWANY

الجدول 3.13 (تابع)

اسم الدواء وطريقه	معلومات الجرعة	التصنيع	ملاحظات
Clomipramine طريق الوريد	حقنة 25 ملجم/2 مل الجرعة الأولية هي 25 ملجم مخففة في 500 مل كلوريد الصوديوم 0.9% عن طريق التسريب البطيء لمدة 90 دقيقة. تمت زيادة الجرعة إلى 250–300 ملغ بزيادات قدرها 25 ملغ/يوم على مدى 10–14 يومًا[54،55]	نوفارتيس ديفيانت	الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التي تم الإبلاغ عنها تشبه التركيبة الفموية، والتي تشمل الغثيان والتعرق والأرق والاحمرار والنعاس والتعب وضيق البطن والعصبية. يوصى بمراقبة تخطيط القلب
	استخدم تقرير آخر جرعة البدء البالغة 50 ملغ في الوريد يوميًا ومعايرتها حتى جرعة قصوى تبلغ 225 ملغ/يوم على مدى 5–7 أيام[56]		تم الكشف عن انخفاض الأعراض بعد أسبوع واحد من الجرعة الرابعة الأولى
Citalopram في الوريد	حقن 40 ملجم/مل، جرعات من 20 إلى 40 ملجم في 250 مل كلوريد الصوديوم 0.9% أو جلوكوز 5%، تم استخدام جرعات تصل إلى 80 ملجم في علاج الوسواس القهري، معدل التسريب هو 20 ملجم في الساعة.	لوندبيك – متوفر في بعض البلدان. غير مرخص في المملكة المتحدة، ويمكن استيراده من ألمانيا ولكن قد يستغرق الحصول عليه 3–4 أسابيع	الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الغثيان والصداع والرعشة والنعاس المشابهة للآثار الضارة للمستحضر عن طريق الفم. كما تم الإبلاغ عن حالة هذيان فرط الحركة الحاد. يستخدم لعلاج الاكتئاب والوسواس القهري. يوصى بمراقبة تخطيط القلب
Escitalopram عن طريق الوريد	10 ملغ بالتسريب البطيء خلال 60 دقيقة	لوندبيك – لا يتم تسويقه في أي مكان في العالم	لقد نظرت الدراسات حتى الآن فقط في الملف التعريفي للحركية الدوائية. يوصى بمراقبة تخطيط القلب
Mirtazapine طريق الوريد	محلول تسريب 6 ملجم/2 مل محلول تسريب 15 ملجم / 5 مل جرعة 15 ملجم في الجلوكوز 5٪ على مدى 60 دقيقة	اتصل بالمستورد المحلي	الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الغثيان والتخدير والدوخة المشابهة للآثار الجانبية للمستحضر عن طريق الفم
Trazodone عن طريق الوريد [57]	25–100 ملجم في 250 مل من المحلول الملحي يوميًا لمدة أسبوع واحد، ويستمر لمدة ساعة ونصف تقريبًا. تم تحديد الجرعات الوريدية وفقًا لشدة أعراض الاكتئاب	متوفر فقط في إيطاليا	أظهر الترازودون تحسنًا ملحوظًا في الأعراض فقط بعد أسبوع واحد من العلاج الوريدي وكان أفضل تحملاً من عقار كلوميبرامين.
مستودع ديكانوات فلوبنتكسول العضلي [58]	5 – 10 ملغ/ اسبوعين	لوندبيك ميلان	كان لـ IMفلوبنتكسول تأثير على تحسين الحالة المزاجية ويمكن تحمله جيدًا عند هذه الجرعات. ونادرا ما تظهر تأثيرات خارج الهرمية. وتشمل الآثار الجانبية المبلغ عنها جفاف الفم والدوخة والنعاس

يتبع

الجدول 3.13 (تابع)

اسم الدواء وطريقه	معلومات الجرعة	التصنيع	ملاحظات
Selligelin عبر الجلد	6 ملغ / 24 ساعة، 9 ملغ / 24 ساعة، 12 ملغ / 24 ساعة، الجرعة الأولية هي 6 ملغ / 24 ساعة. المعايرة إلى جرعات أعلى بزيادات 3 ملجم / 24 ساعة على فترات تزيد عن أسبوعين، حتى جرعة قصوى تبلغ 12 ملجم / 24 ساعة [59]	بريستول مايرز سكويب، متاحة عبر Alliance Wholesale	لا تتطلب جرعة 6 ملغ/24 ساعة نظامًا غذائيًا مقيدًا بالتيرامين. عند تناول جرعات أعلى، على الرغم من عدم الإبلاغ عن أي تفاعلات أزمة ارتفاع ضغط الدم، توصي الشركة المصنعة بتجنب المواد الغذائية التي تحتوي على نسبة عالية من التيرامين، وتعد التفاعلات في موقع التطبيق والأرق من أكثر الآثار الجانبية شيوعًا التي تم الإبلاغ عنها
Amitriptyline المستقيم	جرعات تصل إلى 50 ملغ يوميا	التحاميل تم تصنيعها من قبل الصيدليات	تقارير الحالة فقط
Clomipramine المستقيم	لا توجد معلومات مفصلة متاحة		
Emipramin المستقيم	لا توجد معلومات مفصلة متاحة		
Doxepin المستقيم	لا توجد معلومات مفصلة متاحة	تم استخدام الكبسولات عن طريق المستقيم	
Sertraline المستقيم	جرعة البداية: يتم وضع قرص 25 مجم داخل حجرة المستقيم يومياً. تمت معايرة هذا على فترات 3 أيام إلى جرعة قصوى قدرها 100 ملغ في اليوم العاشر	تم استخدام الأقراص بشكل مستقيمي	كشفت المستويات عند جرعة الحالة الثابتة 100 ملغ عن مستويات مصلية يمكن اكتشافها من Sertraline، ولكن ليس المستقلب. وانخفضت المستويات ضمن النطاق المبلغ عنه لمستويات sertralineالتي يتم تناولها عن طريق الفم. لم يتم تسجيل أي آثار سلبية
Trazodone المستقيم	لا توجد معلومات مفصلة متاحة	التحاميل تم تصنيعها من قبل الصيدليات	تم استخدام trazodoneفي تركيبة المستقيم للتحكم في آلام ما بعد الجراحة أو السرطان بدلاً من النشاط المضاد للاكتئاب
Ketamine	V: 0.5مجم/كجم على مدى 40 دقيقة تحت الجلد: الجرعة الأولى 0.25 مجم/كجم بلعة (المدى 12.5-25 مجم)، جرعة العلاج القياسية 0.5 مجم/كجم بلعة (المدى 25-50 مجم) SL: 1.5مجم/كجم	التحضير الوريدي متاح على نطاق واسع	من غير المرجح أن يسبب الكيتامين SC آثارًا جانبية (أعراض انفصامية أو تغيرات في ضغط الدم) مقارنةً بالوريد. ويبدو أن SLجيد التحمل أيضًا. تتزايد الخبرة مع الكيتامين، ولكن يوصى بمشورة الخبراء قبل البدء

ملاحظة: يختلف توفر جميع المستحضرات المذكورة بمرور الوقت ومن بلد إلى آخر. دينار بحريني، مكرر يموت (مرتين في اليوم).

ALGRAWANY

References

1. Cipriani A, et al. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. Can J Psychiatry 2007; 52:553–562.
2. Pakyurek M, et al. Sublingually administered fluoxetine for major depression in medically compromised patients. Am J Psychiatry 1999; 156:1833–1834.
3. Swainson J, et al. Sublingual ketamine: an option for increasing accessibility of ketamine treatments for depression? J Clin Psychiatry 2020; 81:19lr13146.
4. Morgan PT. Treatment-resistant depression: response to low-dose transdermal but not oral selegiline. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:313–314.
5. Fowler JS, et al. Evidence that formulations of the selective MAO-B inhibitor, selegiline, which bypass first-pass metabolism, also inhibit MAO-A in the human brain. Neuropsychopharmacology 2015; 40:650–657.
6. Laffleur F, et al. Modified biomolecule as potential vehicle for buccal delivery of doxepin. Ther Deliv 2016; 7:683–689.
7. Sanz R, et al. Development of a buccal doxepin platform for pain in oral mucositis derived from head and neck cancer treatment. Eur J Pharm Biopharm 2017; 117:203–211. CHAPTER 3
8. Robbins B, et al. Amitriptyline absorption in a patient with short bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1999; 94:2302–2304.
9. Das A, et al. Options when anti-depressants cannot be used in conventional ways. Clinical case and review of literature. Personal Med Psychiatry 2019; 15–16:22–27.
10. Deisenhammer EA, et al. Intravenous versus oral administration of amitriptyline in patients with major depression. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:417–422.
11. Koran LM, et al. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1997; 154:396–401.
12. Svestka J, et al. [Citalopram (Seropram) in tablet and infusion forms in the treatment of major depression]. Cesk Psychiatr 1993; 89:331–339.
13. Baumann P, et al. A double-blind double-dummy study of citalopram comparing infusion versus oral administration. J Affect Disord 1998; 49:203–210.
14. Pollock BG, et al. Acute antidepressant effect following pulse loading with intravenous and oral clomipramine. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:29–35.
15. Sallee FR, et al. Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial. Am J Psychiatry 1997; 154:668–673.
16. Bhikram TP, et al. The effect of intravenous citalopram on the neural substrates of obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2016; 28:243–247.
17. Guelfi JD, et al. Efficacy of intravenous citalopram compared with oral citalopram for severe depression. Safety and efficacy data from a double-blind, double-dummy trial. J Affect Disord 2000; 58:201–209.
18. Kasper S, et al. Intravenous antidepressant treatment: focus on citalopram. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002; 252:105–109.
19. Delic M, et al. Delirium during i. v. citalopram treatment: a case report. Pharmacopsychiatry 2013; 46:37–38.
20. Sogaard B, et al. The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. J Clin Pharmacol 2005; 45:1400–1406.
21. Konstantinidis A, et al. Intravenous mirtazapine in the treatment of depressed inpatients. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12:57–60.
22. Muhlbacher M, et al. Intravenous mirtazapine is safe and effective in the treatment of depressed inpatients. Neuropsychobiology 2006; 53:83–87.
23. Guclu S, et al. Mirtazapine use in resistant hyperemesis gravidarum: report of three cases and review of the literature. ArchGynecolObstet 2005; 272:298–300.
24. Schwarzer V, et al. Treatment resistant hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes mellitus: neonatal withdrawal symptoms after successful antiemetic therapy with mirtazapine. Arch Gynecol Obstet 2008; 277:67–69.
25. Collins JJ, et al. Intravenous amitriptyline in pediatrics. J Pain SymptomManage 1995; 10:471–475. 26. RX List. Elavil. 2021; http://www.rxlist.com.
27. Koran LM, et al. Pulse loading versus gradual dosing of intravenous clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 1998; 8:121–126.
28. Vieta E, et al. Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 2019; 34:153–160.
29. Moukaddam NJ, et al. Intravenous antidepressants: a review. Depress Anxiety 2004; 19:1–9.
30. Murrough JW, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2013; 170:1134–1142.
31. Lapidus KA, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2014; 76:970–976.
32. Loo CK, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. Acta Psychiatr Scand 2016; 134:48–56.
33. George D, et al. Pilot randomized controlled trial of titrated subcutaneous ketamine in older patients with treatment-resistant depression. Am J Geriatr Psychiatry 2017; 25:1199–1209.
34. Lara DR, et al. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16:2111–2117.

35. Nguyen L, et al. Off-label use of transmucosal ketamine as a rapid-acting antidepressant: a retrospective chart review. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11:2667–2673.
36. Jaffe RJ, et al. Scopolamine as an antidepressant: a systematic review. Clin Neuropharmacol 2013; 36:24–26.
37. Furey ML, et al. Pulsed intravenous administration of scopolamine produces rapid antidepressant effects and modest side effects. J Clin Psychiatry 2013; 74:850–851.
38. Drevets WC, et al. Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Biol Psychiatry 2010; 67:432–438.
39. Gerner P, et al. Topical amitriptyline in healthy volunteers. Reg Anesth Pain Med 2003; 28:289–293.
40. Ho KY, et al. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. Clin J Pain 2008; 24:51–55.
41. Melero A, et al. Nortriptyline for smoking cessation: release and human skin diffusion from patches. Int J Pharm 2009; 378:101–107.
42. Sandig AG, et al. Transdermal delivery of imipramine and doxepin from newly oil-in-water nanoemulsions for an analgesic and anti-allodynic activity: development, characterization and in vivo evaluation. Colloids SurfB Biointerfaces 2013; 103:558–565.
43. Sunderland T, et al. High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients. Arch Gen Psychiatry 1994; 51:607–615.
44. Mann JJ, et al. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:45–50.
45. Viatris. EMSAM®* (selegiline transdermal system). 2021; https://www.viatris.com/en-us/lm/countryhome/us-products/productcatalog/productdetails?id=bcd487dc-1180-48d3-a0ca-4ac8927c6980.
46. Wecker L, et al. Transdermal selegiline: targeted effects on monoamine oxidases in the brain. Biol Psychiatry 2003; 54:1099–1104.
47. Azzaro AJ, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of selegiline following treatment of healthy subjects with the selegiline transdermal system (6 mg/24 h): a comparison with oral selegiline capsules. J Clin Pharmacol 2007; 47:1256–1267.
48. Amsterdam JD, et al. Selegiline transdermal system in the prevention of relapse of major depressive disorder: a 52-week, double-blind, placebo-substitution, parallel-group clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:579–586.
49. Adams S. Amitriptyline suppositories. N Engl J Med 1982; 306:996.
50. Mirassou MM. Rectal antidepressant medication in the treatment of depression. J Clin Psychiatry 1998; 59:29.
51. Storey P, et al. Rectal doxepin and carbamazepine therapy in patients with cancer. N Engl J Med 1992; 327:1318–1319.
52. Chaumeil JC, et al. Formulation of suppositories containing imipramine and clomipramine chlorhydrates. Drug Dev Ind Pharm 1988; 15–17:2225–2239.
53. Leung JG, et al. Rectal bioavailability of sertraline tablets in a critically ill patient with bowel compromise. J Clin Psychopharmacol 2017; 37:372–373.
54. Lopes R, et al. The utility of intravenous clomipramine in a case of Cotard's syndrome. Rev Bras Psiquiatr 2013; 35:212–213.
55. Fallon BA, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:918–924.
56. Karameh WK, et al. Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2015; 19:pyv084.
57. Buoli M, et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. CNS Spectr 2019; 24:258–264.
58. Maragakis BP. A double-blind comparison of oral amitriptyline and low-dose intramuscular flupenthixol decanoate in depressive illness. Curr Med Res Opin 1990; 12:51–57.
59. Nandagopal JJ, et al. Selegiline transdermal system: a novel treatment option for major depressive disorder. Exp Opin Pharmacother 2009; 10:1665–1673.

ALGRAWANY

الوقاية من مضادات الاكتئاب

الحلقة الأولى

الفصل 3 يجب علاج نوبة واحدة من الاكتئاب لمدة 6–9 أشهر على الأقل بعد الشفاء التام.[1] إذا توقف العلاج المضاد للاكتئاب فور الشفاء، فإن 50٪ من المرضى يعانون من عودة أعراض الاكتئاب في غضون 3–6 أشهر. أظهرت دراسة تاريخية عن صيانة فلوكستين[2] أن إيقاف العلاج الناجح بعد 12 أسبوعًا أعطى أسوأ نتيجة للانتكاس، يليه الانسحاب عند 26 أسبوعًا ثم الانسحاب عند 50 أسبوعًا (عند هذه النقطة لم يختلف العلاج الوهمي والعلاج النشط فيما يتعلق بخطر الانتكاس). اقترحت تجربة أخرى أنه يجب محاولة الانسحاب فقط عندما يكون المرضى "خاليين من الأعراض المهمة لمدة 16–20 أسبوعًا"[3]. حتى الاستخدام غير المستمر لمضادات الاكتئاب خلال الأشهر الستة الأولى من العلاج يتنبأ بمعدلات أعلى من الانتكاس.[4]

الاكتئاب المتكرر

يكون اضطراب الاكتئاب الشديد متواصلًا في 15% من الحالات ومتكررًا في 35%. حوالي نصف أولئك الذين يعانون من أول نوبة يتعافون ولا يعانون من نوبات أخرى.[5] من المعروف أن العديد من العوامل تزيد من خطر تكرار المرض، بما في ذلك التاريخ العائلي للاكتئاب، والاكتئاب المتكرر، والأمراض النفسية غير العاطفية المتزامنة، والجنس الأنثوي، والعمر الطويل. مدة النوبة، ودرجة مقاومة العلاج،[6] الأمراض الطبية المزمنة والعوامل الاجتماعية (مثل عدم وجود علاقات ثقة والضغوطات النفسية والاجتماعية). بعض الأدوية الموصوفة قد تعجل بالاكتئاب.[6,7] يوضح الشكل 3.5 خطر تكرار المرض لدى المرضى الذين يعانون من نوبات متعددة: أولئك الذين تم اختيارهم في الدراسة قد عانوا بالفعل من ثلاث نوبات من الاكتئاب على الأقل، مع 3 سنوات أو أقل بين النوبات.[8,9] المصابون بالاكتئاب معرضون بشكل متزايد لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. وتزداد الوفيات الناجمة عن الانتحار بشكل ملحوظ مقارنة بالمعايير السكانية. خلص التحليل التلوي لدراسات استمرار مضادات الاكتئاب[11] إلى أن استمرار العلاج بمضادات الاكتئاب يقلل من احتمالات الانتكاس الاكتئابي بنحو الثلثين،

الشكل 3.5 خطر تكرار الاكتئاب في المرضى الذين يعانون من نوبات متعددة. المرضى أصيبوا بثلاث نوبات على الأقل من الاكتئاب خلال 3 سنوات أو أقل بين النوبات.

وهو ما يعادل تقريبًا خفض المخاطر المطلقة إلى النصف. أنتج التحليل التلوي اللاحق لـ 54 دراسة نفس النتائج تقريبًا: انخفضت احتمالات الانتكاس بنسبة 65%.[12] يكون خطر الانتكاس أكبر في الأشهر القليلة الأولى بعد التوقف؛ وهذا ينطبق بغض النظر عن مدة العلاج السابق.[13] تستمر الفوائد لمدة 36 شهرًا وما بعدها ويبدو أنها متشابهة عبر مجموعات المرضى غير المتجانسة (النوبة الأولى، والنوبات المتعددة والمزمنة)، على الرغم من أن أياً من الدراسات لم تشمل مرضى الحلقة الأولى فقط. يلزم إجراء دراسات محددة على مرضى المرحلة الأولى للتأكد من أن العلاج بعد 6 إلى 9 أشهر يمنح فائدة إضافية لهذه المجموعة من المرضى. معظم البيانات مخصصة للبالغين من غير كبار السن.

وجدت تجربة معشاة ذات شواهد من العلاج المداومة لدى المرضى المسنين، والعديد منهم كانوا في الحلقة الأولى، أن العلاج المستمر بمضادات الاكتئاب مفيد على مدى عامين مع حجم تأثير مماثل لتلك التي تظهر لدى البالغين.[14] أظهرت تجربة عشوائية معشاة ذات شواهد صغيرة (العدد = 22) فائدة من مضادات الاكتئاب الوقائية في المراهقين.[15]

العديد من المرضى الذين قد يستفيدون من العلاج المداوم بمضادات الاكتئاب لا يحصلون عليها. [16] إن ضمان الإدارة المثلى للاكتئاب طويل الأمد يقلل بشكل كبير من الوفيات المرتبطة بهذه الحالة.[١٧]

وجهة نظر الأقلية هي أن التأثيرات الوقائية لمضادات الاكتئاب قد تم المبالغة في تقديرها بسبب الخلط في تجارب المداومة – قد يتم سحب العلاج الدوائي الفعال فجأة، وطريقة هذا الانسحاب (وليس بالضرورة الانسحاب نفسه) هي التي تزيد من خطر الانتكاس. [18،19] وهكذا، فإن جزءًا على الأقل من الميزة الملحوظة لمواصلة العلاج مستمدة من العلاج دون المستوى الأمثل في المرضى الذين تحولوا إلى الدواء الوهمي. تستخدم الدراسات الحديثة فترات أطول (شهر أو أكثر) للانسحاب من العلاج الفعال،[20] ولكن حتى هذه قد لا تكون طويلة بما يكفي للسماح بالإلغاء الكامل للآثار السلبية للانسحاب.[21] هناك أيضًا مدرسة فكرية أقلية تفترض أن قد تؤدي مضادات الاكتئاب في النهاية إلى تفاقم الحالات التي تعالجها.[22] يأتي بعض الدعم لهذه النظرية من ملاحظة أن الاستجابة لمضادات الاكتئاب تقل بما يتماشى مع عدد مضادات الاكتئاب الموصوفة مسبقًا.[23]

تشمل العيوب المحتملة الأخرى لمضادات الاكتئاب طويلة المدى زيادة خطر الإصابة بالجهاز الهضمي والنزيف الدماغي (انظر القسم الخاص بـ SSRIs والنزيف في هذا الفصل) وخطر إضافي للتفاعل مع الأدوية الموصوفة بشكل مشترك والتي من المحتمل أن تزيد من خطر النزيف أو نقص صوديوم الدم.

هذه الملاحظات، إلى جانب الوعي بأن تجارب المداومة قد أجريت إلى حد كبير على أولئك الذين هم في حالة هدوء، تشير بقوة إلى أن العلاج المضاد للاكتئاب يجب أن يستمر فقط عندما يكون هناك دليل واضح على فعالية كبيرة. قد يبدو هذا بمثابة نقطة واضحة ولكن الخبرة السريرية تشير إلى أن العلاج المضاد للاكتئاب على المدى الطويل أو غير الفعال أو الفعال جزئيًا هو أمر شائع. يجب أن يكون العلاج الهدف هو تحقيق مغفرة والحفاظ عليها. الأعراض المتبقية تنذر بنتيجة سيئة وارتفاع خطر الانتكاس.[٢٤]

توصي (نايس) بما يلي : [٢٥]

- يجب نصح المرضى الذين أصيبوا بنوبتين أو أكثر من نوبات الاكتئاب في الماضي القريب، والذين عانوا من ضعف وظيفي كبير خلال هذه النوبات، بمواصلة تناول مضادات الاكتئاب لمدة عامين على الأقل.

- يجب إعادة تقييم المرضى الذين يخضعون لعلاج المداومة، مع الأخذ في الاعتبار العمر والحالات المرضية المصاحبة وعوامل الخطر الأخرى في قرار مواصلة علاج المداومة بعد عامين.

ALGRAWANY

جرعة للوقاية

يجب أن يتلقى البالغون نفس الجرعة المستخدمة في العلاج الحاد.[26] هناك بعض الأدلة التي تدعم استخدام جرعات أقل في المرضى المسنين: يوفر دوسوليبين 75 ملغ / يوم علاجًا وقائيًا فعالًا[27] ولكنه نادرًا ما يستخدم الآن ويتم حجزه للاستخدام المتخصص. لا يوجد دليل يدعم استخدام جرعات أقل من المعيارية من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية.[28] معدلات الانتكاس بعد العلاج بالصدمات الكهربائية مماثلة لتلك التي تحدث بعد التوقف عن مضادات الاكتئاب.[29]

ستكون هناك حاجة إلى العلاج الوقائي المضاد للاكتئاب، ومن الأفضل استخدام دواء مختلف عن ذلك الذي فشل في الحصول على المريض. جيد في المقام الأول، على الرغم من عدم وجود بيانات جيدة في هذا المجال.

الفصل الثالث لليثيوم أيضًا بعض الفعالية في الوقاية من الاكتئاب أحادي القطب؛ الفعالية بالنسبة لمضادات الاكتئاب غير معروفة.[30] ومع ذلك، فقد ثبت أن علاج الليثيوم يرتبط بأفضل النتائج لأي علاج للاكتئاب أحادي القطب.[31] توصي NICEبعدم استخدام الليثيوم كدواء وقائي وحيد في الاكتئاب أحادي القطب.[25] هناك بعض الدعم لاستخدام مزيج من الليثيوم والنورتريبتيلين.[32]

العلاج المداوم بالليثيوم يحمي من الانتحار.[26]

النقاط الرئيسية التي يجب أن يعرفها المرضى

- يجب معالجة نوبة واحدة من الاكتئاب لمدة تتراوح بين 6 و9 أشهر بعد التعافي.
- إن خطر تكرار مرض الاكتئاب مرتفع ويزداد مع كل نوبة.
- أولئك الذين عانوا من نوبات متعددة قد يحتاجون إلى العلاج لسنوات عديدة.
- تزداد فرص البقاء بصحة جيدة بشكل كبير عند تناول مضادات الاكتئاب.
- مضادات الاكتئاب هي:
  - فعالة
  - لا تسبب الإدمان (على الرغم من إمكانية توقع ظهور أعراض الانسحاب)
  - لا يُعرف عنها أنها تفقد فعاليتها مع مرور الوقت
  - لا يُعرف عنها أنها تسبب آثارًا جانبية جديدة طويلة المدى.
- يجب الاستمرار في تناول الدواء بجرعة العلاج. إذا كانت الآثار الجانبية غير محتملة، فقد يكون من الممكن العثور على بديل أكثر ملاءمة.
- إذا قرر المرضى إيقاف أدويتهم، فيجب ألا يتم ذلك فجأة، لأن ذلك قد يؤدي إلى آثار التوقف غير السارة (انظر "أعراض انسحاب مضادات الاكتئاب" في هذا الفصل) ويزيد من خطر الانتكاس.[33] يجب تقليل الدواء ببطء تحت إشراف متخصص.[21]

References

1. Cleare A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2015; 29:459–525.
2. Reimherr FW, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. Am J Psychiatry 1998; 155:1247–1253.
3. Prien RF, et al. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? Am J Psychiatry 1986; 143:18–23.
4. Kim KH, et al. The effects of continuous antidepressant treatment during the first 6months on relapse or recurrence of depression. J Affect Disord 2011; 132:121–129.
5. Eaton WW, et al. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry 2008; 65:513–520.

6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. Clinical Guidance [CG91]. 2009; http://www.nice.org.uk/CG91.
7. Patten SB, et al. Drug-induced depression. Psychother Psychosom 1997; 66:63–73.
8. Frank E, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:1093–1099.
9. Kupfer DJ, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:769–773.
10. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. Acta Psychiatr Scand 2008; 118:434–442.
11. Geddes JR, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003; 361:653–661.
12. Glue P, et al. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. Aust N Z J Psychiatry 2010; 44:697–705.
13. Keller MB, et al. The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. J Clin Psychiatry 2007; 68:1246–1256.
14. Reynolds CF, III, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. N Engl J Med 2006; 354:1130–1138.
15. Cheung A, et al. Maintenance study for adolescent depression. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008; 18:389–394.
16. Holma IA, et al. Maintenance pharmacotherapy for recurrent major depressive disorder: 5-year follow-up study. Br J Psychiatry 2008; 193:163–164.
17. Gallo JJ, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. BMJ 2013; 346:f2570.
18. Cohen D, et al. Withdrawal effects confounding in clinical trials: another sign of a needed paradigm shift in psychopharmacology research. Ther Adv Psychopharmacol 2020; 10:2045125320964097.
19. Hengartner MP. Editorial: antidepressant prescriptions in children and adolescents. Front Psychiatry 2020; 11:600283.
20. DeRubeis RJ, et al. Prevention of recurrence after recovery from a major depressive episode with antidepressant medication alone or in combination with cognitive behavioral therapy: phase 2 of a 2-phase randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2020; 77:237–245.
21. Horowitz MA, et al. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. Lancet Psychiatry 2019; 6:538–546.
22. Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. Ther Adv Psychopharmacol 2020; 10:2045125320970325.
23. Amsterdam JD, et al. Prior antidepressant treatment trials may predict a greater risk of depressive relapse during antidepressant maintenance therapy. J Clin Psychopharmacol 2019; 39:344–350.
24. Kennedy N, et al. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. J Affect Disord 2004; 80:135–144.
25. National Institute for Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. Clinical Guidance [CG90]; 2009 (last reviewed December 2013); https://www.nice.org.uk/guidance/cg90.
26. Anderson IM, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2008; 22:343–396.
27. Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. Br J Psychiatry 1993; 162:175–182.
28. Franchini L, et al. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry 1998; 59:229–232.
29. Nobler MS, et al. Refractory depression and electroconvulsive therapy. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1994.
30. Cipriani A, et al. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD003492.
31. Young AH. Lithium for long-term treatment of unipolar depression. Lancet Psychiatry 2017; 4:511–512.
32. Sackeim HA, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:1299–1307.
33. Baldessarini RJ, et al. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Psychiatry 2010; 167:934–941.

ALGRAWANY

التفاعلات الدوائية مع مضادات الاكتئاب

يمكن أن تتفاعل الأدوية مع بعضها البعض بطريقتين مختلفتين:

■ التفاعلات الدوائية حيث يتداخل أحد الأدوية مع امتصاص دواء آخر أو توزيعه أو استقلابه أو التخلص منه. وهذا قد يؤدي إلى تأثير تحت العلاجي أو سمية. تتضمن أكبر مجموعة من التفاعلات الحركية الدوائية الأدوية التي تثبط أو تحفز إنزيمات CYP450الكبدية (انظر الجدولين 3.14 و3.15). تشمل أنظمة الإنزيمات الأخرى FMO[1] وUGT[2] بينما يشارك كلا النظامين الإنزيميين الأخيرين في استقلاب الأدوية ذات المؤثرات العقلية، إلا أن قدرة الأدوية على تثبيط أو تحفيز أنظمة الإنزيم هذه لم تتم دراستها بشكل جيد. قد يكون من الصعب التنبؤ بالعواقب السريرية للتفاعلات الحركية الدوائية لدى مريض فردي. بعضها ذو أهمية سريرية عالية؛ على سبيل المثال، عندما يتم تناول الباروكستين (مثبط قوي لـ CYP2D6)مع عقار تاموكسيفين، فإن ما يصل إلى امرأة واحدة إضافية من كل 20 امرأة سوف تموت خلال 5 سنوات من إيقاف عقار تاموكسيفين. العوامل التالية تؤثر على نتائج التفاعلات: درجة تثبيط الإنزيم أو تحريضه، الخصائص الدوائية للدواء المصاب والأدوية الأخرى التي يتم تناولها بشكل متزامن، والعلاقة بين مستوى البلازما والتأثير الدوائي للدواء المصاب، والعوامل الخاصة بالمريض مثل التباين في دور المسارات الأيضية الأولية والثانوية ووجود أمراض مصاحبة مرض جسدي[4]

الجدول 3.14 ملخص التأثيرات المضادة للاكتئاب على إنزيمات CYP[5–7]

مضاد الاكتئاب	الركيزة	يمنع
SSRIs		
Citalopram	***CYP2C19***, *CYP2D6, CYP3A4*	*CYP2D6* (weak)
Escitalopram	***CYP2C19***, *CYP2D6, CYP3A4*	*CYP2D6* (weak)
Fluoxetine	***CYP2D6***, *CYP3A4*	***CYP2D6*** *(moderate to potent), CYP2C9 (moderate), CYP3A4 (weak)*
Fluvoxamine	***CYP2D6***; others possibly involved	***CYP1A2*** (potent), ***CYP2C19*** (potent), *CYP3A4* (weak), *CYP2C9* (weak)
Paroxetine	***CYP2D6***	***CYP2D6*** (potent)
Sertraline	***CYP3A4***, *CYP2D6* (minor) and possibly other pathways	***CYP2D6*** (weak)
SNRIs		
Desvenlafaxine	***CYP3A4***	*CYP2D6* (weak)
Duloxetine	***CYP1A2, CYP2D6***	*CYP2D6* (moderate)
Levomilnacipran	***CYP3A4***, *CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6*	
Venlafaxine	***CYP2D6***, *CYP3A4*	*CYP2D6* (weak)

يتبع

الجدول 3.14 تتمة

مضاد الاكتئاب	الركيزة	يمنع
TCAs		
Amitriptyline	***CYP1A2, CYP2D6,*** *CYP3A4, CYP2C19*	
Clomipramine		
Desipramine	***CYP2D6***	
Dosulepin	*CYP2D6* and possibly other pathways	
Doxepin	*CYP2D6, CYP1A2* (minor), *CYP3A4* (minor)	
Imipramine	***CYP1A2, CYP2D6,*** *CYP3A4, CYP2C19*	
Nortriptyline	***CYP2D6***	
Trimipramine	***CYP2D6***	
Others		
Agomelatine	***CYP1A2***	
Bupropion	***CYP2B6***	***CYP2D6 (potent)***
Esketamine	***CYP3A4, CYP2B6***	
Mianserin	*CYP2D6*	
Mirtazapine	*CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4*	*CYP2D6 (weak)*
Reboxetine	***CYP3A4***	
Trazodone	***CYP3A4***	
Vortioxetine	***CYP2D6***, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	
Vilazodone	***CYP3A4***	*CYP2C8*

تشير الإنزيمات المميزة بالخط **العريض** إلى ما يلي:

- مسار الإنزيم الأيضي السائد أو
- نشاط الإنزيم السائد.
- **التفاعلات الديناميكية الدوائية** حيث يتم تغيير تأثيرات دواء ما بواسطة دواء آخر عبر آليات فسيولوجية مثل المنافسة المباشرة في مواقع المستقبلات (على سبيل المثال، منبهات الدوبامين مع حاصرات الدوبامين قد تلغي أي تأثير علاجي)، وزيادة مسار الناقل العصبي نفسه (على سبيل المثال فلوكستين مع ترامادول أو يمكن أن يؤدي التريبتان إلى متلازمة السيروتونين) أو التأثير على الأداء الفسيولوجي للجهاز/الجهاز بطرق مختلفة (على سبيل المثال، مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية تضعف التخثر ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تهيج الغشاء المخاطي في المعدة، لذلك عندما يتم استخدام هذه الأدوية معًا، يزداد خطر نزيف الجهاز الهضمي). تتوفر جداول التفاعل الحديثة بسهولة عبر الإنترنت ويتم وصف معظم التفاعلات المعروفة في الأدبيات الخاصة بالمنتج الفردي.

التفاعلات الدوائية

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات [7–10]

- هي حاصرات H1 (مهدئة). يمكن أن يتفاقم هذا التأثير بسبب الأدوية المهدئة الأخرى أو الكحول. احذر من اكتئاب الجهاز التنفس

ALGRAWANY

■ مضادات الكولين (جفاف الفم، عدم وضوح الرؤية، الإمساك). يمكن أن يتفاقم هذا التأثير بسبب أدوية أخرى مضادة للكولين مثل مضادات الهيستامين أو مضادات الذهان. احذر من أن ضعف الإدراك وانسداد الجهاز الهضمي

■ هما من حاصرات ألفا 1 الأدرينالية (انخفاض ضغط الدم الوضعي). يمكن أن يتفاقم هذا التأثير بسبب الأدوية الأخرى التي تمنع مستقبلات α1 والأدوية الخافضة للضغط بشكل عام. احذر السقوط. الأدرينالين بالاشتراك مع حاصرات ألفا 1 يمكن أن يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم

■ يسبب عدم انتظام ضربات القلب. يجب توخي الحذر مع الأدوية الأخرى التي يمكن أن تغير التوصيل القلبي بشكل مباشر أو غير مباشر. انظر القسم الخاص بـ "عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن مضادات الاكتئاب" في هذا الفصل

■ الفصل 3 خفض عتبة النوبات. يجب توخي الحذر عند تناول أدوية الاختلاج الأخرى (مثل مضادات الذهان) وخاصة إذا كان المريض يعالج من الصرع. انظر القسم الخاص بـ "الصرع" (الفصل 10)

■ يمتلكون درجات متفاوتة من تثبيط إعادة امتصاص السيروتونين (على سبيل المثال إيميبرامين وكلوميبرامين على وجه الخصوص). هناك احتمال أن تتفاعل هذه الأدوية مع أدوية هرمون السيروتونين الأخرى (مثل ترامادول، SSRIs، MAOIs، التريبتان) لتسبب متلازمة السيروتونين

SSRIs/SNRIs[7–9,11,12]

■ زيادة النقل العصبي هرمون السيروتونين. إن مصدر القلق الرئيسي عند وصفه مع أدوية هرمون السيروتونين الأخرى هو متلازمة السيروتونين التي تمنع تراكم الصفائح الدموية وتزيد من خطر النزيف، خاصة في الجهاز الهضمي العلوي. يتفاقم هذا التأثير عند استخدام الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (انظر القسم الخاص بـ "مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية والنزيف" في هذا الفصل). قد يكون من المرجح أكثر من مضادات الاكتئاب الأخرى أن تسبب نقص صوديوم الدم (انظر القسم الخاص بـ "نقص صوديوم الدم الناجم عن مضادات الاكتئاب" في هذا الفصل). قد يؤدي هذا إلى تفاقم اضطرابات الإلكتروليت التي تسببها أدوية أخرى مثل مدرات البول.

■ قد يسبب هشاشة العظام. وهذا يزيد من التأثيرات السلبية للأدوية التي ترفع هرمون البرولاكتين على كثافة المعادن في العظام ويزيد من مخاطر الضرر السريري في حالة سقوط المريض.

MAOIs[13,14]

■ منع تدمير الناقلات العصبية أحادية الأمين (مثل السيروتونين). إن الوصفة الطبية المشتركة مع أدوية هرمون السيروتونين (على وجه الخصوص، مثبطات امتصاص السيروتونين أو عوامل الإطلاق) قد تؤدي إلى خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين القاتلة. تشمل الأمثلة مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية ومضادات الاكتئاب ذات الصلة ولكن أيضًا بعض الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية (مثل الكلورفينامين والدكستروميتورفان) والمواد الأفيونية (مثل الترامادول والبيثيدين) والأدوية التي يُساء استخدامها (مثل عقار إم دي إم إيه)

■ تمنع تدمير الناقلات العصبية الأخرى أحادية الأمين (مثل الكاتيكولامينات). الوصفة الطبية المشتركة مع الأدوية المحاكية للودي التي ترفع ضغط الدم (مثل المنشطات النفسية) يمكن أن تسبب أزمات ارتفاع ضغط الدم. تمنع مثبطات MAOI أيضًا تحلل التيرامين الغذائي (مستويات عالية موجودة في الأطعمة القديمة والمخمرة)، والذي يعمل كعامل إطلاق للكاتيكولامينات مما يؤدي إلى تفاعلات ارتفاع ضغط الدم المماثلة.

الجدول 3.15 التفاعلات الدوائية – ملخص موجز للتفاعلات الهامة3،15

CYP3A4/5/7	CYP2D6 C	CYP2C19	CYP2C9	CYP2B6	CYP1A2
60% محتوى p450	3-5% من القوقازيين يعانون من ضعف التمثيل الغذائي	~20% من الآسيويين و3-5% من القوقازيين يعانون من ضعف التمثيل الغذائي	5-10% من القوقازيين يعانون من ضعف التمثيل الغذائي	2-10% من إجمالي محتوى CYPالكبدي	تعدد الأشكال الجيني
الناجمة عن:	الناجمة عن:	الناجمة عن:	الناجمة عن:	الناجمة عن:	الناجمة عن:
Carbamazepine Phenytoin Prednisolone Rifampicin	Carbamazepine Phenytoin	Apalutamide Rifampicin Enzalutamide Artemisinin Efavirenz	Phenytoin Rifampicin	Carbamazepine Efavirenz Lopinavir Rifampicin Ritonavir	Carbamazepine Charcoal cooking Tobacco smoke Omeprazole Phenobarbital Phenytoin
منعت من:	منعت من:	منعت من:	منعت من:	منعت من:	منعت من:
Erythromycin Fluoxetine Fluvoxamine Grapefruit Juice Ketoconazole Norfluoxetine Paroxetine Sertraline Tricyclics	Chlorpromazine Bupropion Duloxetine Fluoxetine Fluphenazine Haloperidol Paroxetine Sertraline Tricyclics	Fluconazole Fluoxetine Fluvoxamine Esomeprazole Moclobemide Omeprazole Voriconazole Armodafinil Etravirine Isoniazid Modafinil Cimetidine	Cimetidine Fluoxetine Fluvoxamine Moclobemide Sertraline	Clopidogrel Ticlopidine Voriconazole	Cimetidine Ciprofloxacin Erythromycin Fluvoxamine
يستقلب:	يستقلب:	يستقلب:	يستقلب:	يستقلب:	يستقلب:
Calcium Blockers Carbamazepine Clozapine Donepezil Erythromycin Galantamine Methadone Levomilnacipran Mirtazapine Reboxetine Risperidone Statins Tricyclics Valproate Venlafaxine Vilazodone Vortioxetine Z-hypnotics	Clozapine Codeine Donepezil Duloxetine Haloperidol Phenothiazines Risperidone Tamoxifen Tricyclics Tramadol Trazodone Venlafaxine Vortioxetine	Citalopram Diazepam Moclobemide	Agomelatine Bupropion Citalopram Diazepam Omeprazole Phenytoin Tricyclics Warfarin	Bupropion Methadone Tramadol	Agomelatine Benzodiazepines Caffeine Clozapine Duloxetine Haloperidol Mirtazapine Olanzapine Ramelteon Theophylline Tizanidine Tricyclics Warfarin

ALGRAWANY

بشكل عام

تجنب/تقليل المشكلات إلى الحد الأدنى من خلال:

- عند استخدام الأدوية المضادة للاكتئاب، اختر الأدوية الأكثر أمانًا للاستخدام معًا وراقب بعناية الآثار الجانبية عند بدء استخدام مضاد الاكتئاب الثاني
- تجنب الوصفات الطبية المشتركة لأدوية أخرى ذات صيدلانية مماثلة ولكن لا يتم تسويقها على أنها مضادات الاكتئاب (مثل أتوموكسيتين، بوبروبيون)

References

1. Cashman JR. Human flavin-containing monooxygenase: substrate specificity and role in drug metabolism. Curr Drug Metabol 2000; 1:181–191.
2. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. Ann Pharmacother 1998; 32:554–563.
3. Kelly CM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ 2010; 340:c693.
4. Devane CL. Antidepressant-drug interactions are potentially but rarely clinically significant. Neuropsychopharmacology 2006; 31:1594–1604.
5. Andrade C. Ketamine for depression, 5: potential pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions. J Clin Psychiatry 2017; 78:e858–e861.
6. Preskorn SH. Drug-drug interactions (DDIs) in psychiatric practice, part 9: interactions mediated by drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes. J Psychiatr Pract 2020; 26:126–134.
7. Medicines Complete. Stockley's drug interactions. 2020; https://www.medicinescomplete.com.
8. Preskorn SH. Drug-drug interactions (DDIs) in psychiatric practice, part 8: relative receptor binding affinity as a way of understanding the differential pharmacology of currently available antidepressants. J Psychiatr Pract 2020; 26:46–51.
9. BNF Online. British national formulary. 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current. 10. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol 2007; 151:737–748.
11. Preskorn SH. Drug-drug interactions (DDIs) in psychiatric practice, part 6: pharmacodynamic considerations. J Psychiatr Pract 2019; 25:290–297.
12. Williams LJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23:84–87.
13. Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. J Clin Psychopharmacol 2011; 31:66–74.
14. Grady MM, et al. Practical guide for prescribing MAOIs: debunking myths and removing barriers. CNS Spectr 2012; 17:2–10.
15. Mitchell PB. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. Drug Saf 1997; 17:390–406.
16. Hedrich WD, et al. Insights into CYP2B6-mediated drug-drug interactions. Acta Pharm Sin B 2016; 6:413–425.

التأثيرات القلبية لمضادات الاكتئاب – ملخص

يتم تلخيص التأثيرات القلبية لمضادات الاكتئاب في الجدول 3.16

الجدول 3.16 التأثيرات القلبية لمضادات الاكتئاب

الدواء	معدل ضربات القلب	ضغط الدم	QTc	لانظميات	اضرابات التوصيل	قيود مرخصة بعد MI	التعليقات
Agomelatine 1,2	لا تغيرات ذكرت	لم يتم الإبلاغ عن أي تغييرات	حالة واحدة من إطالة QTc	لم يتم الإبلاغ عن عدم انتظام ضربات القلب	غير واضح	لا توجد إشارة كونترا محددة	يوصى بحذر
Bupropion *3-6	زيادة طفيفة	زيادات طفيفة في ضغط الدم ولكن يمكن أن يكون كبيرًا في بعض الأحيان. نادرا – انخفاض ضغط الدم الوضعي	تم الإبلاغ عن ولكن QTc تقصير تم الإبلاغ عن إطالة في حالات الجرعة الزائدة	بدون تأثير. تقارير نادرة في جرعة زائدة	لا تأثير	جيد التحمل للإقلاع عن التدخين في مرضى ما بعد MI	كن على دراية بإمكانيات التفاعل. مراقبة ضغط الدم
Citalopram 7-11 **(افترض نفس الشيء بالنسبة escitalopram)**	انخفاض طفيف في معدل ضربات القلب	انخفاض طفيف في ضغط الدم الانقباضي	الزيادة المرتبطة بلجرعة في QTc	تم الإبلاغ عن Torsade de Pointes بشكل	لا تأثير	الحذر في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الأخير أو قصور القلب غير المعوض. ولكن بعض الأدلة على السلامة في الأمراض القلبية	المستقلب الصغير الذي يزيد فترة QTc. لا يوجد دليل واضح على زيادة خطر عدم انتظام ضربات
Duloxetine 12-17	زيادة طفيفة	(SPCتأثير مهم (انظر الحذر في ارتفاع ضغط الدم	تقارير معزولة عن QT إطالة	تقارير معزولة عن السمية	تقارير معزولة عن السمية	الحذر في المرضى الذين يعانون من "الذين يمكن أن تتضرر حالتهم بسبب زيادة معدل ضربات القلب أو زيادة في ضغط الدم"	لا ينصح بأمراض القلب الأيونية
Fluoxetine 18-12	انخفاض طفيف في متوسط معدل ضربات القلب	تأثير ضئيل على ضغط الدم	لا يوجد تأثير على QTc الفاصل الزمني	لا تأثير	لا تأثير	الحذر في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد أو قصور القلب غير المعوض	دليل على السلامة بعد MI
Fluvoxamine 22,23	تأثير ضئيل على معدل ضربات القلب	انخفاض طفيف في ضغط الدم الانقباضي	لا يوجد تأثير كبير على QTc	لا تأثير	لا تأثير	حذر	لوحظت تغييرات محدوده في تخطيط القلب

يتبع

AL GRA WANY

الجدول 3.16 (تتمة)

الدواء	معدل ضربات القلب	ضغط الدم	QTc	لانظميات	اضرابات التوصيل	قيود مرخصة بعد MI	التعليقات
Levomilnacipran 24.25	زيادة طفيفة	زيادة صغيرة	لا يوجد تأثير على الفاصل الزمنيQTc	يجب معالجة حالات عدم انتظام ضربات القلب	لا تأثير	الحذر عند مرضى القلب	مراقبة معدل ضربات القلب وضغط الدم
Lofepramine 26.27	زيادة متواضعة في معدل ضربات القلب	انخفاض أقل في ضغط الدم الوضعي مقارنة بأجهزة TCASالأخرى	يمكن أن يطيل فترة QTCبجرعات أعلى	قد يحدث بجرعات أعلى، ولكنه نادر	غير واضح	CI في المرضى الذين يعانون من MI الأخيرة	أقل سمية للقلب من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأخرى. الأسباب غير واضحة
MAOIs26.28	انخفاض في معدل ضربات القلب	انخفاض ضغط الدم الوضعي خطر أزمة ارتفاع ضغط الدم	غير واضح ولكن قد يؤدي إلى تقصير فترةQTc	قد يسبب عدم انتظام ضربات القلب وانخفاضLVF	لا يوجد تأثير واضح على التوصيل القلبي	استخدم بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية	لا ينصح به في مرض السيرة الذاتية
Milnacipran 29,30	زيادة طفيفة في معدل ضربات القلب	حوالي ١٠ ضربة في الدقيقة	زيادات صغيرة للضغط الانقباضي والانبساطي	لا تأثير	لا تأثير	حذر	تجنب في ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب
Mirtazapine 31,32	الحد الأدنى من التغيير في معدل ضربات القلب	تأثير ضئيل على ضغط الدم	لا يوجد تأثير علىQTc	لا تأثير	لا تأثير	الحذر في المرضى الذين يعانون من MI الأخيرة	دليل على السلامة بعد MI. بديل جيد لSSRIs
Moclobemide	انخفاض هامشي في معدل ضربات القلب	تأثير ضئيل على ضغط الدم	حالات معزولة من ارتفاع ضغط الدم	لا تأثير	لا تأثير	الحذر العام في المرضى الذين لديهم تاريخ من اضطرابات القلب	ربما عدم انتظام ضربات القلب في جرعة زائدة
Paroxetine 37 36	انخفاض طفيف في متوسط معدل ضربات القلب	تأثير ضئيل على ضغط الدم	لا يوجد تأثير علىQTc	لا تأثير	لا تأثير	تحذير عام لمرضى القلب	ربما آخر آمنMI
Reboxetine 40-38	زيادة كبيرة في معدل ضربات القلب	زيادة هامشية في كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي. انخفاض الوضعي عند الجرعات العالية	لا يوجد تأثير علىQTc	قد تحدث اضطرابات إيقاع	نبضات خارج الرحم الأذينية والبطينية، خاصة عند كبار السن	الحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب	ربما من الأفضل تجنبه في مرض الشريان التاجي

يتبع

الجدول 3.16 (تتمة)

الدواء	معدل ضربات القلب	ضغط الدم	QTc	لانظميات	اضرابات التوصيل	قيود مرخصة بعد MI	التعليقات
Sertraline 45-41	تأثير ضئيل على معدل ضربات القلب	تأثير ضئيل على ضغط الدم	لا يوجد أي تأثير على فترة QTcعند الجرعات القياسية. زيادة صغيرة (<10 مللي ثانية) عند 400 مجم / يوم. 46	لا تأثير	لا تأثير	الدواء المفضل بعدMI ولكن العلامات الرسمية تعترف بتأثيره على QT ويحذر من استخدامه في المرضى الذين لديهم عوامل خطر إضافية لإطالة QTC	آخر آمن MI وفي قصور القلب
Trazodone 26،47،48	يعد انخفاض معدل ضربات القلب أكثر شيوعًا، على الرغم من إمكانية حدوث زيادة أيضًا	يمكن أن يسبب انخفاض ضغط الدم الوضعي بشكل ملحوظ	يمكن إطالة فترة QTC	عدة تقارير حالة لفترات QT وعدم انتظام ضربات القلب	غير واضح	يمنع تناوله للمرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد	قد يسبب عدم انتظام ضربات القلب لدى المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الموجودة مسبقًا
Tricyclics 51-26,49	زيادة معدل ضربات القلب	زيادة في معدل انخفاض ضغط الدم الوضعي	إطالة فترة QTCوفترة QRS	عدم انتظام ضربات القلب البطيني شائع في الجرعة الزائدة. ذكرت	يبطئ التوصيل القلبي – يحجب قنوات Na/Kالقلبية	يمنع تناوله للمرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الأخير	تؤثر TCAs على انقباض القلب. يرتبط بعض TCASبأمراض القلب الإقفارية والموت القلبي المفاجئ. تجنب في مرض الشريان التاجي
Venlafaxine 56-15،52 **(نفترض الأمر نفسه بالنسبة desvenlafaxine)**	زادت بشكل هامشي	بعض الزيادة في ضغط الدم الوضعي. عند تناول جرعات أعلى يزيد ضغط الدم	ممكن		إطالة في جرعة زائدة، ولكن نادرا جدا	تقارير نادرة من عدم انتظام ضربات القلب في جرعة زائدة	تقارير نادرة عن تشوهات التوصيل
Vilazodone 57-59	زيادة في الجرعة الزائدة	زيادة في الجرعة الزائدة	لا يوجد أي تأثير، حتى في جرعة زائدة	لا توجد تقارير، حتى في جرعة زائدة	لا تأثير	لا توجد إشارة كونترا محددة	ربما لا يوجد تأثير على وظيفة السيرة الذاتية في الجرعات السريرية
Vortioxetine 62-60	بدون تأثير	بدون تأثير	بدون تأثير	لا تأثير	لا تأثير	لا توجد إشارة كونترا محددة	تشير بيانات التجربة إلى عدم وجود أي تأثير على QTcأو على معلمات التخثر

ALGRAWANY

يوصى عمومًا ب SSRIs في أمراض القلب ولكن احذر من النشاط المضاد للصفائح الدموية والتفاعلات العلاجية بالسيتوكروم مع أدوية القلب التي يتم تناولها بشكل مشترك. تم اقتراح ميرتازابين كبديل مناسب،32 لكن التحليل يشير إلى أنه يرتبط أيضًا باضطرابات النزيف.[63]

قد تحمي SSRIs من احتشاء عضلة القلب، [64،65] والاكتئاب غير المعالج يؤدي إلى تفاقم تشخيص أمراض القلب والأوعية الدموية. [66] بعد احتشاء عضلة القلب, SSRIs وميرتازابين لها تأثير محايد أو مفيد على الوفيات. [67] لذلك لا ينبغي حجب علاج الاكتئاب باستخدام SSRIs بعد احتشاء عضلة القلب. –مي. يبدو أن التأثيرات الوقائية لعلاج الاكتئاب بعد احتشاء العضلة القلبية ترتبط بتناول مضادات الاكتئاب ربما بسبب التأثير المضاد للتخثر أو بسبب الانخفاض غير المباشر في تكرار عدم انتظام ضربات القلب. [45،68] قد يكون العلاج السلوكي المعرفي غير فعال في هذا الصدد.

References

Dolder CR, et al. Agomelatine treatment of major depressive disorder. Ann Pharmacotherapy 2008; 42:1822–1831.

2. Kozian R, et al. [QTc prolongation during treatment with agomelatine]. Psychiatr Prax 2010; 37:405–407.

3. Roose SP, et al. Pharmacologic treatment of depression in patients with heart disease. Psychosom Med 2005; 67 Suppl 1:S54–S57.

4. Dwoskin LP, et al. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. CNSDrug Rev 2006; 12:178–207.

5. Castro VM, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMJ 2013; 346:f288.

6. Eisenberg MJ, et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2013; 61:524–532.

7. Rasmussen SL, et al. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:407–415.

8. Catalano G, et al. QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: a case report and literature review. Clin Neuropharmacol 2001; 24:158–162.

9. Lesperance F, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA 2007; 297:367–379.

10. Astrom-Lilja C, et al. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17:587–592.

11. Zivin K, et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. Am J Psychiatry 2013; 170:642–650.

12. Sharma A, et al. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. J Clin Pharmacol 2000; 40:161–167.

13. Schatzberg AF. Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64 Suppl 13:30–37.

14. Detke MJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63:308–315.

15. Colucci VJ, et al. Heart failure worsening and exacerbation after venlafaxine and duloxetine therapy. Ann Pharmacother 2008; 42:882–887.

16. Stuhec M. Duloxetine-induced life-threatening long QT syndrome. Wien Klin Wochenschr 2013; 125:165–166.

17. Orozco BS, et al. Duloxetine: an uncommon cause of fatal ventricular arrhythmia. Clin Toxicol 2014; 51:672–672.

18. Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram. J Clin Psychiatry 1985; 46:42–44.

19. Ellison JM, et al. Fluoxetine-induced bradycardia and syncope in two patients. J Clin Psychiatry 1990; 51:385–386.

20. Roose SP, et al. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. Am J Psychiatry 1998; 155:660–665.

21. Strik JJ, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. Psychosom Med 2000; 62:783–789.

22. Strik JJ, et al. Cardiac side-effects of two selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and elderly depressed patients. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13:263–267.

23. Stirnimann G, et al. Brugada syndrome ECG provoked by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. Europace 2010; 12:282–283.

24. Mago R, et al. Safety and tolerability of levomilnacipran ER in major depressive disorder: results from an open-label, 48-week extension study. Clin Drug Investig 2013; 33:761–771.

25. U.S. Food & Drug Administration. Highlights of Prescribing Information. Fetzima (levomilnacipran) extended-release capsules for oral use. 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/204168s006lbl.pdf.
26. Warrington SJ, et al. The cardiovascular effects of antidepressants. Psychol Med Monogr Suppl 1989; 16:i-40.
27. Stern H, et al. Cardiovascular effects of single doses of the antidepressants amitriptyline and lofepramine in healthy subjects. Pharmacopsychiatry 1985; 18:272–277.
28. WS W, et al. Acute myocarditis after massive phenelzine overdose. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:1007–1009.
29. Periclou A, et al. Effects of milnacipran on cardiac repolarization in healthy participants. J Clin Pharmacol 2010; 50:422–433.
30. U.S Food & Drug Administration. Highlights of Prescribing Information. Savella (milnacipran HCl) Tablets. 2009; https://www.accessdata. Fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022256s011lbl.pdf.
31. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10 Suppl 4:37–45.
32. Honig A, et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. Psychosom Med 2007; 69:606–613.
33. Moll E, et al. Safety and efficacy during long-term treatment with moclobemide. Clin Neuropharmacol 1994; 17 Suppl 1:S74–S87.
34. Hilton S, et al. Moclobemide safety: monitoring a newly developed product in the 1990s. J Clin Psychopharmacol 1995; 15:76S–83S.
35. Downes MA, et al. QTc abnormalities in deliberate self-poisoning with moclobemide. Intern Med J 2005; 35:388–391.
36. Kuhs H, et al. Cardiovascular effects of paroxetine. Psychopharmacology (Berl) 1990; 102:379–382.
37. Roose SP, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. JAMA 1998; 279:287–291.
38. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. J Psychopharmacology 1997; 11:S33–S37.
39. KJ H, et al. Reboxetine: a review of its use in depression. CNS Drugs 1999; 12:65–83.
40. Fleishaker JC, et al. Lack of effect of reboxetine on cardiac repolarization. Clin Pharmacol Ther 2001; 70:261–269.
41. Shapiro PA, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. Am Heart J 1999; 137:1100–1106.
42. Glassman AH, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002; 288:701–709.
43. Winkler D, et al. Trazodone-induced cardiac arrhythmias: a report of two cases. Human Psychopharmacology 2006; 21:61–62.
44. Jiang W, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with CHF (SADHART-CHF): a randomized, double-blind, placebocontrolled trial of sertraline for major depression with congestive heart failure. Am Heart J 2008; 156:437–444.
45. Leftheriotis D, et al. The role of the selective serotonin re-uptake inhibitor sertraline in nondepressive patients with chronic ischemic heart failure: a preliminary study. Pacing Clin Electrophysiol 2010; 33:1217–1223.
46. Abbas R, et al. A thorough QT study to evaluate the effects of a supratherapeutic dose of sertraline on cardiac repolarization in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Develop 2020; 9:307–320.
JA S, et al. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. Clin Toxicol (Phila) 2008; 46:71–73.
48. Dattilo PB, et al. Prolonged QT associated with an overdose of trazodone. J Clin Psychiatry 2007; 68:1309–1310.
49. Hippisley-Cox J, et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. BMJ 2001; 323:666–669.
50. Whyte IM, et al. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. QJM 2003; 96:369–374.
51. Van Noord C, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. J Clin Psychopharmacol 2009; 29:9–15.
52. Khawaja IS, et al. Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other novel antidepressants. Heart Dis 2003; 5:153–160.
53. Pfizer Limited. Summary of product characteristics. Efexor XL 75 mg hard prolonged release capsules. https://www.medicines.org.uk/2013.
54. Letsas K, et al. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. Int J Cardiol 2006; 109:116–117.
55. Taylor D, et al. Volte-face on venlafaxine–reasons and reflections. Journal of Psychopharmacology 2006; 20:597–601.
56. Cooper JM, et al. Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures and cardiovascular effects. Clin Toxicol (Phila) 2017; 55:18–24.
57. Edwards J, et al. Vilazodone lacks proarrhythmogenic potential in healthy participants: a thorough ECG study. Int J Clin Pharmacol Ther 2013; 51:456–465.
58. Heise CW, et al. A review of vilazodone exposures with focus on serotonin syndrome effects. Clin Toxicol (Phila) 2017; 55:1004–1007.
59. Gaw CE, et al. Evaluation of dose and outcomes for pediatric vilazodone ingestions. Clin Toxicol (Phila) 2018; 56:113–119.
60. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract 2014; 68:60–82.
61. Takeda Pharmaceuticals America Inc. Highlights of prescribing information. BRINTELLIX (vortioxetine) tablets. 2014; http://www. Us.brintellix.com.
62. Baldwin DS, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. J Psychopharmacology 2016; 30:242–252.
63. Na K-S, et al. Can we recommend mirtazapine and bupropion for patients at risk for bleeding?: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2018; 225:221–226.

ALGRAWANY

64. Alqdwah-Fattouh R, et al. Differential effects of antidepressant subgroups on risk of acute myocardial infarction: a nested case-control study. Br J Clin Pharmacol 2020; 86:2040–2050.
65. Sauer WH, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. Circulation 2001; 104:1894–1898.
66. Davies SJ, et al. Treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular disease. BMJ 2004; 328:939–943.
67. Taylor D, et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and metaanalyses of safety and efficacy. British J Psychiatry 2011; 198:179–188.
68. Chen S, et al. Serotonin and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a possible therapeutic role for SSRIs? Cardiovasc J Afr 2010; 21:225–228.
69. Berkman LF, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. JAMA 2003; 289:3106–3116.

اللانظميات القلبية المحرضة باستخدام مضادات الاكتئاب

الاكتئاب يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب[1] والوفاة القلبية المفاجئة[2] ربما بسبب تفعيل الصفيحات[3]، ويقلل معدل تنوع ضربات القلب[4]، وينقص النشاط البدني[5]، وارتباطه بزيادة خطر الإصابة بالسكري و/أو عوامل أخرى.

الأدوية المضادة للاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCAs) قد أظهرت نشاطا محرضا للانظميات والذي ظهر كنتيجة لتأثيرها الحاصر لقنوات الصوديوم القلبية وأيضا نتيجة لتأثيرها المتنوع على قنوات البوتاسيوم[6]. التغييرات بمخطط القلب الكهربائي تتضمن تطاولا بموجات pR,QRS,QT ومتلازمة بروغادا[7]. في دراسة واحدة ارتبط استخدام النورتريبتيلين السريري العادي بزيادة في خطر الوفاة القلبية[8]، على الرغم من أن دراسة حشدية (cohort study) كبيرة لم تؤكد هذا الاكتشاف. **اللوفيبرامين**، لأسباب غير معروفة، يبدو أنه لا يسبب لانظميات في حالات الجرعة المفرطة مقارنة بغيره من ال(TCAs) على الرغم من كون مستقلبه الأساسي وهو الديسيبرامين يعتبر حاصرا فعالا لقنوات البوتاسيوم[10]. بشكل غريب، ارتبط استخدام اللوفيبرامين سريريًا في دراسة واحدة بزيادة في خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية، في حين لم يكن الوضع كذلك مع مضادات الاكتئاب الأخرى. في حالة تناول المرضى لل TCAs، يعتبر مراقبة التخطيط الكهربائي للقلب وسيلة أكثر معنى وفائدة لقياس السمية من مراقبة مستوى هذه الأدوية ضمن البلازما.

هناك أدلة محدودة تشير إلى أن **الفينلافاكسين** يعمل كحاصر لقنوات الصوديوم وحاصر ضعيف لقنوات البوتاسيوم hERG. الاضطراب النظمي هو حدث نادر حتى بعد جرعة مفرطة[13–16]، والتغييرات في تخطيط القلب الكهربائي(ECG) ليست أكثر شيوعًا من التي تحدث باستخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية **(SSRIS)**[17]. لا تلاحظ تغييرات في تخطيط القلب الكهربائي ECG ضمن حدود الجرعة العلاجية[18]، والوفاة القلبية المفاجئة في الاستخدام السريري لا تكون أكثر شيوعًا من التي تحدث باستخدام الفلوكستين أو السيتالوبرام[9,19]. لا يبدو أن **ديسفينلافاكسين** يطيل فترة QT حتى في حالة فرط الجرعة[20].

موكلوبيمايد،[21] **سيتالوبرام**،[22،23] **إيسيتالوبرام**،[24] **بوبروبيون** (أمفيبوتامون)،[25] **ترازودون**[26،27] **وسيرترالين**،[28] بين آخرين، [1] تم الإبلاغ عن احداثهم تطاول لفترة **QTc** في حالة جرعة زائدة،ولكن العواقب السريرية لهذا غير موكدة. يؤدي السيرترالين لتطاول فترة QT بمقدار 5–10 ms عند جرعة 400 mg باليوم[29]،ولكن التغيرات في **QT** عادة لا تُرى مع معظم SSRIs في الجرعات السريرية العادية. [30,31] ومع ذلك، يمكن أن يظهر ارتباط بين SSRIs (كمجموعة) وتغييرات QT في الجرعات العادية،[32] ولكن يبدو أن هذا يعود بشكل كبير إلى تأثيرات سيتالوبرام واسيتالوبرام. [33] الأثر يرتبط بالجرعة[33] ولكنه معتدل. [32] لم تجد دراسة مستندة لقاعدة بيانات كبيرة[9] database study ولا حتى دراسة حشدية كبيرة[34] cohort study أي ارتباط بين علاج السيتالوبرام والاضطراب النظمي أو الوفاة القلبية في الممارسة السريرية الروتينية؛ في الواقع، كانت الجرعات العالية من السيتالوبرام (>40 ملغ) مرتبطة بأقل نتائج سلبية مقارنة بالجرعات الأقل. [34] أظهرت دراسة كبيرة عدم وجود زيادة في خطر الإغماء القلبي والوفاة المفاجئة للسيتالوبرام أو الاسيتالوبرام. [35] ومع ذلك، أظهرت دراسة تايوانية حديثة زيادة طفيفة في معدل الوفيات مع هذه الأدوية. [36]

يبدو أنه لا تأثير **للفورتيوكستين** على **QT**،[37–39] وبالمثل، لا يوجد تأثير ل **أجوميلاتين** حتى في الجرعات فوق العلاجية. [40] لا يوجد تأثير ل **فيلازودون** على توصيل القلب. [41] وربما لا يكون **لليفوميلناسيبران**[42] **والميلناسيبران**[43] أي تأثير على **QT**، على الأقل في الجرعات العلاجية.

استخدامها في المرضى المعرضين للخطر

هناك دليل واضح على سلامة السيرترالين[44] والميرتازابين[45] (وإلى حد أقل، السيتالوبرام[45]، الفلوكستين[46]، والبيوبروبيون[47]) في الأفراد الذين هم في خطر حدوث الاضطراب النظمي بسبب احتشاء حديث. أظهرت إحدى التجارب أن SSRIs والترازودون تقلل من خطر الاحتشاء القلبي،[48] بينما اقترحت دراسة أخرى عدم وجود تأثير في أي اتجاه لأي من مضادات الاكتئاب تلك.[49]

ALGRAWANY

دراسة واحدة تدعم سلامة السيتالوبرام في مرضى الشرايين التاجية[50] (على الرغم من أن السيتالوبرام مرتبط بخطر تورساد دي بوانت[51]). لم يؤثر الاسيتالوبرام على معدل الوفيات في تجربة مع مرضى قصور للقلب،[52] وأوجد استعراض منهجي لاحق عدم وجود تأثير ضار على معدل الوفيات لأي من SSRIs في حالة قصور القلب. [53] قد يساعد السيرترالين في تحسين عوامل خطر القلب والأوعية الدموية،[54] ولكن في كبار السن، هناك إشارة إلى أن جميع مضادات الاكتئاب الحديثة تزيد من خطر الاضطراب النظمي. [55]

السمية القلبية النسبية

يصعب تحديد السمية القلبية النسبية لمضادات الاكتئاب بدقة. تشير بيانات رصد المراقبة إلى أن جميع مضادات الاكتئاب المتداولة في الأسواق قد تم ربطها بالاضطرابات النظمية القلبية (تتراوح بين أمور طبية لا تذكر إلى مهددة للحياة) والوفاة القلبية الفجائية. بالنسبة لنسبة كبيرة من الأدوية، يكون من المرجح أن تعكس هذه الأرقام الصدفة بدلاً من السبب.

يمكن أن يوفر مؤشر السمية القاتلة (FTI) وسيلة للمقارنة. هذا هو مقياس لعدد حالات الوفاة بسبب جرعات زائدة لكل مليون وصفة طبية (FP10). تشير أرقام مؤشر السمية القاتلة FTI بأن للأدوية ثلاثية الحلقة سمية عالية(خصوصا دوسولبين ولكن ليس لوفيبرامين)

وسمية متوسطة لـ فينلافاكسين و موكلوبميد، وسمية منخفضة للـ SSRIs و ميرتازابين وريبوكستين [56–60]. ومع ذلك، قد لا يعكس مؤشر السمية القاتلة بالضرورة فقط السمية القلبية (إذ تسبب مضادات الاكتئاب تأثيرات متنوعة مثل متلازمة السيروتونين والنوبات والغيبوبة) وتكون، في أي حال، عرضة لتأثيرات أخرى. يظهر ذلك بشكل أفضل في التغيرات في مؤشر السمية القاتلة على مر الوقت. مثال جيد هنا هو نورتريبتلين حيث تم تقدير مؤشر السمية القاتلة الخاص به بـ 616 و 212. [39] وعدة قيم بينهما. قد يعكس هذا التغيير تغييرًا في نوع المريض الذي يتم وصف نورتريبتلين له، ولكن "العد الزائد" (حيث يعتبر النورتريبتلين مستقلبًا للأمتريبتلين) أيضًا يلعب دورًا. هناك أدلة جيدة على أن فينلافاكسين يتم وصفه بشكل نسبي بشكل أكثر للمرضى الذين يعانون من اكتئاب شديد والذين على الأرجح أكثر عرضة لمحاولة الانتحار[61–63]. قد يؤدي ذلك إلى تضخيم مؤشر السمية القاتلة الخاص بالفينلافاكسين وتوحي بسمية مزمنة أكبر. يمكن افتراض أن الأدوية ذات مؤشرات السمية القاتلة المنخفضة باستمرار لديها احتمال منخفض جدًا للاضطرابات النظمية.

تظهر سيتالوبرام وايسيتالوبرام سمية جرعات زائدة منخفضة جدًا على الرغم من حدوث تطاول لفترة QT في حوالي ثلث الحالات المبلغ عنها. يمكن ربط جرعات السيتالوبرام القياسية بزيادة في مخاطر السكتة القلبية[8]، ولكن كما ذكر سابقًا، تشير بيانات أخرى إلى عدم وجود زيادة في مخاطر الاضطراب النظمي أو الوفاة مع الجرعات القياسية والمرخصة للسيتالوبرام والاسيتالوبرام. السيتالوبرام والاسيتالوبرام على الأرجح هما الأكثر سمية من بين مضادات الاكتئاب من فئة SSRIs، ولكن سميتهما تكون معتدلة في أسوأ الحالات، وربما غير مهمة.

الملخص

- المضادات ثلاثية الحلقة (ولكن ليس لوفيبرامين) لها ارتباط مثبت بحجب قنوات الأيون واضطراب النظم القلبي.
- المضادات غير الثلاثية الحلقة بشكل عام لديها خطر منخفض جدًا لتحفيز الاضطرابات النظمية.
- يُوصَى باستخدام السيرترالين بعد الإصابة بالذبحة القلبية، ولكن يُعتَقَد أن مضادات الاكتئاب الأخرى من فئة SSRIs و ميرتازابين أيضًا آمنة.
- يجب استخدام بوبروبيون، سيتالوبرام، إيسيتالوبرام، موكلوبيمايد، لوفيبرامين، وفينلافاكسين بحذر أو تجنبها في حالة تواجد خطر كبير للاضطراب النظمي الجاد (مثل الفشل القلبي، تضخم البطين الأيسر، تاريخ سابق للاضطراب النظمي أو الذبحة القلبية). يجب إجراء تخطيط للقلب (ECG) في البداية وبعد أسبوع من كل زيادة في الجرعة إذا تم استخدام أي من هذه الأدوية في المرضى الذين يحملون خطر الاضطراب النظمي.
- يفضل تجنب استخدام المضادات الثلاثية الحلقة (باستثناء لوفيبرامين) تمامًا في حالة المرضى الذين يحملون خطر

الاضطراب النظمي الجاد. إذا كان من الصعب تجنب استخدام مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة (TCAs)، يجب إجراء تخطيط للقلب (ECG) في البداية، وبعد أسبوع من كل زيادة في الجرعة، وبشكل دوري طوال فترة العلاج. يُحدد تكرار الدواء بواسطة استقرار اضطراب القلب والمضاد ثلاثي الحلقة (والجرعة) المستخدم؛ يجب الحصول على نصيحة من طبيب القلب.

- الإمكانية المولدة لاضطرابات النظم للمضادات الثلاثية الحلقة وغيرها من مضادات الاكتئاب تعتمد على الجرعة. يجب النظر في إجراء مراقبة بتخطيط القلب لجميع المرضى الذين يتم وصفهم بجرعات تتجاوز النطاق المرخص لها وللمرضى الذين يتم وصفهم بأدوية أخرى يمكن أن تزيد من المخاطر بوساطة الحرائك الدوائية(على سبيل المثال، الفلوكستين) أو بوساطة التأثير الديناميكي للدواء (على سبيل المثال، مدرات البول), أسباب ممكن ان تسبب زيادة المخاطر المولدة من قبل المضادات ثلاثية الحلقة.

المراجع

1. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. Acta Psychiatr Scand 2008; 118:434–442 .
2. Whang W, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. J Am Coll Cardiol 2009; 53:950–958 .
3. Ziegelstein RC, et al. Platelet function in patients with major depression. Intern Med J 2009; 39:38–43 .
4. Glassman AH, et al. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:1025–1031 .
5. Whooley MA, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. JAMA 2008; 300:2379–2388 .
6. Thanacoody HK, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. Toxicol Rev 2005; 24:205–214 .
7. Sicouri S, et al. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. Exp Opin Drug Saf 2008; 7:181–194 .
8. Weeke P, et al. Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. Clin Pharmacol Ther 2012; 92:72–79 .
9. Leonard CE, et al. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20:903–913 .
10. Hong HK, et al. Block of the human ether-a-go-go-related gene (hERG) K+ channel by the antidepressant desipramine. Biochem Biophys Res Commun 2010; 394:536–541 .
11. Coupland C, et al. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. BMJ 2016; 352:i1350 .
12. Khalifa M, et al. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:280–284 .
13. Colbridge MG, et al. Venlafaxine in overdose – experience of the National Poisons Information Service (London centre). J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:383 .
14. Blythe D, et al. Cardiovascular and neurological toxicity of venlafaxine. Hum Exp Toxicol 1999; 18:309–313 .
15. Combes A, et al. Conduction disturbances associated with venlafaxine. Ann Intern Med 2001; 134:166–167 .
16. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. Br J Clin Pharmacol 2009; 67:572–576 .
17. Whyte IM, et al. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. QJM 2003; 96:369–374 .
18. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. J Clin Psychiatry 1995; 56:574–579 .
19. Martinez C, et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested casecontrol study. BMJ 2010; 340:c249 .
20. Cooper JM, et al. Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures and cardiovascular effects. Clin Toxicol (Phila) 2017; 55:18–24 .
21. Downes MA, et al. QTc abnormalities in deliberate self-poisoning with moclobemide. Intern Med J 2005; 35:388–391 .
22. Kelly CA, et al. Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42:67–71. 23. Grundemar L, et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. Lancet 1997; 349:1602 .
24. Mohammed R, et al. Prolonged QTc interval due to escitalopram overdose. J MissState Med Assoc 2010; 51:350–353 .
25. Isbister GK, et al. Bupropion overdose: qTc prolongation and its clinical significance. Ann Pharmacother 2003; 37:999–1002 .
26. Service JA, et al. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. Clin Toxicol (Phila) 2008; 46:71–73 .
27. Dattilo PB, et al. Prolonged QT associated with an overdose of trazodone. J Clin Psychiatry 2007; 68:1309–1310 .
28. de Boer RA, et al. QT interval prolongation after sertraline overdose: a case report. BMC Emerg Med 2005; 5:5 .
29. Abbas R, et al A thorough QT study to evaluate the effects of a supratherapeutic dose of sertraline on cardiac repolarization in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Develop 2020; 9:307–320 .
30. Maljuric NM, et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. Br J Clin Pharmacol 2015; 80:698–705 . .
31. van Haelst IM, et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a crosssectional study. *J Clin Psychiatry* 2014; **75**:15–21 .
32. Beach SR, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014; **75**:e441–e449 .
33. Castro VM, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013; **346**:f288 .

ALGRAWANY

34. Zivin K, et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry* 2013; **170**:642–650 .
35. Ray WA, et al. High-dose citalopram and escitalopram and the risk of out-of-hospital death. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:190–195 .
36. Lin YT, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of arrhythmia: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Ther* 2019; **41**:1128–1138. e1128 .
37. Dubovsky SL. Pharmacokinetic evaluation of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2014; **10**:759–766 .
38. Alam MY, et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexibledose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; **29**:36–44 .
39. Wang Y, et al. Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Develop* 2013; **2**:298–309 .
40. Donazzolo Y, et al. Evaluation of the effects of therapeutic and supra-therapeutic doses of agomelatine on the QT/QTc interval – A phase I, randomised, double-blind, placebo-controlled and positive-controlled, cross-over thorough QT/QTc study conducted in healthy volunteers . *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; **64**:440–451 .
41. Edwards J, et al. Vilazodone lacks proarrhythmogenic potential in healthy participants: a thorough ECG study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; **51**:456–465 .
42. Mago R, et al. Safety and tolerability of levomilnacipran ER in major depressive disorder: results from an open-label, 48-week extension study. *Clin Drug Investig* 2013; **33**:761–771 .
43. Periclou A, et al. Effects of milnacipran on cardiac repolarization in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010; **50**:422–433 .
44. Glassman AH, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; **288**:701–709 .
45. van Melle JP, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007; **190**:460–466 .
46. Strik JJ, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000; **62**:783–789 .
47. Rigotti NA, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006; **119**:1080–1087 .
48. Alqdwah-Fattouh R, et al. Differential effects of antidepressant subgroups on risk of acute myocardial infarction: a nested case-control study . *Br J Clin Pharmacol* 2020; **86**:2040–2050 .
49. Wu CS, et al. Use of antidepressants and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *J Psychiatr Res* 2017; **94**:7–14 .
50. Lesperance F, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; **297**:367–379 .
51. Astrom-Lilja C, et al. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; **17**:587–592 .
52. Angermann CE, et al. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016; **315**:2683–2693 .
53. Hedrick R, et al. The impact of antidepressants on depressive symptom severity, quality of life, morbidity, and mortality in heart failure: a systematic review. *Drugs Context* 2020; **9** .
54. Sherwood A, et al. Effects of exercise and sertraline on measures of coronary heart disease risk in patients with major depression: results from the SMILE-II randomized clinical trial. *Psychosom Med* 2016; **78**:602–609 .
55. Biffi A, et al. Antidepressants and the risk of arrhythmia in elderly affected by a previous cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; **74**:119–129 .
56. Crome P. The toxicity of drugs used for suicide. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1993; **371**:33–37 .
57. Cheeta S, et al. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. *Br J Psychiatry* 2004; **184**:41–47 .
58. Buckley NA, et al. Fatal toxicity of serotoninergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ* 2002; **325**:1332–1333 .
59. Buckley NA, et al. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet* 1994; **343**:159–162 .
60. Morgan O, et al. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993–2002. *Health Stat Q* 2004; 18–24 .
61. Egberts ACG, et al. Channeling of three newly introduced antidepressants to patients not responding satisfactorily to previous treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1997; **17**:149–155 .
62. Mines D, et al. Prevalence of risk factors for suicide in patients prescribed venlafaxine, fluoxetine, and citalopram. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; **14**:367–372 .
63. Chan AN, et al. A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning. *J Med Toxicol* 2010; **6**:116–121 .
64. Hasnain M, et al. Escitalopram and QTc prolongation. *J Psychiatry Neurosci* 2013; **38**:E11 .

نقص الصوديوم المحرض بمضادات الاكتئاب

معظم مضادات الاكتئاب تم ربطها بحدوث نقص الصوديوم. يكون الظهور عادةً في غضون 30 يومًا من بدء العلاج (وسطيا 11 يوم).[1–3] يبدو أن التأثير لا يعتمد على الجرعة[1,4] على الرغم من أن بعض التقارير الحالية تشير إلى خلاف ذلك.[5,6] الآلية الأكثر احتمالًا لحدوث هذا التأثير الضار هي متلازمة الإفراز غير المناسب لهرمون المضاد للإدرار (SIADH). يرتفع خطر الإدخال في المستشفى بسبب نقص الصوديوم من 1 في 1600 في السكان العاميين إلى 1 في 300 لأولئك الذين يتناولون مضادات الاكتئاب.[7] فرط الصوديوم هو تأثير جانبي خطير بالإمكان أن يتطلب مراقبة دقيقة،[8] خاصةً في حالة المرضى الذين هم في حالة خطر أكبر . يرتبط نقص الصوديوم بزيادة في معدل الوفيات بجميع درجاته.[9]

مضادات الاكتئاب

لم يظهر حتى الآن أن أي من مضادات الاكتئاب ليس له ارتباط بفعالية محدثة لانخفاض الصوديوم، وتقريبًا جميعها لها ارتباط مبلغ عنه.[10] وقد اقترح أن الأدوية السيروتونينية تكون أكثر احتمالًا (بمقدار نسبي) من الأدوية النورأدرينالية في أن تسبب انخفاض الصوديوم،[11,12] على الرغم من أن هذا قد يكون محل جدل.[13] إحدى وجهات النظر تشير إلى أن **(SSRIs)** هي أكثر احتمالًا في أن تسبب انخفاضا للصوديوم مقارنةً ب **(TCAs)** أو ميرتازابين،[14] وأن النساء اللاتي تجاوزن سن اليأس ويتم وصف لهن أدوية أخرى معروفة بتقليل صوديوم البلازما يكونن في خطر أكبر[15].

ولم يظهر أن أي من الأدوية السيروتونينية المُقدَمة حديثًا ليس له دور خافض للصوديوم – تم وصف حالات مع ميرتازابين[16–19] (على الرغم من أن معدل الحدوث المُبلَغ عنه بشكل عام منخفض للغاية[15])، وإسكيتالوبرام[5,20–22]، ودولوكستين.[4,23–28] كما تم ربط الفورتيوكسيتين بانخفاض الصوديوم[29,30]، وكذلك ديفينلافاكسين[31] وفيلازودون[6] .

أما بالنسبة لمضادات الاكتئاب النورأدرينالية، فإنها مرتبطة بوضوح أيضًا بانخفاض الصوديوم،[32–38] وإن كانت بتردد أقل من SSRIs. هناك عدد قليل من التقارير بشكل ملحوظ لـ MAOIs[39,40]

أظهرت إحدى دراسات قاعدة بيانات مراقبة الأدوية الفرنسية ارتباطًا بين نقص الصوديوم و أغوميلاتين، على عكس معظم الدراسات الأخرى[41]. وأظهرت دراسة أخرى باستخدام بيانات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA أن أقوى ارتباط بين نقص الصوديوم ومضادات الاكتئاب كان مع ميرتازابين، أيضًا على عكس معظم التقارير الأخرى،[42] ووجدت دراسة فرنسية أخرى أن أعظم خطر كان مع دولوكستين[43] . ومع ذلك، يكون استنتاج النتائج من قواعد الإبلاغ عن الحوادث لتقدير الخطر النسبي أو المطلق لنقص الصوديوم أمرا صعبا للغاية. من بين المشكلات التي تواجهها زيادة التقارير لمضادات الاكتئاب التي يعتقد أن آثارها الجانبية نادرة، عدم القدرة على التكيف مع التباين الناتج عن التوجيه (حيث يُعتبر توجيه الأدوية المعروف بأنها منخفضة الخطر أكثر احتمالًا لأن تصف للمرضى الذين يكونون بالفعل عرضة لخطر كبير من نقص الصوديوم)، وتأثير الوصفات المتزامنة.

يمكن أن يكون لمن يعانون من قلة استقلاب CYP2D6 زيادة في خطر[44] الإصابة بنقص الصوديوم الناتج عن مضادات الاكتئاب، على الرغم من أن الأدلة غير ثابتة إلى حد ما (جدول 3. 17).[45]

ALGRAWANY

الجدول 3. 17 ملخص لخطر نقص الصوديوم مع مضادات الاكتئاب[7,14,46–48]

الدواء\مجموعة الدواء	خطر انخفاض الصوديوم	مستوى الأدلة الداعمة
SSRIs	عالي	قوي
SNRIs	عالي	قوي
Tricyclics	متوسط	قوي
MAOIs	منخفض	ضعيف
NaSSas(mirtazapine)	منخفض	قوي
Bupropion	منخفض	متوسط
Agomelatine	منخفض	ضعيف

المراقبة[1,14,15,49–53]

يجب إبلاغ جميع المرضى الذين يتناولون مضادات الاكتئاب بعلامات انخفاض الصوديوم (الدوخة، الغثيان، الكسل، الارتباك، التشنجات، النوبات الصرعية)، ويجب مراقبتهم عن كثب. يكون الخطر أعلى في الأسابيع الأولى إلى 2–4 أسابيع من بدء تناول مضادات الاكتئاب، ويتناقص مع مرور الوقت حتى يكون الخطر مشابهًا للمرضى الذين لا يتناولون مضادات الاكتئاب بعد 3–6 أشهر.[47,48] يجب تحديد مستوى صوديوم البلازما (في البداية وبعد 2 و 4 أسابيع، ومن ثم كل 3 أشهر) لأولئك الذين يتعرضون لخطر عالٍ من نقص الصوديوم الناجم عن الدواء. العوامل عالية الخطر هي كالتالي:

- العمر المتقدم
- الجنس الأنثوي
- الجراحة الكبيرة
- التاريخ السابق لفرط الصوديوم أو تركيز صوديوم قاعدي منخفض
- التعاطي المتزامن مع أدوية أخرى معروفة بارتباطها بنقص الصوديوم (مثل المدرات، مُضادات الالتهاب غير الستيرويدية، مضادات الذهان، الكاربامازبين، العلاج الكيميائي للسرطان، مضادات الكالسيوم، مثبطات إنزيم الأنجيوتنسين، والمليتات)
- تراجع وظيفة الكلى (GFR <50 مل/دقيقة)
- الأمراض المصاحبة الطبية (مثل فرط الغدة الدرقية، السكري، الانسداد الرئوي المزمن، ارتفاع ضغط الدم، إصابة الرأس، الفشل القلبي الاحتقاني، السكتة الدماغية، أنواع مختلفة من السرطان)
- الوزن الجسدي المنخفض.

يُعتبر العمر أحد أهم عوامل الخطر، لذلك يكون من الضروري مراقبة المرضى كبار السن (خاصة النساء).[15,47,55,56]

العلاج[56]

قد يكون من الممكن التحكم في نقص الصوديوم الخفيف من خلال تقييد السوائل.[50] يقترح البعض زيادة تناول الصوديوم،[4] على الرغم من أن هذا قد يكون غير عملي. إذا استمرت الأعراض، يجب إيقاف تناول مضاد الاكتئاب.

- النطاق الطبيعي لصوديوم البلازما هو 136–145 ملمول/لتر.
- إذا كان صوديوم البلازما < 125 ملمول/لتر – مراقبة صوديوم البلازما يوميًا حتى يعود إلى الحالة الطبيعية. تتضمن الأعراض الصداع، الغثيان، القيء، تشنجات العضلات، الاضطرابات، الكسل، الارتباك وفقدان التوجيه. يُفضل النظر في التوقف عن تناول مضاد الاكتئاب المسبب للمشكلة.

- إذا كان صوديوم البلازما <125 ملمول/لتر، يرجى الإحالة بشكل عاجل إلى الرعاية الطبية المتخصصة. هناك خطر متزايد لحدوث أعراض مهددة للحياة مثل النوبات الصرعية، والغيبوبة، وتوقف التنفس. يجب إيقاف تناول مضاد الاكتئاب فورًا. (يرجى ملاحظة خطر حدوث أعراض الانسحاب التي قد تعقد الوضع السريري.) يمكن أن يكون التصحيح السريع لنقص الصوديوم ضاراً. [19]

إعادة بدء العلاج

- بالنسبة لأولئك الذين يعانون من نقص الصوديوم بسبب (SSRI)، هناك العديد من التقارير الحالية حول تكرار نقص الصوديوم عند إعادة معالجة بنفس SSRI أو SSRI مختلف، وهناك تقارير نسبيًا أقل حول تكرار حدوثه مع مضاد اكتئاب من فئة أخرى. [15,17] هناك أيضًا عدد قليل من التقارير الحالية حول إعادة معالجة ناجحة. [1]
- النظر في التوقف عن تناول الأدوية الأخرى المرتبطة بنقص الصوديوم (يزيد الخطر بشكل أسي عند دمج مضادات الاكتئاب مع المدرات3).
- وصف دواء من فئة مختلفة. النظر في الأدوية النورأدرينالية مثل نورتريبتالين ولوفيبرامين، ميرتازابين أو مثبطات الأوكسداز أحادي الأمينMAOIs. أمثلة: موكلوبميد ، أغوميلاتين أو بوبروبيون[57] قد يتم أخذها بعين الاعتبار .
- ابدأ بجرعة منخفضة وزيادة تدريجية، وقم بالمراقبة الدقيقة. إذا تكرر نقص الصوديوم وكان استخدام مضاد الاكتئاب ضروريًا، فكر في تقييد السوائل و/أو استخدام حذر لديمكلوسايكلين (انظر BNF).
- النظر في العلاج بالتحفيز الكهربائيECT.

الأدوية الأخرى الموصوفة

للكاربامازيبين ارتباط معروف مع متلازمة الإفراز الغير المناسب للهرمون المضاد للإدرار [58] (SIADH) يُلاحظ أيضًا أن استخدام مضادات الذهان قد تم ربطه بانخفاض الصوديوم[59–61] (انظر في قسم انخفاض الصوديوم في الفصل 1). يمكن أيضًا أن تسبب الأدوية الموصوفة بشكل شائع مثل مدرات البول من الفئة الثيازيدية، والمسكنات الأفيونية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية، وترامادول، والمواد السامة للخلايا، وأوميبرازول، وتريميثوبريم أيضًا أن تتسبب في انخفاض الصوديوم. [2,51,58]

ALGRAWANY

المراجع

1. Egger C, et al. A review on hyponatremia associated with SSRIs, reboxetine and venlafaxine. Int J Psychiatry Clin Pract 2006; 10:17–26 .
2. Liamis G, et al. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52:144–153 .
3. Letmaier M, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. Int J Neuropsychopharmacol 2012; 15:739–748 .
4. Kruger S, et al. Duloxetine and hyponatremia: a report of 5 cases. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:101–104 .
5. Naschitz JE. Escitalopram dose-dependent hyponatremia. J Clin Pharmacol 2018; 58:834–835 .
6. Das S, et al. Dose dependent hyponatremia caused by Vilazodone: a case report. Asian J Psychiatr 2019; 43:213 .
7. Gandhi S, et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. Am J Kidney Dis 2017; 69:87–96 .
8. Mohan S, et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. Am J Med 2013; 126:1127–1137. e1121 .
9. Selmer C, et al. Hyponatremia, all-cause mortality, and risk of cancer diagnoses in the primary care setting: a large population study. Eur J Intern Med 2016; 36:36–43 .
10. Thomas A, et al. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with drug therapy in psychiatric patients. CNS Drugs 1995; 5:357–369 .
11. Movig KL, et al. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58:143–148 .
12. Movig KL, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. Br J Clin Pharmacol 2002; 53:363–369 .
13. Kirby D, et al. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16:484–493 .
14. De Picker L, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. Psychosomatics 2014; 55:536–547 .
15. Dirks AC, et al. Recurrent hyponatremia after substitution of citalopram with duloxetine. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:313 .
16. Lim SY, et al. Hyponatraemia: the importance of obtaining a detailed history and corroborating point-of-care analysis with laboratory testing . BMJ Case Rep 2019; 12:e229221 .
17. Bavbek N, et al. Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine. Am J Kidney Dis 2006; 48:e61–e62 .
18. Ladino M, et al. Mirtazapine-induced hyponatremia in an elderly hospice patient. J Palliat Med 2006; 9:258–260 .
19. Cheah CY, et al. Mirtazapine associated with profound hyponatremia: two case reports. Am J Geriatr Pharmacother 2008; 6:91–95 .
20. Grover S, et al. Escitalopram-associated hyponatremia. Psychiatry Clin Neurosci 2007; 61:132–133 .
21. Covyeou JA, et al. Hyponatremia associated with escitalopram. N Engl J Med 2007; 356:94–95 .
22. Vidyasagar S, et al. Escitalopram induced SIADH in an elderly female: a case study. Psychopharmacol Bull 2017; 47:64–67 .
23. Şahan E, et al. Duloxetine induced hyponatremia. Turk Psikiyatri Dergisi 2019; 30:287–289 .
24. Sun CF, et al. Duloxetine-induced hyponatremia in an elderly male patient with treatment-refractory major depressive disorder. Case Rep Psychiatry 2019; 2019:4109150 .
25. Hu D, et al. Hyponatremia induced by duloxetine: a case report. Consult Pharm 2018; 33:446–449 .
26. Yoshida K, et al. Acute hyponatremia resulting from duloxetine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Intern Med 2019; 58:1939–1942 .
27. Wang D, et al. Rapid-onset hyponatremia and delirium following duloxetine treatment for postherpetic neuralgia: case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2018; 97:e13178 .
28. Takayama A, et al. Duloxetine and angiotensin II receptor blocker combination potentially induce severe hyponatremia in an elderly woman . Intern Med 2019; 58:1791–1794 .
29. Pelayo-Teran JM, et al. Safety in the use of antidepressants: vortioxetine-induce hyponatremia in a case report. Revista de psiquiatria y salud mental 2017; 10:219–220 .
30. Lundbeck Limited. Summary of product characteristics. Brintellix (vortioxetine) tablets 5, 10 and 20mg. 2020; https://www. medicines. org . uk/emc/medicine/30904 .
31. Lee G, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to desvenlafaxine. Gen Hosp Psychiatry 2013; 35:574 . e571–573 .
32. O'Sullivan D, et al. Hyponatraemia and lofepramine. Br J Psychiatry 1987; 150:720–721 .
33. Wylie KR, et al. Lofepramine-induced hyponatraemia. Br J Psychiatry 1989; 154:419–420 .
34. Ranieri P, et al. Reboxetine and hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342:215–216 .
35. Miller MG. Tricyclics as a possible cause of hyponatremia in psychiatric patients. Am J Psychiatry 1989; 146:807 .
36. Colgate R. Hyponatraemia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of imipramine. Br J Psychiatry 1993; 163:819–822 .
37. Koelkebeck K, et al. A case of non-SIADH-induced hyponatremia in depression after treatment with reboxetine. World J Biol Psychiatry 2009; 10:609–611 .
38. Kate N, et al. Bupropion-induced hyponatremia. Gen Hosp Psychiatry 2013; 35:681. e611–682 .
39. Mercier S, et al. Severe hyponatremia induced by moclobemide (in French). Therapie 1997; 52:82–83 .
40. Peterson JC, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secondary to a monamine oxidase inhibitor. JAMA 1978; 239:1422–1423 .
41. Rochoy M, et al. [Antidepressive agents and hyponatremia: a literature review and a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database]. Therapie 2018; 73:389–398 .

42. Mazhar F, et al. Association of hyponatraemia and antidepressant drugs: a pharmacovigilance-pharmacodynamic assessment through an analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database. CNS Drugs 2019; 33:581–592 .
43. Revol R, et al. [Hyponatremia associated with SSRI/NRSI: descriptive and comparative epidemiological study of the incidence rates of the notified cases from the data of the French National Pharmacovigilance Database and the French National Health Insurance]. Encephale 2018; 44:291–296 .
44. Kwadijk-de GS, et al. Variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower serum sodium concentration in patients on antidepressants . Br J Clin Pharmacol 2009; 68:221–225 .
45. Stedman CA, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia. Human Psychopharmacology 2002; 17:187–190 .
46. Leth-Moller KB, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. BMJ Open 2016; 6:e011200 .
47. Lien YH. Antidepressants and hyponatremia. Am J Med 2018; 131:7–8 .
48. Farmand S, et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. Am J Med 2018; 131:56–63 .
49. Jacob S, et al. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. Ann Pharmacother 2006; 40:1618–1622 .
50. Roxanas M, et al. Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management. Aust N Z J Psychiatry 2007; 41:411–418 .
51. Reddy P, et al. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. Int J Clin Pract 2009; 63:1494–1508 .
52. Siegler EL, et al. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric inpatients. Arch Intern Med 1995; 155:953–957 .
53. Mannesse CK, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. Maturitas 2013; 76:357–363 .
54. Arinzon ZH, et al. Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. Ann Pharmacother 2002; 36:1175–1177 .
55. Fabian TJ, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). J Geriatr Psychiatry Neurol 2003; 16:160–164 .
56. Sharma H, et al. Antidepressant-induced hyponatraemia in the aged. Avoidance and management strategies. Drugs Aging 1996; 8:430–435 .
57. Varela Pinon M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced hyponatremia: clinical implications and therapeutic alternatives. Clin Neuropharmacol 2017; 40:177–179 .
58. Shepshelovich D, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. Br J Clin Pharmacol 2017; 83:1801–1807 .
59. Ohsawa H, et al. An epidemiological study on hyponatremia in psychiatric patients in mental hospitals in Nara Prefecture. Jpn J Psychiatry Neurol 1992; 46:883–889 .
60. Leadbetter RA, et al. Differential effects of neuroleptic and clozapine on polydipsia and intermittent hyponatremia. J Clin Psychiatry 1994; 55 Suppl B:110–113 .
61. Collins A, et al. SIADH induced by two atypical antipsychotics. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15:282–283 .

ALGRAWANY

مضادات الاكتئاب وارتفاع هرمون البرولاكتين

يتم التحكم بافراز البرولاكتين بواسطة الدوبامين الطبيعي ولكن يتم تنظيمه أيضًا بطرق غير مباشرة عن طريق السيروتونين من خلال تحفيز مستقبلات[1,2] $5HT_{1c}$ و$5HT_2$. يُشاهد ارتفاع البرولاكتين في البلازما لفترة طويلة (مع أو بدون أعراض) بشكل نادر جدًا بسبب استخدام مضادات الاكتئاب.[3] حيثما يحدث ارتفاع في هرمون البرولاكتين الناتج عن مضادات الاكتئاب، يكون الارتفاع عادة صغيرًا وقصير المدى[4]، وبالتالي تكون الأعراض نادرة للغاية. لا يوجد ارتباط بين استخدام مثبطات استعادة السيروتونين (SSRI) وسرطان الثدي.[5]

لا يُوصى بشكل روتيني بمراقبة هرمون البرولاكتين، ولكن عندما تشير الأعراض إلى إمكانية ارتفاع هرمون البرولاكتين، يكون قياس هرمون البرولاكتين ضروريًا. عند تأكيد ارتفاع هرمون البرولاكتين المصحوب بأعراض، يُوصى بالتحول إلى ميرتازابين (انظر أدناه)، على الرغم من وجود أدلة تشير أيضًا إلى أن التحول إلى SSRI آخر يمكن أن يحل الأعراض.[6,7] يتم تقديم بعض التفاصيل حول الارتباط بين مضادات الاكتئاب وزيادة هرمون البرولاكتين في الجدول 3. 18

الجدول 3. 18: الارتباطات المُبلَغ عنها بين مضادات الاكتئاب وزيادة هرمون البرولاكتين

الدواء/المجموعة	الدراسات المحتملة	تقارير الحالة/السلسلة
Agomelatine	لا توجد أي إشارة إلى تغييرات في هرمون البرولاكتين في التجارب السريرية[8]. قد يعمل الميلاتونين بحد ذاته على تثبيط إنتاج هرمون البرولاكتين[9].	لاشيئ
Bupropion	الجرعات الفردية التي تصل إلى 100 ملغ يبدو أنها لا تؤثر على هرمون البرولاكتين[10]. قد تقلل من هرمون البرولاكتين[11]	لاشيئ
MAOIs	تمت ملاحظة تغييرات متوسطة صغيرة مع فينيلزين[11] وترانيلسيبرومين[12].	تقارير عرضية للغاية عن زيادة البرولاكتين[11]
Mirtazapine	دليل قوي على أن الميرتازابين ليس له أي تأثير	تقارير متفرقة عن حالات ثر الحليب[16] والتثدي[17]
SNRIs	لوحظ ارتباط واضح بين الفينلافاكسين	تم الإبلاغ عن ثر الحليب مع فينلافاكسين[21,22] ودولوكستين[23,24]. تم علاج فرط هرمون البرولاكتين المرتبط بدولوكستين باستخدام الأريبيبرازول[18].
SSRIs	الدراسات المستقبلية عادةً لا تظهر أي تغيير في هرمون البرولاكتين.[25–27] هناك بعض الأدلة من مراقبة الأحداث الوصفية على أن مثبطات استعادة السيروتونين (SSRIs) ترتبط بخطر أعلى لثر الحليب غير النفاسي.[28] في دراسة فرنسية، كانت 6٪[1] من تقارير الأحداث الضارة لـ SSRIs تتعلق بفرط هرمون البرولاكتين.[3]	تم الإبلاغ عن حالات إفراز حليب الثدي مع فلوكستين[6,29] وباروكستين[30,31]. كما تم الإبلاغ عن حالات إفراز حليب الثدي وغياب الطمث بدون ارتفاع في هرمون البرولاكتين[32] مع الاسيتالوبرام[33] وفلوفوكسامين[34]. وتم الإبلاغ عن ارتفاع في هرمون البرولاكتين مع السيرترالين[7,35]. (يتبع)

الجدول 3. 18 (تابع)

الدواء/المجموعة	الدراسات المحتملة	تقارير الحالة/السلسلة
Tricyclics	شوهدت تغييرات متوسطة صغيرة في بعض الدراسات[11،36،37]	تم الإبلاغ عن فرط هرمون البرولاكتين العرضي مع الإميبرامين[33] والدوزليبين[39] والكلوميبرامين[40،41]. كما تم الإبلاغ عن ثر الحليب مع النورتريبتيلين[42] وعند إضافة الترازودون إلى السيتالوبرام[43]. قد يكون ارتفاع هرمون البرولاكتين مرتبطًا بالاستجابة للأميتريبتيلين[36].
Vortioxetine	لم يتم مشاهدة تغيرات بالبرولاكتين ضمن المعالجة السريرية[44،45]	لا شيئ اقترحت مراجعة واحدة "العلاقة المحتملة بين فورتيوكسيتين وثر الحليب".

المراجع

1. Emiliano AB, et al. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions. Neuropsychopharmacology 2004; 29:833–846 .
2. Rittenhouse PA, et al. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT1c/2 receptors. Endocrinology 1993; 133:661–667 .
3. Trenque T, et al. Serotonin reuptake inhibitors and hyperprolactinaemia: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database . Drug Saf 2011; 34:1161–1166 .
4. Voicu V, et al. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. Exp Opin Drug Metab Toxicol 2013; 9:955–968 .
5. Ashbury JE, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, prolactin and breast cancer. Front Oncol 2012; 2:177 .
6. Mondal S, et al. A new logical insight and putative mechanism behind fluoxetine-induced amenorrhea, hyperprolactinemia and galactorrhea in a case series. Ther Adv Psychopharmacol 2013; 3:322–334 .
7. Strzelecki D, et al. Hyperprolactinemia and bleeding following use of sertraline but not use of citalopram and paroxetine: a case report. Arch Psychiatry Psychotherapy 2012; 1:45–48 .
8. Taylor D, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. BMJ 2014; 348:g1888 .
9. Chu YS, et al. Stimulatory and entraining effect of melatonin on tuberoinfundibular dopaminergic neuron activity and inhibition on prolactin secretion. J Pineal Res 2000; 28:219–226 .
10. Whiteman PD, et al. Bupropion fails to affect plasma prolactin and growth hormone in normal subjects. Br J Clin Pharmacol 1982; 13:745 .
11. Meltzer HY, et al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans. Adv Biochem Psychopharmacol 1982; 32:303–316 .
12. Price LH, et al. Effects of tranylcypromine treatment on neuroendocrine, behavioral, and autonomic responses to tryptophan in depressed patients. Life Sci 1985; 37:809–818 .
13. Laakmann G, et al. Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects . Psychoneuroendocrinology 1999; 24:769–784 .
14. Laakmann G, et al. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:101–103 .
15. Schule C, et al. The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects. Psychopharmacology (Berl) 2002; 163:95–101 .
16. Schroeder K, et al. Mirtazapine-induced galactorrhea: a case report. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013; 25:E13–E14 .
17. Lynch A, et al. [Gynecomastia-galactorrhea during treatment with mirtazapine]. Presse Med 2004; 33:458 .
18. Luo T, et al. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: a case report. J Affect Disord 2019; 250:330–332 .
19. Daffner-Bugia C, et al. The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subjects. Human Psychopharmacology 1996; 11:1–9 .
20. McGrane IR, et al. Probable galactorrhea associated with sequential trials of escitalopram and duloxetine in an adolescent female. J Child

ALGRAWANY

Adolesc Psychopharmacol 2019; 29:788–789 .
21. Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:109–110 .
22. Demir EY, et al. Hyperprolactinemia connected with venlafaxine: a case report. Anatolian J Psychiatry 2014; 15:S10–S14 .
23. Ashton AK, et al. Hyperprolactinemia and galactorrhea induced by serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressants. Am J Psychiatry 2007; 164:1121–1122 .
24. Korkmaz S, et al. Galactorrhea during duloxetine treatment: a case report. Turk Psikiyatri Dergisi 2011; 22:200–201 .
25. Sagud M, et al. Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients . Neuropsychobiology 2002; 45:139–143 .

26. Schlosser R, et al. Effects of subchronic paroxetine administration on night-time endocrinological profiles in healthy male volunteers . Psychoneuroendocrinology 2000; 25:377–388 .
27. Nadeem HS, et al. Comparison of the effects of citalopram and escitalopram on 5-Ht-mediated neuroendocrine responses . Neuropsychopharmacology 2004; 29:1699–1703 .
28. Egberts AC, et al. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. Br J Clin Pharmacol 1997; 44:277–281 .
29. Peterson MC. Reversible galactorrhea and prolactin elevation related to fluoxetine use. Mayo Clin Proc 2001; 76:215–216 .
30. Morrison J, et al. Galactorrhea induced by paroxetine. Can J Psychiatry 2001; 46:88–89 .
31. Evrensel A, et al. A case of galactorrhea during paroxetine treatment. Int J Psychiatry Med 2016; 51:302–305 .
32. Selvaraj V, et al. Escitalopram-induced amenorrhea and false positive urine pregnancy test. Korean J Fam Med 2017; 38:40–42 .
33. Mahasuar R, et al. Euprolactinemic galactorrhea associated with use of imipramine and escitalopram in a postmenopausal woman. Gen Hosp Psychiatry 2010; 32:341–343 .
34. Vispute C, et al. Fluvoxamine-induced reversible euprolactinemic galactorrhea in a case of obsessive-compulsive disorder. Ann Indian Psychiatry 2017; 1:127–128 .
35. Ekinci N, et al. Sertraline-related amenorrhea in an adolescent. Clin Neuropharmacol 2019; 42:99–100 .
36. Fava GA, et al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment. Am J Psychiatry 1988; 145:358–360 .
37. Orlander H, et al. Imipramine induced elevation of prolactin levels in patients with HIV/AIDS improved their immune status. West Indian Med J 2009; 58:207–213 .
38. Meltzer HY, et al. Lack of effect of tricyclic antidepressants on serum prolactin levels. Psychopharmacology (Berl) 1977; 51:185–187 .
39. Gadd EM, et al. Antidepressants and galactorrhoea. Int Clin Psychopharmacol 1987; 2:361–363 .
40. Anand VS. Clomipramine–induced galactorrhoea and amenorrhoea. Br J Psychiatry 1985; 147:87–88 .
41. Fowlie S, et al. Hyperprolactinaemia and nonpuerperal lactation associated with clomipramine. Scott Med J 1987; 32:52 .
42. Kukreti P, et al. Rising trend of use of antidepressants induced non- puerperal lactation: a case report. JCDR 2016; 10:Vd01–vd02 .
43. Arslan FC, et al. Trazodone induced galactorrhea: a case report. Gen Hosp Psychiatry 2015; 37:373. e371–372 .
44. Mahableshwarkar AR, et al. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2. 5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. Human Psychopharmacology 2014; 29:64–72 .
45. Baldwin DS, et al. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2012; 28:1717–1724 .
46. Verma A, et al. Risks associated with vortioxetine in the established therapeutic indication. Curr Neuropharmacol 2020. [Epub ahead of print] .

مضادات الاكتئاب وداء السكري

الاكتئاب وداء السكري

هناك رابط مثبت بين داء السكري والاكتئاب[1]. تم الإبلاغ عن معدلات انتشار الأعراض الاكتئابية المشتركة في مرضى السكري تتراوح بين 9 و60٪، اعتمادًا على تصميم الدراسة والطريقة المستخدمة للفحص[2]. وعلاوة على ذلك، يزداد احتمال حدوث الاكتئاب المصاحب للأمراض بمرتين في حالة وجود داء السكري[2]، ويُرتبط تشخيص داء السكري بزيادة احتمالية وصف الأدوية المضادة للاكتئاب[3,4]. يتمتع المرضى الذين يعانون من الاكتئاب وداء السكري بعدد كبير من عوامل الخطر القلبي الوعائي وزيادة بنسبة 50٪ في خطر الوفاة[5,6]. يؤثر وجود الاكتئاب سلبًا على التحكم الأيضي، وعلى النقيض من ذلك، يمكن أن يزيد التحكم الأيضي الضعيف من سوء الاكتئاب[7]. نظرًا لكل هذا، فإن علاج الاكتئاب المشترك بالأمراض في مرضى السكري أمر بأهمية حيوية، ويجب أن يأخذ اختيار الدواء في اعتباره التأثيرات المحتملة على التحكم الأيضي (انظر الجدول 3. 19). يشير كوكرين[8] إلى أن المضادات الاكتئاب فعالة وتحسن إلى حد ما من التحكم في مستوى الجلوكوز في الدم. ومع ذلك، كن على علم، أن وصف المضادات الاكتئاب قد يرتبط بتقليل التزام المريض بالأدوية الخافضة للسكر[9].

الجدول 3. 19 تأثير مضادات الاكتئاب على توازن الجلوكوز والوزن

صنف مضاد الاكتئاب	التأثير على توازن الجلوكوز والوزن
SSRIs [10–23]	■ تشير الدراسات إلى أن مثبطات اعادة قبط السيروتونين قد تمتلك تأثيراً إيجابياً على المعايير السكرية في مرضى السكري من النوع الثاني. قد يتم تقليل حاجات الإنسولين ■ تم ربط الفلوكستين بتحسين مستويات HbA1c، وتقليل حاجات الإنسولين، وفقدان الوزن، وتحسين حساسية الإنسولين. يكون تأثيره على حساسية الإنسولين مستقلاً عن تأثيره على فقدان الوزن. قد تقلل السيرترالين أيضًا من HbA1c ■ يبدو أن الاسيتالوبرام يحسن أيضًا التحكم في مستوى الجلوكوز في الدم ■ هناك بعض الأدلة تشير إلى أن مثبطات اعادة قبط السيروتونين لفترة طويلة قد تزيد من خطر الإصابة بالسكري بشكل عام [24] والسكري الحملي على وجه الخصوص،[25] ولكن هناك أيضًا أدلة على عدم وجود تأثير بأي اتجاه[26]
TCAs [16,17,27–29]	■ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs مرتبطة بزيادة الشهية، وزيادة الوزن، وفرط السكر في الدم ■ قد أظهرت دراسة أن النورتريبتيلين قد ساهم في تحسين الاكتئاب ولكنه أساء التحكم في مستوى الجلوكوز في الدم لدى مرضى السكري. كما أن التحسن العام في الاكتئاب كان له تأثير إيجابي على مستوى HbA1c. ورد أن الكلوميبرامين قد يسرع من حدوث السكري ■ يبدو أن استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة لفترة طويلة يزيد من خطر الإصابة بالسكري
MAOIs [30,31]	■ تميل مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) التي لا رجعة فيها إلى التسبب في نوبات شديدة من نقص السكر في الدم وزيادة الوزن. لا توجد تأثيرات معروفة عند تناول الموكلوبيميد
SNRIs [28,32,33]	■ لا يبدو أن مثبطات استرداد السيروتونين والنورابنفرين الانتقائية تعطل التحكم في نسبة السكر في الدم ولها تأثير ضئيل على الوزن. ■ تظهر الدراسات التي أجريت على الدولوكستين في علاج الاعتلال العصبي السكري أنه ليس له تأثير يذكر على التحكم في نسبة السكر في الدم. لا توجد بيانات عن الاكتئاب والسكري ■ بيانات محدودة عن الفينلافاكسين ■ تقرير واحد عن ارتفاع السكر في الدم مع ديسفنلافاكسين[34]
Mirtazapine [35,36]	لا يبدو أن الميرتازابين يضعف تحمل الجلوكوز لدى مرضى الاكتئاب غير المصابين بالسكري. لوحظ تحسن في نسبة HbA1cمع الاستخدام قصير الأمد ولكن تفاقم نسبة HbA1c خلال متابعة لمدة عام واحد. ارتبط الميرتازابين بزيادة في مؤشر كتلة الجسم (BMI). في مرضى السكري على المدى القصير والطويل
Agomelatine [22,23,37,38]	■ تشير بعض الدراسات إلى أن أغوميلاتين فعال مع بعض التحسن أو عدم تفاقم مؤشرات نسبة السكر في الدم. ■ أظهر أغوميلاتين أيضًا تأثيرًا صغيرا على وزن الجسم
Reboxetine, trazodone and vortioxetine	■ لا توجد بيانات عن مرضى السكري ■ كشفت إحدى الدراسات عن زيادة بنسبة 20% في خطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2 لدى الأشخاص الذين وصف لهم ترازودون [24]

ALGRAWANY

التوصيات

- ينبغي فحص جميع المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بالاكتئاب للتأكد من عدم إصابتهم بمرض السكري.

بالنسبة لمرضى السكري:

- استخدم (SSRIs) في الخط الأول. دعم البيانات سيرترالين، إسيتالوبرام وفلوكستين.
- من المحتمل أيضًا أن تكون SNRIs آمنة، ولكن هناك عدد أقل من البيانات الداعمة.
- يبدو أن أغوميلاتين واعد مع توفر بيانات محدودة.
- تجنب TCAs وMAOIs إن أمكن بسبب تأثيرها على الوزن وتوازن الجلوكوز.
- قم بمراقبة نسبة الجلوكوز في الدم ونسبة HbA1c بعناية عند بدء العلاج المضاد للاكتئاب، وعند تغيير الجرعة، وبعد التوقف.

المراجع

1. Katon WJ. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. Am J Med 2008; 121 Suppl 2:S8–S15 .
2. Anderson RJ, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2001; 24:1069–1078 .
3. Musselman DL, et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. Biol Psychiatry 2003; 54:317–329 .
4. Knol MJ, et al. Antidepressant use before and after initiation of diabetes mellitus treatment. Diabetologia 2009; 52:425–432 .
5. Katon WJ, et al. Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. J Gen Intern Med 2004; 19:1192–1199 .
6. van Dooren FE, et al. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013; 8:e57058 .
7. Lustman PJ, et al. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. J Diabetes Complications 2005; 19:113–122 .
8. Baumeister H, et al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression . Cochrane Database Syst Rev 2012; 12:Cd008381 .
9. Lunghi C, et al. The association between depression and medication nonpersistence in new users of antidiabetic drugs. Value Health 2017; 20:728–735 .
10. Maheux P, et al. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21:97–102 .
11. Gulseren L, et al. Comparison of fluoxetine and paroxetine in type II diabetes mellitus patients. Arch Med Res 2005; 36:159–165 .
12. Lustman PJ, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial . Arch Gen Psychiatry 2006; 63:521–529 .
13. Gray DS, et al. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. Int J Obes Relat Metab Disord 1992; 16 Suppl 4:S67–S72 .
14. Knol MJ, et al. Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17:577–586 .
15. Briscoe VJ, et al. Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on counterregulatory responses to hypoglycemia in healthy individuals. Diabetes 2008; 57:2453–2460 .
16. Andersohn F, et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. Am J Psychiatry 2009; 166:591–598 .
17. Kivimaki M, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. Diabetes Care 2010; 33:2611–2616 .
18. Rubin RR, et al. Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. Diabetes Care 2010; 33:2549–2551 .
19. Echeverry D, et al. Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2009; 32:2156–2160 .
20. Dhavale HS, et al. Depression and diabetes: impact of antidepressant medications on glycaemic control. J Assoc Physicians India 2013; 61:896–899 .
21. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. Psychopharmacology (Berl) 2013; 227:467–477 .
22. Salman MT, et al. Comparative effect of agomelatine versus escitalopram on glycemic control and symptoms of depression in patients with type 2 diabetes mellitus and depression. 2015; 6:4304-09 .
23. Kang R, et al. Comparison of paroxetine and agomelatine in depressed type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, clinical trial. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11:1307–1311 .
24. Nguyen TTH, et al. Role of serotonin transporter in antidepressant-induced diabetes mellitus: a pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase(R). Drug Saf 2018; 41:1087–1096 .

25. Dandjinou M, et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study. BMJ Open 2019; 9:e025908 .
26. Kuo HY, et al. Antidepressants and risk of type 2 diabetes mellitus: a population-based nested case-control study. J Clin Psychopharmacol 2020; 40:359–365 .
27. Lustman PJ, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial . Psychosom Med 1997; 59:241–250 .
28. McIntyre RS, et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. Expert Opinion on Drug Safety 2006; 5:157–168 .
29. Mumoli N, et al. Clomipramine-induced diabetes. Ann Intern Med 2008; 149:595–596 .
30. Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. Ann Clin Psychiatry 2001; 13:31–41 .
31. McIntyre RS, et al. Mood and psychotic disorders and type 2 diabetes: a metabolic triad. Canadian Journal of Diabetes 2005; 29:122–132 .
32. Raskin J, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. J Palliat Med 2006; 9:29–40 .
33. Crucitti A, et al. Duloxetine treatment and glycemic controls in patients with diagnoses other than diabetic peripheral neuropathic pain: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2010; 26:2579–2588 .
34. Mekonnen AD, et al. Desvenlafaxine-associated hyperglycemia: a case report and literature review. Ment Health Clin 2020; 10:85–89 .
35. Song HR, et al. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? J Clin Psychopharmacol 2014; 34:588–594 .
36. Song HR, et al. Effects of mirtazapine on patients undergoing naturalistic diabetes treatment: a follow-up study extended from 6 to 12 months. J Clin Psychopharmacol 2015; 35:730–731 .
37. Karaiskos D, et al. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract 2013; 67:257–260 .
38. Vasile D, et al. P. 2. c. 002 Agomelatine versus selective serotoninergic reuptake inhibitors in major depressive disorder and comorbid diabetes mellitus. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21:S383–S384 .

ALGRAWANY

مضادات الاكتئاب والعجز الجنسي

يعد العجز الجنسي شائعًا بين عامة السكان، على الرغم من عدم وجود بيانات موثوقة ودقيقة.[1] تختلف معدلات الانتشار المبلغ عنها اعتمادًا على كيفية تعريف العجز الجنسي وتقييمه وكذلك طريقة جمع البيانات.[1] المرض الجسدي، والأمراض النفسية، إن إساءة استخدام المواد المخدرة والعلاج بالأدوية الموصوفة يمكن أن تسبب جميعها خللًا جنسيًا.[2] يكون الأشخاص المصابون بالاكتئاب أكثر عرضة للإصابة بالسمنة،[3] ويعانون من مرض السكري[4] ويعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية[5] مقارنة بعامة السكان، مما يجعلهم أكثر عرضة للمعاناة من العجز الجنسي خارج أي تأثير للاكتئاب نفسه. الفصل 3 قبل وصف الدواء، يجب تحديد الأداء الجنسي الأساسي لأن العجز الجنسي الناشئ عن العلاج يؤثر سلبًا على نوعية الحياة وقد يساهم في تقليل الامتثال.[6] قد تكون الاستبيانات أو مقاييس التصنيف مفيدة (على سبيل المثال، مقياس أريزونا للتجربة الجنسية [7]). إذا لم يتم استخدام المقاييس، فيجب استخدام الاستجواب المباشر لأنه أكثر فعالية بكثير من الاعتماد على التقارير التلقائية للمريض.[8] قد تشير شكاوى العجز الجنسي أيضًا إلى تطور أو عدم كفاية علاج الحالات الطبية أو النفسية الأساسية. وقد يكون أيضًا نتيجة العلاج الدوائي والتدخل قد يحسن نوعية الحياة بشكل كبير.[6]

آثار الاكتئاب

يمكن أن يسبب الاكتئاب والأدوية المستخدمة لعلاجه اضطرابات في الرغبة والإثارة والنشوة الجنسية. قد تشير الطبيعة الدقيقة للخلل الجنسي إلى ما إذا كان الاكتئاب أو العلاج هو السبب الأكثر احتمالا. على سبيل المثال، أفاد 40–50% من الأشخاص المصابين بالاكتئاب عن انخفاض الرغبة الجنسية ومشاكل تتعلق بالإثارة الجنسية في الشهر السابق للتشخيص، لكن 15–20% فقط يعانون من مشاكل النشوة الجنسية قبل تناول مضادات الاكتئاب.[9] يبدو أن انتشار فقدان الرغبة الجنسية يرتبط مع شدة الاكتئاب.[10] على الرغم من أن العديد من المرضى يعانون من خلل وظيفي جنسي ناجم عن العلاج أثناء تناول مضادات الاكتئاب، في حالات أخرى، يمكن أن يكون انخفاض أعراض الاكتئاب مصحوبًا بتحسينات في الرغبة الجنسية والرضا.[6] تظهر التحسينات بشكل أكثر شيوعًا بين أولئك الذين يستجيبون للعلاج المضاد للاكتئاب.[6] على سبيل المثال، كشف التحليل اللاحق للبيانات من دراسة STAR*D أن العجز الجنسي كان مشكلة لدى 21% من المرضى الذين تعافى اكتئابهم مع العلاج بالسيتالوبرام مقارنة بـ 61% من أولئك الذين لم يهدأ اكتئابهم.[11]

آثار الأدوية المضادة للاكتئاب

يمكن أن تسبب مضادات الاكتئاب التركين، والتغيرات الهرمونية، واضطراب التوازن الكوليني / الأدرينالي، وناهض ألفا الأدرينالي المحيطي، وتثبيط أكسيد النيتريك وزيادة الناقل العصبي السيروتونين، وكلها يمكن أن تؤدي إلى العجز الجنسي. تم الإبلاغ عن العجز الجنسي كأثر جانبي لجميع مضادات الاكتئاب، على الرغم من اختلاف المعدلات (انظر الجدول 3. 20). تختلف الحساسية الفردية أيضًا وقد يتم تحديدها وراثيًا جزئيًا على الأقل.[12] من المرجح أن يعتمد العجز الجنسي مع مضادات الاكتئاب على الجرعة،[12] ويعتبر بشكل عام قابلاً للعكس تمامًا.[12] ومع ذلك، كانت هناك تقارير عن خلل وظيفي جنسي طويل الأمد حيث استمرت الأعراض على الرغم من إيقاف SSRIs/SNRI.[13] تم استخدام مصطلح "الخلل الجنسي بعد SSRI" (PSSD) لوصف هذه الأعراض. لا يزال انتشار والفيزيولوجيا المرضية لـ PSSD غير مؤكد.

ليست كل الآثار الجانبية الجنسية لمضادات الاكتئاب غير مرغوب فيها: مضادات الاكتئاب السيروتونينية بما في ذلك عقار كلوميبرامين فعالة في علاج سرعة القذف[6] وقد تكون مفيدة أيضًا في حالات الشذوذ الجنسي. يعد دابوكستين SSRI قصير المفعول علاجًا فعالًا لسرعة القذف وهو مرخص لهذا المؤشر في العديد من البلدان.[6،15] أظهرت مراجعة منهجية للتجارب المعشاة ذات الشواهد RCTs مع الترازودون فائدة في تقليل "ضعف الانتصاب النفسي".[6] يمكن تقليل الآثار الجانبية الجنسية. عن طريق الاختيار الدقيق للدواء المضاد للاكتئاب.

لاحظ أن تقييم الآثار الجانبية الجنسية في التجارب السريرية غير كافٍ بشكل عام، وغالبًا ما يعتمد على تقارير تلقائية بدلاً من استخدام استبيانات تم التحقق من صحتها ويفتقر إلى الضوابط الإيجابية.[16] حيثما أمكن، تم الحصول على المعلومات من الدراسات التي تم فيها التحقيق في الآثار الجانبية الجنسية بشكل هادف ومباشر. يتم تلخيص استراتيجيات الإدارة للأشخاص الذين يصابون بالخلل الجنسي عند تناول مضادات الاكتئاب في الجدول 3.[21،3]. لا يمكن اعتبار أي نهج واحد "مثاليًا"،[6] لذا يوصى بالتقييم الفردي لكل حالة على حدة.

الجدول 3. 20 الخلل الوظيفي الجنسي ذو التردد النسبي (SD) مع مضادات الاكتئاب[17،12،10–19].

مضاد الاكتئاب	التأثير على الاستجابة الجنسية			التعليقات[12]
	الرغبة الجنسية	الإثارة الجنسية	النشوة	
Agomelatine	–	–	–	قد تكون معدلات اضطراب الوظيفة الجنسية مشابهة للعلاج الوهمي.[6]
Bupropion	–	+/–	–	معدلات منخفضة من اضطرابات الوظيفة الجنسية مقارنة ببعض مضادات الاكتئاب الأخرى.[20] بشكل عام، هناك أدلة كبيرة على أن اضطراب الوظيفة الجنسية تكون بنفس معدل العلاج الوهمي أو أقل منه .
Duloxetine	++	+	++	معدل اضطراب الوظيفة الجنسية مماثل لبعض SSRIs والفينلافاكسين في دراسة تحليلية واحدة.[20]
Levomilnacipran	?	++	++	دراسات مقارنة محدودة مع مضادات الاكتئاب الأخرى[21] لذا فإن التكرار النسبي لـ اضطراب الوظيفة الجنسية غير مؤكد. ضعف الانتصاب واضطرابات القذف الموضحة في التجارب المعشاة ذات الشواهدRCTs ضد الدواء الوهمي .
MAOIs	++	++	++	هناك أدلة محدودة على الرغم من أن حالات الإصابة باضطراب الوظيفة الجنسية المُبلغ عنها تتراوح من 20٪ إلى 42٪. معدلات اضطراب الوظيفة الجنسية مع العلاج بالسيليجيلين عبر الأدمة تقريبا مماثلة للعلاج بالدواء الوهمي .
Mirtazapine	+	–	–	يسبب اضطراب للوظيفة الجنسية أقل من SSRIs[22].
Moclobemide	–	–	–	يظهر باستمرار أن لديه خطر منخفض للإصابة باضطراب الوظيفة الجنسية
Reboxetine	–	+	–	من المحتمل أن يسبب اضطراب الوظيفة الجنسية أقل من SSRIs/SNRIs على الرغم من أن الفعالية قد تم التشكيك فيها.[23]
SSRIs	++	++	++	تشير الأدلة الإجمالية إلى وجود معدلات مرتفعة نسبيًا من اضطراب الوظيفة الجنسية في جميع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (على الرغم من أن معدل الإصابة المبلغ عنه يختلف بشكل كبير).[12] قد تكون معدلات فقدان نشوة هزة الجماع أقل مع فلوفوكسامين.[24]
Trazodone	–	+	+	تم الإبلاغ عن القساح(الانتصاب لفترة طويلة) في دراسات الحالة؛ ومع ذلك، يبدو أن التقارير الإجمالية عن اضطراب الوظيفة الجنسية منخفضة. توثق تقارير الحالة السابقة زيادة الرغبة الجنسية .

ALGRAWANY

الجدول 3. 20 تتمة

مضاد الاكتئاب	التأثير على الاستجابة الجنسية			التعليقات[12]
	الرغبة الجنسية	الإثارة الجنسية	النشوة	
Tricyclics	++	++	++	اضطراب الوظيفة الجنسية أكثر شيوعًا مع كلوميبرامين (خاصة فقدان النشوة الجنسية) والأميتريبتيلين والإيميبرامين. أقل شيوعًا مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأمينية الثانوية (ديسيبرامين، نورتريبتيلين) .
Venlafaxine	++	++	++	معدلات عالية من اضطراب الوظيفة الجنسية. تقارير حالة معزولة عن زيادة الرغبة الجنسية والنشوة الجنسية والانتصاب التلقائي .
Vilazodone	+	+	+	ربما تكون معدلات اضطراب الوظيفة الجنسية أقل من السيتالوبرام وتشبه العلاج الوهمي في التجارب المعشاة ذات الشواهد. ومع ذلك، فإن الميزة الواضحة على مضادات الاكتئاب الأخرى لا تزال غير مؤكدة[21]
Vortioxetine	–	+	+	يُقال إن حدوث مرض اضطراب الوظيفة الجنسية يشبه الدواء الوهمي بجرعات 10 ملغ / يوم أو أقل ؛ [23،25] ومع ذلك ، لا تزال هناك ميزة واضحة على مضادات الاكتئاب الأخرى غير مؤكدة. [21،26]

المفتاح: ++، شائع؛ +، قد يحدث؛ –، غائبة أو نادرة؛ ؟، معلومات غير معروفة/غير كافية* أو الدافع الجنسي.

† سهولة الإثارة والقدرة على تحقيق التزليق أو الانتصاب.

‡ سهولة الوصول إلى النشوة الجنسية والرضا عن النشوة الجنسية.

الجدول 3. 21 إدارة الآثار الضارة الجنسية

الاستراتيجية	التفاصيل
1. استبعاد الأسباب المحتملة الأخرى[27]	■ ترتبط أعراض الاكتئاب بضعف الأداء الجنسي. قارن الأداء الجنسي عند تناول مضادات الاكتئاب مع الأداء الجنسي قبل تناول مضادات الاكتئاب، وليس قبل ظهور مرض الاكتئاب. ■ ضع في اعتبارك الأسباب المساهمة المحتملة الأخرى (مثل إساءة استخدام الكحول/المخدرات، والسكري، وتصلب الشرايين، وأمراض القلب، وحالات الجهاز العصبي المركزي والمحيطي). يمكن أن تكون هناك أدوية أخرى متورطة، بما في ذلك كل من المؤثرات العقلية (مثل مدرات البول وحاصرات بيتا) والمؤثرات العقلية الأخرى (تم تلخيصها في مكان آخر في المبادئ التوجيهية).
2. التحول إلى مضادات الاكتئاب الأقل خطورة[23]	■ مضادات الاكتئاب الأقل خطورة تشمل أغوميلاتين، بوبروبيون، ميرتازابين، فيلازودون، فورتيوكسيتين وموكلوبيميد. [12] من بينها، أغوميلاتين، بوبروبيون وفورتيوكسيتين لديها أفضل الأدلة التي تدعم أن لهذه المجموعة من الأدوية الملف الأكثر ملاءمة. 12 لملفات الآثار الجانبية الجنسية[12].
استراتيجيات العلاج غير الدوائية	■ **انتظار الهدأة التلقائية:** تستخدم على نطاق واسع على الرغم من أنها الطريقة الأقل فعالية. [24] قد تحدث في عدد صغير من الأشخاص (5–10%) ولكن يمكن أن تستغرق ما يصل إلى 4–6 أشهر[12]. غير عملي بالنسبة للعديد من المرضى، على الرغم من أنها يمكن اعتبارها في الحالات الأكثر اعتدالًا. [13] ■ **تخفيض الجرعة:** يمكن أخذه بعين الاعتبار لدى المرضى الذين حققوا شفاءً كاملاً من مضادات الاكتئاب. [6] ■ **الإجازات الدوائية:** فقدان جرعة أو جرعتين بشكل متقطع قبل النشاط الجنسي المخطط له قد يساعد ولكنه يخاطر بأعراض التوقف. [12] ليس استراتيجية علاجية فعالة مع فلوكستين بسبب نصف عمره الطويل. [12] يمكن أن يكون خفض الجرعات إلى النصف لمدة يومين متتاليين قبل النشاط الجنسي استراتيجية أخرى محتملة. [24]

الجدول 3. 21 تتمة

الاستراتيجية	التفاصيل
العلاجات الدوائية	■ **مثبطات فوسفودايستراز:** ثبت أن كلا من السيلدينافيل والتادالافيل يعملان على تحسين الأداء الجنسي لدى الرجال الذين يعانون من ضعف الانتصاب المرتبط بمضادات الاكتئاب. 28،23 أدلة محدودة لدى النساء على الرغم من أن إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد وجدت فوائد. [23] ■ **البوبروبيون :** قد يكون مفيدًا عند النساء بجرعات أعلى (300 ملغ / يوم). 28 يبدو أن الجرعات المنخفضة غير فعالة[23]. تم التراجع عن دراسة معشاة ذات شواهد ايجابية RCT لدى الرجال لاحقًا. ■ **ميرتازابين :** الأدلة متباينة. تشير الدراسات المفتوحة إلى بعض الفوائد في حالة اضطراب الوظيفة الجنسية الناتج عن تناول مضادات الاكتئاب،ولكن تم الإبلاغ عن نتائج سلبية في إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد[27]. ■**التستوستيرون عبر الجلد:** تقدم التجارب المعشاة RCT ذات الشواهد دليلاً على الفعالية المحتملة لدى النساء اللاتي يعانين من فقدان الرغبة الجنسية المفاجئ SSRI/SNRI30 وفي الرجال الذين يستمرون في تناول مضادات الاكتئاب السيروتونينية مع مستويات منخفضة أو منخفضة_طبيعية من هرمون التستوستيرون[31]. ■ **أخرى:**[12] تمت دراسة العديد من العوامل الأخرى؛ ومع ذلك، فإن بعض هذه الأدوية ليس لديها سوى أدلة قليلة أو معدومة على فعاليتها. كان **بوسبيرون** فعالاً في إحدى الدراسات لعلاج العجز الجنسي الناجم عن السيتالوبرام أو الباروكستين، ولكنه غير فعال في دراسة أخرى مع فلوكستين. تم استخدام **سيبروهيبتادين** بنجاح في تقارير حالة العجز الجنسي الناجم عن SSRI لدى الرجال، وفي فقدان نشوة هزة الجماع لدى النساء. كان **لوراتادين** فعالاً في دراسة مفتوحة صغيرة للرجال الذين يعانون من ضعف الانتصاب الناجم عن SSRI. كان **الأمانتادين** فعالاً في الدراسات السابقة للخلل الجنسي الناجم عن SSRI، لكن النتائج الأخيرة كانت سلبية. قد يكون **اليوهيمبين** كثر فعالية في علاج اضطراب الوظيفة الجنسية الناجم عن الدواء وقد تم الإبلاغ عن تحسينات من قبل المرضى في دراستين صغيرتين (على الرغم من أن النتائج كانت غير مهمة). يبدو أن **بيثانيكول** يساعد في علاج العجز الجنسي الناجم عن TCAs عند تناوله قبل النشاط الجنسي. تم تقييم **غرانيسترون** لكن البيانات الموجودة ليست نهائية. تمت الموافقة على **فليبانسيرين** و **بريميلانوتيد** من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج اضطراب نقص الرغبة الجنسية الأنثوي HSDD لدى النساء قبل انقطاع الطمث ولكن لا توجد بيانات تدعم الاستخدام لعلاج اضطراب الوظيفة الجنسية الناتج عن تناول مضادات الاكتئاب ■ **العوامل المعززة في علاج الاكتئاب المقاوم للعلاج:** بعض الأدوية المستخدمة كعامل مساعد في علاج الاكتئاب المقاوم للعلاج ارتبطت بتحسن الأداء الجنسي في التحليلات الثانوية. قام **أريبيبرازول** بتحسين الأداء الجنسي والرغبة، على الرغم من ذلك فقط عند النساء. [24] ارتبط **البريكسبيبرازول** بتحسينات متواضعة في أحد التحليلات. [33] **بيمافانسرين** ، المستخدم كعلاج إضافي ل لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية / مثبطات استرداد السيروتونين والنورابنفرين الانتقائية، أدى إلى تحسين الأداء الجنسي في تحليل آخر. [34]

المراجع

.1McCabe MP, et al. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. J Sex Med 2016; 13:144–152 .

.2Chokka PR, et al. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:13 –23 .

.3Pereira-Miranda E, et al. Overweight and obesity associated with higher depression prevalence in adults: a systematic review and metaanalysis . J Am Coll Nutr 2017; 36:223–233 .

.4Semenkovich K, et al. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. Drugs 2015; 75:577–587 .

.5Cohen BE, et al. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. Am J Hypertens 2015; 28:1295–1302 .

.6Montejo AL, et al. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. World Psychiatry 2018; 17:3–11 .

.7McGahuey CA, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. J Sex Marital Ther 2000; 26:25–40 .

.8Papakostas GI. Identifying patients who need a change in depression treatment and implementing that change. J Clin Psychiatry 2016;77 :e1009 .

.9Kennedy SH, et al. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. J Affect Disord 1999; 56:201–208 .

.10Clayton AH, et al. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. Postgrad Med 2014; 126:91–99 .

.11Ishak WW, et al. Sexual satisfaction and quality of life in major depressive disorder before and after treatment with citalopram in the STAR*D study. J Clin Psychiatry 2013; 74:256–261 .

.12Clayton AH, et al. Sexual dysfunction due to psychotropic medications. Psychiatr Clin North Am 2016; 39:427–463 .

.13Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. Med J Aust 2020; 212:329–334 .

.14Bala A, et al. Post-SSRI sexual dysfunction: a literature review. Sex Med Rev 2018; 6:29–34 .

.15McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. Ther Adv Urol 2012; 4:233–251

.16Khin NA, et al. Regulatory and scientific issues in studies to evaluate sexual dysfunction in antidepressant drug trials. J Clin Psychiatry 2015;76:1060 –

ALGRAWANY

.17Serretti A, et al. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2009;29:259 –266 .
.18Chiesa A, et al. Antidepressants and sexual dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. J Psychopathology 2010;16:104 –113 .
.19Lew-Starowicz M, et al. Impact of psychotropic medications on sexual functioning. Cham: Springer; 2021:353–371 .
.20Reichenpfader U, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. Drug Saf 2014; 37:19–31 .
.21Wagner G, et al. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord 2018; 228:1–12 .
.22Watanabe N, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD006528 .
.23Cleare A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2015; 29:459–525 .
.24Montejo AL, et al. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: a clinical approach. J Clin Med 2019; 8:1640 .
.25Jacobsen PL, et al. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. CNS Spectr 2016; 21:367–378 .
.26Koesters M, et al. Vortioxetine for depression in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7:Cd011520 .
.27Francois D, et al. Antidepressant-induced sexual side effects: incidence, assessment, clinical implications, and management. Psychiatric Ann 2017; 47:154–160 .
.28Taylor MJ, et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. CochraneDatabaseSystRev 2013; 5:CD003382 .
.29Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. BJU Int 2010; 106:840–847 .
.30Montejo AL, et al. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. Curr Opin Psychiatry 2015; 28:418–423 .
.31Amiaz R, et al. Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Sex Marital Ther 2011; 37:243–254 .
.32Bitzer J, et al. Female sexual dysfunctions. Cham: Springer; 2021:109–134 .
.33Clayton AH, et al. Effect of brexpiprazole on prolactin and sexual functioning: an analysis of short- and long-term study data in major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2020; 40:560–567 .
.34Freeman MP, et al. Improvement of sexual functioning during treatment of MDD with adjunctive pimavanserin: a secondary analysis . Depress Anxiety 2020; 37:485–495 .

قراءة متعمقة

Montejo, A.L., et al. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: a clinical approach. *Journal of clinical medicine* 2019; **8**:1640.

مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) والنزف

يتم إطلاق السيروتونين من الصفائح الدموية ردًا على الإصابة الوعائية، مما يعزز تقلص الأوعية الدموية والتغيرات المورفولوجية في الصفائح الدموية التي تؤدي إلى تكتل الصفائح.[1] يعوق مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) الناقلة السيروتونينية المسؤولة عن امتصاص السيروتونين في الصفائح الدموية. تؤدي هذه النقص في السيروتونين الصفائحي إلى قدرة منخفضة على تكوين تجلطات وزيادة في خطر النزيف. وبشكل عام، يبلغ الخطر النسبي لحدوث أي حدث نزفي مقارنة بعدم استخدام SSRIs/SNRI حوالي [1,4]، مع الخطر المطلق يتراوح ما بين حوالي 0.5% و 6%[2] (وفقاً للعوامل العديدة، لكن بشكل خاص مدى مدة العلاج).

قد تزيد مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) أيضًا من إفراز الحمض المعدي وبالتالي قد تكون مهيجة بشكل غير مباشر للغشاء المخاطي للمعدة،[٣] مما يزيد من خطر القرحة المعدي.[٤] ويكون خطر النزيف الغير طبيعي مع SSRIs هو الأعلى خلال أول ٣٠ يوماً من العلاج[٥،٦]. قد يكون تأثير النزيف مرتبطًا بشكل محتمل، ولكن ليس بشكل قطعي، بالتفاعلية لكل SSRIs الفردية مع الناقل السيروتونيني (جدول 3.22).[٧،٨]

جدول 3.22: مضادات الاكتئاب ودرجة تثبيط إعادة امتصاص السيروتونين[٦،٩]

درجة تثبيط إعادة امتصاص السيروتونين	مضادات الاكتئاب (SSRI)
تثبيط قوي:	Sertraline,Paroxetine,Fluoxetine,Duloxetine, Clomipramine
تثبيط متوسط:	Citalopram,Exitalopram,Fluvoxamine, Vilazodone,Vortioxetine,Venlafxine, Amitriptyline, Imipramine
تثبيط ضعيف أو عدم وجود تثبيط:	Agomelatine,Dosylepine,Doxepin,Lofepramine, Mirtazapine,Moclobemidae, Nortriptyline, Reboxetine,Mianserine

عوامل الخطر للنزف مع مُضادات الاكتئاب الانتقائية لاعتباريت السيروتونين (SSRIs) تشمل:

- العمر، وخاصة الأشخاص الذين تجاوزوا سن الـ 65
- سوء استخدام الكحول
- مرض الشريان التاجي
- سوء استخدام الأدوية
- ارتفاع ضغط الدم
- تاريخ نزيف الجهاز الهضمي
- تاريخ السكتة الدماغية
- تاريخ النزف الشديد
- أمراض الكبد
- زيادة المؤشر الدولي للتجلط (INR) بشكل متقلب
- الأدوية المتسببة في النزيف
- قرحة المعدة
- أمراض الكلى

ALGRAWANY

يجب توخي الحذر عند وصف مضادات الاكتئاب السيروتونينية للأشخاص مع الحالات الطبية مثل النقرس والربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن والذبحة والصدفية والإنترفيرون الاكتئاب المستحث لدى مرضى التهاب الكبدC[١٠] والتهاب المفاصل، وخاصة عندما يكون هؤلاء الأشخاص يأخذون أيضاً الكورتيكوستيرويدات أو الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

نزيف الجهاز الهضمي

يعد استخدام مضادات الاكتئاب السيروتونينية عامل خطر مستقل للنزيف الأحداث. كشفت دراسة أجريت على السكان أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائيةSSRIs تزيد من معدل حدوث نزيف في الجهاز الهضمي العلويUGIB بمعدل خطر (HR) تبلغ 1.97 ونزيف في الجهاز الهضمي السفلي(HR 2.96) (LGIB) LGIB بعد ضبط جميع عوامل الخطر ذات الصلة.[11] بشكل مطلق من حيث المبدأ، فمن المحتمل أن تكون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائيةSSRIs مسؤولة عن حلول ثلاث حالات إضافية من النزيف في كل 1000 مريض سنوياً،[7,12,13] لكن هذا الرقم يخفي اختلافات كبيرة في مخاطرة. على سبيل المثال، 1 من كل 85 مريضًا لديهم تاريخ من نزيف الجهاز الهضمي سوف يتعرضون لنزيف إضافي يعزى إلى العلاج مع SSRIs[١٤] تشير إحدى دراسات قاعدة البيانات إلى أن أدوية حماية المعدة (PPIs) تقلل من خطر الإصابة بالمرض نزيف الجهاز الهضمي المرتبط بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (إما بمفردها أو بالاشتراك مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيديةNSAIDs)ولكن ليس بشكل كامل إلى مستويات السيطرة.[15] وجدت دراسة أجريت عام 2020 أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائيةSSRIs تزيد من خطر نزيف الجهاز الهضمي الأشخاص الذين يتناولون مضادات التخثر ذات المفعول المباشر لعلاج الرجفان الأذيني وأن هذا الخطر كان زاد بشكل أكبر في تلك التي لم يتم وصفها لمثبطات مضخةPPIs [١٦](وجد آخر عدم وجود خطر متزايد لـ النزيف بسبب مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الموصوفة جنبًا إلى جنب مع أي مضادات التخثر[١٧]).

وقد وجدت دراسات قاعدة بيانات أخرى أن المرضى الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs يكونون عرضة بشكل كبير للخطر من دخول المستشفى بسبب نزيف الجهاز الهضمي العلوي مقارنة مع الضوابط المتطابقة مع العمر والجنس.[7,15,18,19] ينطبق هذا الارتباط عند العمر، الجنس وتأثيرات الأدوية الأخرى مثل الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية.NSIDs يتم التحكم في الأدوية المحافظة (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs)2. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء تحليل تلوي لـ 22 دراسة. وخلص الباحثون إلى أن المستخدمين الحاليين لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أكثر عرضة بنسبة 55% لخطر الإصابة بـ UGIB مقارنةً بالمستخدمين أولئك الذين لا يتناولون SSRIs. وقد تزايد هذا الخطر بشكل كبير وتزايد من خلال الاستخدام الحالي للأدوية المضادة للصفيحات أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيديةNSAIDs.[5]إن الوصفة المشتركة لجرعة منخفضة من الأسبرين تضاعف على الأقل خطر الإصابة بنزيف الجهاز الهضمي المصاحبوالوصف المشترك لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إلى مضاعفة المخاطر بمقدار أربعة أضعاف تقريبًا[٢٠] الاستخدام المشترك لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية يزيد بشكل كبير من استخدام الأدوية المضادة للحموضة[٢١] كبار السن والذين لديهم تاريخ من نزيف الجهاز الهضمي هم الأكثر عرضة للخطر.[14,15,19] وجدت بعض الدراسات المبكرة أنه لدى المرضى الذين يتناولون الوارفارين، تزيد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية من خطر الإصابة بالمرض بنزف غير الجهاز الهضمي مرتين إلى ثلاثة أضعاف (مشابه لحجم تأثير مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية) ولكن لا يبدو أنه يحدث زيادة خطر نزيف الجهاز الهضمي.[22,23] أظهرت دراسة لاحقة [11] زيادة خطر حدوث نزيف في الجهاز الهضمي العلوي والسفلي المستخدمين المصاحبين للوارفارين ومضادات الاكتئاب السيروتونينية (انظرالجدول 3.23). ولا يبدو أن هذا التأثير مرتبط بأي تغيير في INR مما يجعل من الصعب تحديد أولئك الأكثر عرضة للخطر.[23] استخدام SSRI في معالجةالمرضى الذين يعانون من تخثر الدم والذين يعالجون من متلازمات الشريان التاجي الحادة قد يقلل من أحداث قلبية بسيطة على حساب زيادة خطر حدوث نزيف.[24] يمكن موازنة نزيف الجهاز الهضمي العلوي المرتبط بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية من خلال انقاص خطر الإصابة بالصمات. فشلت إحدى دراسات قاعدة البيانات في العثور على انخفاض في خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب الأول في المرضى الذين عولجوا بـ SSRI[25] بينما وجد آخر26 انخفاضًا في خطر دخولهم إلى المستشفى مع احتشاء عضلة القلب الأول لدى المدخنين الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. وكان حجم التأثير في الدراسة الثانية كبير: تم تجنب ما يقرب من 1 من كل 10 حالات دخول إلى المستشفى لدى المرضى المعالجين بـ SSRI.[26] هذا هوممائل لحجم تأثير العلاجات الأخرى المضادة للصفيحات مثل الأسبرين.[27]

الجدول 3.23 الخطر المطلق التقريبي لنزيف الجهاز الهضمي مع الاستخدام المصاحب لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية [28]

دواء	الخطر المطلق UGIB *	الخطر المطلق LGIB**
الأسبرين + SSRI	6%	3%
الوارفارين + SSRI	4%	3%
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية +SSRI	3%	1%
SSRI وحده	2%	1%

***نزيف الجهاز الهضمي العلوي**

****نزيف الجهاز الهضمي السفلي**

أرقام النسبة المئوية مقربة إلى أقرب عدد صحيح

العديد من الدراسات لا تذكر تغيرات في الخطر المطلق للنزيف المعوي، وبعضها من أولئك الذين فشلوا في تقديم تفاصيل القاسم (أي مدة العلاج). من الناحية المثالية، يجب تعريف الخطر على أنه عدد الحالات الإضافية لكل 1000 مريض في السنة. يوضح الشكل 3.23 المخاطر المطلقة التقريبية (بدون قاسم) المستمدة من دراسة واحدة''والتواصل الشخصي.[28] تنخفض المخاطر إلى نفس مستوى الضوابط لدى المستخدمين السابقين لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية التي تشير إلى ذلك ومن المرجح أن يرتبط النزيف بالعلاج نفسه وليس ببعض السمات المتأصلةمن المرضى الذين يتم علاجهم.[7] وهذا يعني أيضًا أن تأثير SSRIs يختفي بعد انسحابهم.لا يقتصر خطر النزيف الزائد على نزيف الجهاز الهضمي العلوي (انظر الجدول 3.23). ال يمكن أيضًا [٢٩]زيادة خطر حدوث نزيف في الجهاز الهضمي السفلي وزيادة خطر نزيف الرحم (انظر لاحقا) كما تم الإبلاغ عنه.[12]

نزيف داخل الجمجمة/داخل المخ (ICH)

هناك ارتباط واضح بين استخدام SSRIsوICH، والمخاطر أبعد من ذلك يتم زيادة ذلك عن طريق الاستخدام المتزامنNSAIDs ومضادات التخثر .وقد لوحظ ارتفاع خطر ICH في جميع فئات مضادات الاكتئاب التي تحتوي نشاط هرمون السيروتونين. في دراسة أترابية شملت 1,363,990 مستخدمًا لمضادات الاكتئاب،[6]

كان إجمالي معدل ICH ٣.٨ لكل 10000 مريض سنويا. الاستخدام الحالي لـ SSRI يزيد من المخاطر ICH من (RR 1.17) مقارنة مع TCA مع فرق المعدل المطلق قدره 6.7 لكل 100.000 شخص سنويا. بين مجموعة SSRI كان خطر ICH أكبر بنسبة 25٪ في أولئك الذين استخدموا مثبطات قوية لنظام امتصاص السيروتونين بالمقارنة مع مستخدمي المثبطات الضعيفة (انظر الجدول 3.24). ويرتبط هذا بمعدل معدل مطلق بفارق 9.5 أحداث لكل 100.000 شخص سنويًا. وكان الخطر ICH أعلى خلال أول 30 يومًا من الاستخدام. أكد التحليل التلوي لعام 2018 لـ 12 دراسة زيادة المخاطر من ICH لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (نسب الأرجحية من 0.8 إلى 2.42)، مع إشارة إلى أن المضادات الأقوى لإعادة امتصاص السيروتونين كان لها تأثير أكبر.[30] منذ ذلك الحين، ذكرت إحدى الدراسات عدم وجود خطر متزايد من ICH مع SSRIs إما بمفردها أو جنبًا إلى جنب مع مضادات التخثر، [31] في حين تم العثور على [32] أخرى أن SSRIs تزيد من خطر تكرار ICH بنسبة 31٪. حددت إحدى دراسات قاعدة البيانات[33] أيضًا زيادة خطر ICH لدى أولئك الذين يأخذون SSRIs بمفردها أو بالاشتراك مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. هذه وغيرها من الدراسات المقدمة تلخص البيانات المتعلقة بالمخاطر المطلقة في الجدول 3.24. يقدم الجدول 3.24 تقديرات للمخاطر المطلقة للتراث الثقافي غير المادي المستمدة من 3 دراسات.

ALGRAWANY

الجدول 3.24 الخطر المطلق للنزف داخل الجمجمة مع SSRI مع أو بدون مضادات التخثر أو مضادات الالتهاب غير الستيرونيدية

دراسة	المخاطر باستخدام SSRI وحده	المخاطر باستخدام SSRI + NSAID	المخاطر باستخدام مضاد للاكتئاب + مضاد للتخثر
Shin et at 2015[33]	١في 632*(0.16%)	1 في 175*(0.57%)	_
Renoux et at 2017[6]	١في 450** (0.22%)	_	1 في 260** (0.38)
Smoller et at 2009[34]	في 240*** (0.42%)	_	_

* خلال 30 يومًا من تناول مضادات الاكتئاب

**مستخدمي الحادث (لا يوجد حد زمني)

*** المخاطر السنوية (المرضى كبار السن)

نزيف أمراض النساء والتوليد

وجدت دراسة مقطعية متعددة المراكز[35] وجود علاقة بين استخدام مضادات الاكتئاب واضطرابات الدورة الشهرية (نزيف غير عادي أو زائد، الدورة الشهرية غير المنتظمة غزارة الطمث، وغزارة الطمث، وما إلى ذلك). وجدت هذه الدراسة أن انتشار اضطراب الدورة الشهرية في مجموعة الدراسة التي كانت تتناول مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أو الفينلافاكسين أو الميرتازابين مع أعلى بكثير (24.6%) من المجموعة الضابطة الذين لم يتناولوا أي مضادات للاكتئاب(12.2%).

نزيف مهبلي غير طبيعي

تم الإبلاغ عن حالات نزيف مهبلي غير طبيعي مرتبط بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية في امرأة شابة، [36] امرأة بعد انقطاع الطمث [37] وفتاة في مرحلة ما قبل المراهقة تبلغ من العمر 11 عامًا[٣٨]

نزيف ما بعد الولادة (PPH)

في حين لم تتمكن إحدى الدراسات[39] من العثور على زيادة في خطر الإصابة بنزيف ما بعد الولادة استخدام SSRI أو مضادات الاكتئاب غير SSRI، وجدت دراسة أترابية كبيرة[٤٠] وجود علاقة بين النزف التالي للولادة وجميع فئات مضادات الاكتئاب مع العدد المطلوب للضرر منه80 للمستخدمين الحاليين لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية و97 لمستخدمي مضادات الاكتئاب الأخرى. مستشفى واحد– وجدت دراسة أترابية قائمة على أساس [41] أن هناك خطرًا مطلقًا لـ PPH بنسبة 18٪ وخطرًا مطلقًا لـ فقر الدم بعد الولادة بنسبة 12.8% بعد الولادة المهبلية غير الجراحية لدى النساء اللاتي كانوا مستخدمين لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. الخطر المطلق لكل من PPH وفقر الدم بعد الولادة أما بالنسبة لمن لم يتعرضوا لمضادات الاكتئاب فكانت 8.7%. فقدان الدم أثناء الولادة كان أعلى أيضًا لأولئك الذين تعرضوا SSRI (484 مل) مقارنة مع أولئك الذين لم يتناولوا مضادات الاكتئاب (398 مل). وكانت مدة الإقامة في المستشفى أيضًا زيادة كبيرة بالنسبة لأولئك الذين كانوا يتناولون SSRI. أحدث السكان– حددت دراسة سكانية أخيرة[42]أن استخدام أدوية هرمون السيروتونين كان مرتبطًا بـ زيادة 1.5مرة خطر الإصابة بنزف ما بعد الولادة مقارنة بأولئك الذين لم يتناولوا أي تأثير نفسي الأدوية. أبرزت هذه الدراسة أن النساء اللاتي يتناولن أدوية نفسية أخرى وكانت الأدوية مثل مضادات الذهان ومثبتات المزاج أكثر بثلاثة أضعاف خطر الإصابة بنزف ما بعد الولادة مقارنة بالأمهات اللاتي لم يتناولن أي أدوية، مما يشير إلى ذلك قد لا يكون حدوث النزف التالي للولادة ناجمًا كليًا عن نشاط هرمون السيروتونين، كما أن ذلك قد يزيد من احتمال حدوثه.هناك حاجة إلى البحث للتحقيق في آليات أخرى.

في عام 2021، أصدرت هيئة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية في المملكة المتحدة تحذيرًا بشأن فاستخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية فقدان الدم بعد الولادة.[43]

النزيف الجراحي وما بعد الجراحة (انظر الجدول 3.25)

ارتبط استخدام SSRIs في فترة ما قبل الجراحة بزيادة قدرها 20٪ وفيات المرضى الداخليين (الخطر المطلق 1 في 1000)، على الرغم من عوامل المريض بدلا من المخدرات لا يمكن استبعاد العوامل كسبب.[44] وجدت إحدى الدراسات[45] أن المرضى الذين وصف لهم مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) وخضعوا لجراحة العظام يملكون خطر أربعة أضعاف تقريبًا في الحاجة إلى إجراء نقل الدم. وهذا يعادل مريضًا إضافيًا يحتاج إلى نقل الدم كل عشرة مرضى SSRI يخضعون لعملية جراحية وكان خطر مضاعفة للمرضى الذين كانوا يتناولون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بمفردهم. وتجدر الإشارة في هذا السياق إلى أن العلاج بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ارتبط بزيادة قدرها 2.4 ضعفًا في خطر الإصابة بكسور الورك [46] وضعفًا زيادة الكسور في الشيخوخة. [47] (Mirtazapine [48] و[46] TCAs يزيدان أيضًا من خطر الإصابة بكسر الورك.) اعترفت إحدى الدراسات الحديثة بالعلاج قبل الجراحة باستخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية وغيرها مضادات الاكتئاب أو مضادات الذهان كعوامل خطر مستقلة لنقل الدم جراحة مفاصل الورك والركبة الاختيارية السريعة.[49] وتظهر الجمع بين العمر المتقدم، وعلاج SSRIs، وجراحة العظام وNSAIDs خطراً عالياً جداً. ومع ذلك، لا يبدو أن هناك خطر متزايد من النزيف لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة مجازة الشريان التاجي.[50]

الجدول 3.25 خطر فقدان الدم ونقل الدم في الفترة المحيطة بالجراحة لدى مستخدمي SSRI مقارنة مع غير مستخدمي SSRI[٥١]

الإجراء الجراحي	الحاجة إلى إعادة التشغيل بسبب حدث النزيف لدى مستخدمي SADs* مقابل غير المستخدمين	الحاجة إلى منتج الدم أو نقل خلايا الدم الحمراء في مستخدمي SADs مقابل غير المستخدمين	زيادة خطر الوفيات بين المستخدمين من SADs مقابل غير المستخدمين
الشريان التاجي الكسب غير المشروع (CABG)	أو 1.07 (0.66–1.74)	أو 1.06 (0.90–1.24)	أو 1.53 (1.15–2.04)
سرطان الثدي. الجراحة الموجهة	أو 2.7 (1.6–4.56)	_	_
جراحة العظام	_	أو١.٦١(0.97–2.68)	أو 0.83 (0.69–1.00)
الجراحة الكبرى	_	أو 1.19 (1.15–1.23)	أو 1.19 (1.03–1.37)

*** مضادات الاكتئاب السيروتونينية**

أو نسبة الأرجحية

خلال مراجعة مدتها 10 سنوات للنساء اللاتي خضعن لعملية جراحية تجميلية للثدي، خلال فترة العلاج، أدى استخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية إلى زيادة خطر النزيف بعد العملية الجراحية بعامل قدره 4.14مقارنة مع أولئك الذين لم يتناولوا SSRIs. وشدد المؤلفون على أهمية تحقيق التوازن بين مخاطر وفوائد إيقاف مضادات الاكتئاب قبل الجراحة الاختياريةies،خاصة في المرضى الضعفاء نفسيا.[52]

ALGRAWANY

وجدت مراجعة لـ 13 دراسة زيادة في نسبة الأرجحية (1.21–4.14) للحالات المحيطة بالجراحة النزيف مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية[٥٣]. أشارت إحدى الدراسات إلى زيادة خطر النزيف لدى النساء اللاتي يخضعن لجراحة الثدي، [53] ويقترح المؤلفون حجب SSRIs لمدة أسبوعين قبل ذلك مثل هذه الجراحة المخطط لها. ويخلص آخرون إلى عدم وجود أدلة كافية لدعم التوقف الروتيني عن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية قبل الجراحة والدعوة إلى إجراء 55RCTs. قد يكون Venlafxine تأثيرات مشابهة،[53] لكن duloxetine قد لا يؤثر على خطر النزيف.[56]

بدائل SSRIs/SNRIs

وقد تم اقتراح مضادات الاكتئاب غير SSRI مثل الميرتازابين والبوبروبيون بدائل أكثر أمانًا لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية.[57] تشير الدراسات الأولية إلى mirtazapine، bupropion , nortriptyline لهما تأثيرات قليلة على [٥٨]آليات التخثر القابلة للقياس ومع ذلك، هناك القليل من الأدلة على أن هذه الأدوية أكثر أمانًا، وقد وجد ميتا_تحليل واحد زيادة خطر حدوث نزيف UGI مع mirtazapine (مقابل عدم العلاج) ولا يوجد فرق في خطر النزيف بين mirtazapine أو bupropion و[59] SSRIs.

إجمالي

تزيد مضادات الاكتئاب السيروتونينية من خطر الإصابة بأنواع مختلفة من النزيف. خاصة المثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، ومن المحتمل أن يكون خطر النزيف مرتبطًا بتقارب المصل. ناقل التونين تزيد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية من خطر نزيف الجهاز الهضمي، والسكتة الدماغية النزفية، والنزيف خلال العمليات الجراحية. يتزايد هذا الخطر بسبب الوصفات الطبية المشتركة مع الأسبرين ومضادات التخثر ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. في معظم الحالاتيزيد استخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية من خطر حدوث حدث ما إلى حد ذي معنى سريريًا، ولكن خاصة عندما يتم وصفه مع أدوية أخرى تؤثر على التخثر.

ملخص

- تزيد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية من خطر الإصابة بالنزيف المعوي والرحمي والدماغي والنزيف خلال العمليات الجراحية
- يزداد الخطر بشكل أكبر لدى أولئك الذين يتناولون أيضًا الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو مضادات التخثر الفموية
- حاول تجنب مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية/مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية عند المرضى الذين يتلقون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الأسبرين أو مضادات التخثر الفموية.

لانتس أو في أولئك الذين لديهم تاريخ من النزيف الدماغي أو الجهاز الهضمي.

- لم يتم تحديد البدائل الأكثر أمانًا بشكل نهائي، يمكن أن تكون مضادات الاكتئاب النورادرينالية– مثل(nortriptyline، bupropion) هي الأفضل.
- إذا لم يكن من الممكن تجنب استخدام SSRI/SNRI، قم بالمراقبة عن كثب ووصف أدوية وقائية للمعدة مثبطات مضخة البروتون.
- تشير الأدلة المحدودة إلى أن المخاطر قد تكون أقل مع إعادة امتصاص السيروتونين بشكل أقل فعالية مثبطات.

References

1. Skop BP, et al. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Psychosomatics 1996; 37:12–16.
2. Laporte S, et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: a meta-analysis of observational studies. Pharmacol Res 2017; 118:19–32.
3. Andrade C, et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. J Clin Psychiatry 2010; 71:1565–1575.
4. Dall M, et al. There is an association between selective serotonin reuptake inhibitor use and uncomplicated peptic ulcers: a population-based case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:1383–1391.
5. Jiang HY, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13:42–50.
6. Renoux C, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. JAMA Neurology 2017; 74:173–180.
7. Dalton SO, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2003; 163:59–64.
8. Verdel BM, et al. Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding. Clin Pharmacol Ther 2011; 89:89–96.
9. Tatsumi M, et al. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. Eur J Pharmacol 1997; 340:249–258.
10. Weinrieb RM, et al. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. J Clin Psychiatry 2003; 64:1502–1510.
11. Cheng YL, et al. Use of SSRI, but not SNRI, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. Medicine (Baltimore) 2015; 94:e2022.
12. Meijer WE, et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med 2004; 164:2367–2370.
13. Yuet WC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of gastrointestinal and intracranial bleeding. J Am Osteopath Assoc 2019; 119:102–111.
14. van Walraven C, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. BMJ 2001; 323:655–658.
15. de Abajo FJ, et al. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. Arch Gen Psychiatry 2008; 65:795–803.
16. Lee MT, et al. Concomitant use of NSAIDs or SSRIs with NOACs requires monitoring for bleeding. Yonsei Med J 2020; 61:741–749.
17. Quinn GR, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: an analysis from the ROCKET AF trial. J Am Heart Assoc 2018; 7:e008755.
18. de Abajo FJ, et al. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ 1999; 319:1106–1109.
19. Lewis JD, et al. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17:328–335.
20. Paton C, et al. SSRIs and gastrointestinal bleeding. BMJ 2005; 331:529–530.
21. de Jong JC, et al. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. Br J Clin Pharmacol 2003; 55:591–595.
22. Schalekamp T, et al. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. Arch Intern Med 2008; 168:180–185.
23. Wallerstedt SM, et al. Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients–influence of SSRI treatment. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18:412–416.
24. Ziegelstein RC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use by patients with acute coronary syndromes. Am J Med 2007; 120:525–530.
25. Meier CR, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. Br J Clin Pharmacol 2001; 52:179–184.
26. Sauer WH, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. Circulation 2001; 104:1894–1898.
27. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy–I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81–106.
28. Cheng YL Personal communication, 2017.
29. Wessinger S, et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:937–944.
30. Douros A, et al. Risk of intracranial hemorrhage associated with the use of antidepressants inhibiting serotonin reuptake: a systematic review. CNS Drugs 2018; 32:321–334.
31. Liu L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and intracerebral hemorrhage risk and outcome. Stroke 2020; 51:1135–1141.
32. Kubiszewski P, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitor use after intracerebral hemorrhage with hemorrhage recurrence and depression severity. JAMA Neurology 2020; 78:1–8.
33. Shin JY, et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nation-.wide propensity score matched study. BMJ (Clinical Research Ed) 2015; 351:h3517

ALGRAWANY

34. Smoller JW, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. Arch Intern Med 2009; 169:2128–2139.
35. Uguz F, et al. Antidepressants and menstruation disorders in women: a cross-sectional study in three centers. Gen Hosp Psychiatry 2012; 34:529–533.
36. Andersohn F, et al. Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenia. Psychosomatics 2009; 50:297–298.
37. Durmaz O, et al. Vaginal bleeding associated with antidepressants. Int J Gynaecol Obstet 2015; 130:284.
38. Turkoglu S, et al. Vaginal bleeding and hemorrhagic prepatellar bursitis in a preadolescent girl, possibly related to fluoxetine. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25:186–187.
39. Salkeld E, et al. The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:230–234.
40. Palmsten K, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. BMJ 2013; 347:f4877.
41. Lindqvist PG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy increases the risk of postpartum hemorrhage and anemia: a hospital-based cohort study. J Thromb Haemost 2014; 12:1986–1992.
42. Heller HM, et al. Increased postpartum haemorrhage, the possible relation with serotonergic and other psychopharmacological drugs: a matched cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2017; 17:166.
43. Gov.UK. Drug Safety Update. SSRI/SNRI antidepressant medicines: small increased risk of postpartum haemorrhage when used in the month before delivery. 2021; https://www.gov.uk/drug-safety-update/ssri-slash-snri-antidepressant-medicines-small-increased-risk-of-postpartum-haemorrhage-when-used-in-the-month-before-delivery?utm_source=e-shot&utm_medium=email&utm_campaign=DSU_January2021split1.
44. Auerbach AD, et al. Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery. JAMA Int Med 2013; 173:1075–1081.
45. Movig KL, et al. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. Arch Intern Med 2003; 163:2354–2358.
46. Liu B, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. Lancet 1998; 351:1303–1307.
47. Richards JB, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007; 167:188–194.
48. Leach MJ, et al. The risk of hip fracture due to mirtazapine exposure when switching antidepressants or using other antidepressants as add-on therapy. Drugs – Real World Outcomes 2017; 4:247–255.
49. Gylvin SH, et al. Psychopharmacologic treatment and blood transfusion in fast-track total hip and knee arthroplasty. Transfusion (Paris) 2017; 57:971–976.
50. Andreasen JJ, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on requirement for allogeneic red blood cell transfusion following coronary artery bypass surgery. Am J Cardiovasc Drugs 2006; 6:243–250.
51. Singh I, et al. Influence of pre-operative use of serotonergic antidepressants (SADs) on the risk of bleeding in patients undergoing different surgical interventions: a meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015; 24:237–245.
52. Basile FV, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants and bleeding risk in breast cosmetic surgery. Aesthetic Plast Surg 2013; 37:561–566.
53. Mahdanian AA, et al. Serotonergic antidepressants and perioperative bleeding risk: a systematic review. Exp Opin Drug Saf 2014; 13:695–704.
54. Jeong BO, et al. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in patients undergoing surgery. Psychosomatics 2014; 55:213–220.
55. Mrkobrada M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and surgery: to hold or not to hold, that is the question: comment on 'Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery'. JAMA Int Med 2013; 173:1082–1083.
56. Perahia DG, et al. The risk of bleeding with duloxetine treatment in patients who use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): analysis of placebo-controlled trials and post-marketing adverse event reports. Drug Healthcare Patient Saf 2013; 5:211–219.
57. Bixby AL, et al. Clinical management of bleeding risk with antidepressants. Ann Pharmacother 2019; 53:186–194.
58. Halperin D, et al. Influence of antidepressants on hemostasis. Dialogues Clin Neurosci 2007; 9:47–59.
59. Na K-S, et al. Can we recommend mirtazapine and bupropion for patients at risk for bleeding?: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2018; 225:221–226

نبتة سانت جون

نبتة سانت جون (SJW) هو الاسم الشائع للنبات Hypericum perforatum. يحتوي على مزيج من 10 مكونات مختلفة على الأقل، بما في ذلك هايبريسين، هايبرفورين والفلافونويدات.[1] غالبًا ما تكون الاستعدادات لـ SJW غير قياسية وهذا أدى إلى تعقيد تفسير التجارب السريرية. العنصر (المكونات) النشطة وآلية (آليات) عمل SJW غير واضحة.[1]تثبط مكونات SJW MAOوتمنع إعادة الامتصاص النورادرينالين والسيروتونين، يزيدان من تنظيم مستقبلات السيروتونين ويقللان من تعبير مستقبلات السيروتونين.[1] تم منح بعض مستحضرات SJW شهادة تسجيل عشبية تقليدية[2] لاحظ أن هذا يعتمد على الاستخدام التقليدي بدلاً من الفعالية المثبتة وقابلية التحمل.SJW مرخص في ألمانيا لعلاج الاكتئاب.[2]

تشير الأدلة إلى أن فعالية عشبة القراص (SJW) في علاج الاكتئاب متباينة.

لقد فحص عدد من التجارب فعالية SJW في علاج الاكتئاب. لقد تمت مراجعتها على نطاق واسع، [3–6] ويخلص معظم المؤلفين إلى أن SJW محتمل أن تكون فعالة في علاج الاكتئاب الخفيف إلى المتوسط.[3،5–7] على سبيل المثال، يخلص كوكرين إلى أن SJW أكثر فعالية من العلاج الوهمي في علاج الحالات الخفيفة من المرض. الاكتئاب المعتدل، وهو فعال مثل الأدوية المضادة للاكتئاب القياسية وأكثر تحملاً لها..[4] الأدلة الداعمة لا تخلو من عدة قيود. دراسات في وأظهرت البلدان الناطقة باللغة الألمانية نتائج أكثر إيجابية من الدراسات في أماكن أخرى.[4] كما أثيرت مخاوف بشأن عدم كفاية الجرعات من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية بالمقارنة الدراسات.[8،9] في عمليتي إعادة تحليل للبيانات من تجربة عشوائية معشاة ذات شواهد سلبية كبيرةRCTs لـ SJW، كلا المشاركين وارتبطت معتقدات الأطباء حول توزيع العلاج كانت أكثر ارتباطاً بالنتائج السريرية من العلاج الفعلي الذي تلقوه : أولئك الذين خمنوا العشوائية للغلاج النشط كان أفضل حالًا من أولئك الذين خمنوا التوزيع العشوائي للعلاج الوهمي.[10،11] لا تزال الفعالية في حالات الاكتئاب الشديد غير مؤكدة.[4–6] هناك القليل من الأدلة تدعم استخدام SJW في اكتئاب ما بعد انقطاع الطمث[12] وفي بعض متلازمات الألم.[13]

من المهم أن نلاحظ النقاط التالية:

- لم يتم بعد تحديد العنصر النشط في SJW لعلاج الاكتئاب. استخدمت التجارب مستحضرات مختلفة من SJW، وتم توحيد معظمها وفقًا لذلك إلى محتواها الإجمالي من Hypericins. ومع ذلك، تشير الأدلة إلى أن Hypericins وحده لا تعالج الاكتئاب.[5]

- يتم بيع العديد من مستحضرات SJW التي يتم شراؤها عبر الإنترنت على أنها مكملات غذائية غير منظمة. المكملات الغذائية وغالبا ما تكون ذات نوعية رديئة أو مغشوشة.[2] تحليل حديث لـ 47 وجدت مستحضرات SJW المختلفة أن 36٪ منها كانت مغشوشة مع نباتات Hypericum أخرى، و19% مغشوشة بالأصباغ الغذائية.[2]

- الدراسات المنشورة هي بشكل عام دراسات علاجية حادة. لا يوجد سوى أولية بيانات لدعم فعالية SJW على المدى المتوسط؛ على المدى الطويل والانتكاس بيانات الوقاية غير متوفرة.[14]

بشكل عام، لا ينبغي وصف SJW: فنحن نفتقر إلى فهم ما هو نشط المكون هو أو ما يشكل جرعة علاجية، ومعظم مستحضرات SJW كذلك غير مرخصة.

ALGRAWANY

الآثار السلبية

يبدو أن SJW جيد التحمل.[5,6] في مراجعة منهجية للدراسات الموجودة، سلبي كانت التأثيرات أقل بكثير من مضادات الاكتئاب القديمة، وأقل قليلاً من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومماثلة للعلاج الوهمي.[6] الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا، وإن كانت نادرة، هي الغثيان والطفح الجلدي، التعب والأرق والحساسية للضوء.[15] على الرغم من ظهور تفاعلات سمية ضوئية شديدة لتكون نادرة، يجب إبلاغ المرضى أن SJW يمكن أن يزيد من حساسية الضوء [15] SJW قد تشترك أيضًا في ميل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية إلى زيادة خطر النزيف؛ تقرير حالة يصف الرعاف المطول بعد إدخال [16] SJW في الأنف. وقد وصفت تقارير الحالة الهوس والهوس الخفيف والحالات المختلطة المرتبطة بـ [17] SJW بداية أعراض الهوس تتراوح من 3 أيام إلى شهرين.[17] ينصح بالحذر مع الجرعات العالية و أولئك الذين لديهم تاريخ معروف من الاضطراب العاطفي ثنائي القطب.[18]

تفاعل الأدوية

SJW هو محفز قوي للCYP3A4 المعوية والكبدية، CYP2C9، CYP2C19،CYP2E1 والبروتين السكري المعوي.[15,19] Hyperforin هو المسؤول عن هذا التأثير.[20] يختلف محتوى الهايبرفورين في مستحضرات SJW بمقدار 50 ضعفًا، مما يؤدي إلى فرق في قدرة التفاعل مع الأدوية بين العلامات التجارية تمن غير المرجح أن تحفز جرعة أقل من 1 ملغ من هايبرفورين إنزيمات CYP.[20]،[21] يكون نشاط CYP3A4 يحدث خلال أسبوع إلى أسبوعين ويعود إلى طبيعته بعد حوالي 7 أيام من ظهور SJW توقف.[22] وقد أظهرت الدراسات أن SJW يقلل بشكل كبير من تركيزات البلازما من الوارفارين ، [23] موانع الحمل الهرمونية، [24] digoxin و indinavir يستخدم في العلاج) فيروس نقص المناعة البشرية). وفقا لتقارير الحالة، خفضت SJW تركيزات البلازما من clozapine، theophylline، ciclosporinو gliclazide و statins.[15,19,25,26] هناك نظرية خطر تفاعل SJW مع بعض الأدوية المضادة للنوبات.[19] وقد تم الإبلاغ عنه أيضًا أن SJW يمكن أن يزيد من تأثيرات عقار clopidogrel (دواء مؤيد). وقد تم الإبلاغ عن متلازمة السيروتونين عند تناول[19] SJW مع sertraline، Paroxetine، nefazodone. وtrptans.[27,28] لا ينبغي تناول SJW مع أي أدوية لها تأثير سيروتوني بشكل أساسي

المربع 3.3 النقاط الرئيسية التي يجب أن يعرفها المرضى

- تشير الأدلة إلى أنSJW قد يكون فعالاً في علاج الحالات الخفيفة إلى المتوسطة الاكتئاب، لكننا لا نعرف ما يكفي عن الكمية التي ينبغي تناولها أو ما هي الآثار الجانبية. هناك أدلة أقل على الفائدة في حالات الاكتئاب الشديد.
- SJW ليس دواءً مرخصًا.
- يمكن أن يتفاعل SJW مع أدوية أخرى، مما يؤدي إلى آثار جانبية خطيرة. بعض قد يتم استقلاب الأدوية الهامة بسرعة أكبر وبالتالي تصبح غير فعالة. مع عواقب وخيمة (مثل زيادة الحمل الفيروسي في فيروس نقص المناعة البشرية، وفشل العلاج عن طريق الفم). وسائل منع الحمل مما يؤدي إلى الحمل غير المرغوب فيه، وانخفاض تأثير مضاد للتخثر مع الوارفارين يؤدي إلى تجلط الدم).
- قد تكون أعراض الاكتئاب في بعض الأحيان ناجمة عن أسباب جسدية أو عقلية أخرى الأمراض. ومن المهم أن يتم التحقيق في هذه الأسباب المحتملة.
- من الأفضل دائمًا استشارة الطبيب في حالة استخدام أي علاج عشبي أو طبيعي يؤخذ أو يفكر المريض في تناوله.

يعتبر الكثير من الناس العلاجات العشبية "طبيعية" وبالتالي غير ضارة.[29] كثيرون كذلك لا يدركون إمكانية تسبب هذه العلاجات في آثار جانبية أو التفاعل معها عقاقير أخرى. دراسة كبيرة من ألمانيا، (العدد = 588) حيث يعتبر SJW مضادًا للاكتئاب مرخصًا. سانت، وجدت أنه مقابل كل وصفة طبية مكتوبة لـ SJW، قام شخص واحد بشراء SJW دون طلب مشورة الطبيب.[30] وكان العديد من هؤلاء الأشخاص يعانون من أعراض حادة أو مستمرة الاكتئاب، ولكن القليل منهم أخبروا طبيبهم أنهم تناولوا SJW. دراسة أمريكية صغيرة (العدد = 22) وجد أن الناس يميلون إلى تناول SJW لأنه من السهل الحصول على أدوية بديلة وأيضًا لأنهم يعتبرون الأدوية العشبية أكثر نقاءً وأمانًا من الوصفات الطبية. الأدوية. قليلون قد يناقشون هذا الدواء مع مقدمي الرعاية الصحية التقليدية.[31] يجب على الأطباء أن يكونوا استباقيين في سؤال المرضى عما إذا كانوا يستخدمون مثل هذه العلاجات ومحاولة تبديد الأسطورة القائلة بأن الطبيعي هو نفسه الآمن (انظر الإطار 3.3).

References

1. Velingkar VS, et al. A current update on phytochemistry, pharmacology and herb–drug interactions of Hypericum perforatum. Phytochemistry Rev 2017; 16:725–744.
2. Booker A, et al. St John's wort (Hypericum perforatum) products – an assessment of their authenticity and quality. Phytomedicine 2018; 40:158–164.
3. National Institute for Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. Clinical Guidance [CG90] 2009 (last reviewed December 2013); https://www.nice.org.uk/guidance/cg90
4. Linde K, et al. St John's Wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD000448.
5. Ng QX, et al. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: a meta-analysis. J Affect Disord 2017; 210:211–221.
6. Apaydin EA, et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. Syst Rev 2016; 5:148.
7. Volz HP. Hypericum and Depression, in P Riederer, G Laux, T Nagatsu, W Le, C Riederer eds., NeuroPsychopharmacotherapy. Cham: Springer; 2020:1–8.
8. Asher GN, et al. Comparative benefits and harms of complementary and alternative medicine therapies for initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. J Altern Complement Med 2017; 23:907–919.
9. Gartlehner G, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. BMJ Open 2017; 7:e014912.
10. Chen JA, et al. Association between patient beliefs regarding assigned treatment and clinical response: reanalysis of data from the Hypericum Depression Trial Study Group. J Clin Psychiatry 2011; 72:1669–1676.
11. Chen JA, et al. Association between physician beliefs regarding assigned treatment and clinical response: re-analysis of data from the Hypericum Depression Trial Study Group. Asian J Psychiatr 2015; 13:23–29.
12. Eatemadnia A, et al. The effect of Hypericum perforatum on postmenopausal symptoms and depression: a randomized controlled trial. Complement Ther Med 2019; 45:109–113.
13. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: a therapeutic perspective for pain conditions. J Ethnopharmacol 2017; 200:136–146.
14. Cleare A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacology 2015; 29:459–525.
15. Russo E, et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. Phytother Res 2014; 28:643–655.
16. Crampsey DP, et al. Nasal insertion of St John's wort: an unusual cause of epistaxis. J Laryngol Otol 2007; 121:279–280.
17. Bostock E, et al. Mania associated with herbal medicines, other than cannabis: a systematic review and quality assessment of case reports. Front Psychiatry 2018; 9:280.
18. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. Phytother Res 2018; 32:1147–1162.
19. Soleymani S, et al. Clinical risks of St John's Wort (Hypericum perforatum) co-administration. Exp Opin Drug Metab Toxicol 2017; 13:1047–1062.
20. Chrubasik-Hausmann S, et al. Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content. J Pharm Pharmacol 2018; 71:129–138.
21. Nicolussi S, et al. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. Br J Pharmacol 2020; 177:1212–1226.
22. Imai H, et al. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. Br J Clin Pharmacol 2008; 65:701–707.
23. Choi S, et al. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. PLoS One 2017; 12:e0182794.
24. Berry-Bibee EN, et al. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. Contraception 2016;

ALGRAWANY

25. Xu H, et al. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. Br J Pharmacol 2008; 153:1579–1586.
26. Andren L, et al. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:913–916.
27. Anon. Reminder: St John's Wort (Hypericum perforatum) interactions. Curr Problems Pharmacovigilance 2000; 26:6–7.
28. Lantz MS, et al. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. J Geriatr Psychiatry Neurol 1999; 12:7–10.
29. Barnes J, et al. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. Br J Clin Pharmacol 1998; 45:496–500.
30. Linden M, et al. Self medication with St. John's wort in depressive disorders: an observational study in community pharmacies. J Affect Disord 2008; 107:205–210.
31. Wagner PJ, et al. Taking the edge off: why patients choose St. John's Wort. J Fam Pract 1999; 48:615–619.

مضادات الاكتئاب: الآثار الضارة النسبية – دليل تقريبي

يقدم الجدول 3.26 نظرة تقريبية للغاية وغير مرجعية للمخاطر المطلقة والنسبية من مجموعة صغيرة من الآثار الضارة المرتبطة بمضادات الاكتئاب القياسية.

الجدول 3.26 الآثار الضارة الشائعة لمضادات الاكتئاب

دواء	التخدير الوضعي	انخفاض ضغط الدم[5]	اضطراب التوصيل القلبي	آثار مضادات الكولين	غثيان/ القيء	العجز الجنسي[5]
Tricyclis						
Amitriptyline	+++	+++	+++	++	+	+++
Clomipamine	+++	+++	+++	+++	+	+
Dosulepin	+++	+++	+++	++	+	+
Doxepin	+++	++	+++	+++	+	+
imipamine	++	+++	+++	+++	+	+
Lofepramine	+	+	+	++	+	+
Nortriptyline	+	+	+	++	+	+
Trimipramine	+++	+++	++	+++	+	+
Other Antidepressants						
Agomelatine	+	–	–	–	–	–
(SNRI) Duloxetine	–	*–	–	–	++	++
Levomilnacipran (SNRI)	–	*–	–	–	++	++
Mianserin	++	–	–	–	–	–
Mirtazapine	+++	+	–	+	+	–
Reboxetine	+	*–	–	+	+	+
Trazodone	+++	+	+	+	+	+
(SNRI) Venlafxine	–	*–	+	–	+++	+++
Selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)						
Citalopram	–	–	+	–	++	+++
Escitalopram	–	–	+	–	++	+++
Fluoxetine	–	–	–	–	++	+++
Fluvoxamine	+	–	–	–	+++	+++
Paroxetine	+	–	–	+	++	+++

ALGRAWANY

الجدول 26.3(تابع)

دواء	التخدير الوضعي	انخفاض ضغط الدم[5]	اضطراب التوصيل القلبي	آثار مضادات الكولين	غثيان/ القيء	العجز الجنسي[5]
Sertraline	–	–	–	–	++	+++
Vilazodone	–	–	–	–	++	++
Vortioxetine	–	+	–	–	++	+
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)						
Isocarboxazid	+	++	+	++	+	+
Phenelzaine	+	+	+	+	+	+
Tranylcypromine	–	+	+	+	+	+
Reversible inhibitors of monoamine oxidase A(RIMA)						
Moclobemide	–	–	–	–	+	+

مفتاح:

+++ ارتفاع معدل الإصابة / الشدة

++ معتدل

+ منخفض – منخفض جدًا/لا شيء

*** ذكرت ارتفاع ضغط الدم.[5]**

وفي بعض الحالات، يمكن العثور على مزيد من التفاصيل في أقسام محددة في هذا الفصل.

اضطرابات طيف القلق

يمكن أن تحدث اضطرابات القلق في عزلة، وتكون مصاحبة لاضطرابات نفسية أخرى (وخاصة الاكتئاب)، تكون نتيجة لمرض جسدي مثل التسمم الدرقي أو يكون الناجم عن المخدرات (على سبيل المثال عن طريق الكافيين). الاعتلال المشترك مع الاضطرابات النفسية الأخرى هو شائع جدا.تميل هذه الاضطرابات إلى أن تكون مزمنة، وغالبًا ما يكون العلاج ناجحًا جزئيًا فقط. قد يكون الأشخاص الذين يعانون من اضطرابات القلق عرضة بشكل خاص للتأثيرات الضارة[1] على سبيل المثال، قد يكون استخدام جرعات عالية من SSRIs على وجه الخصوص سيئًا.

البنزوديازيبينات

توفر البنزوديازيبينات راحة سريعة من أعراض حالات القلق الحادة [2] توصي جميع الإرشادات وبيانات الإجماع باستخدام هذه المجموعة من الأدوية فقط لعلاج القلق الشديد أو المعوق أو الذي يعرض الفرد لضيق شديد. بسبب قدرتها على التسبب في الاعتماد الجسدي وأعراض الانسحاب، يجب استخدام هذه الأدوية بأقل جرعة فعالة لأقصر فترة زمنية (بحد أقصى 4 أسابيع)، في حين يتم وضع استراتيجيات العلاج على المدى الطويل ومعها الحذر في المرضى الذين يعانون من تعاطي المخدرات. بالنسبة لغالبية المرضى، يوصى بهذه الإرشادات معقولة ويجب اتباعها. عدد قليل جدًا من المرضى الذين يعانون من قد يستفيد القلق المعوق بشدة من العلاج طويل الأمد بالبنزوديازيبين، ولا ينبغي حرمان هؤلاء المرضى من العلاج. لكن البنزوديازيبينات من المعروف أنه يتم وصفه بشكل مفرط على المدى الطويل لعلاج القلق[3]والاكتئاب[٤] ربما خاصة في الولايات المتحدة حيث تختلف المواقف تجاه البنزوديازيبينات بشكل ملحوظ عن الدول المتقدمة الأخرى.[5] توصي NICE بعدم استخدام البنزوديازيبينات لعلاج اضطراب الهلع [6] وفي بلدان أخرى، يستخدم alprazolam على نطاق واسع لهذا المؤشر. البنزوديازيبينات ينبغي أن تستخدم بحذر شديد في اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD)[٧].

SSRIs / SNRIs

عند استخدامها لعلاج اضطراب القلق العام (GAD)، يجب في البداية وصفSSRIs بنصف جرعة البداية العادية وتعديلها إلى الجرعة العادية المضادة للاكتئاب. التي يمكن تحملها (قد يحدث تفاقم أولي للقلق عند العلاج [8]). تنطبق نفس النصيحة على استخدام Venlafxine وduloxetine. محتشم تظهر الفائدة عادة خلال 6 أسابيع وتستمر في الزيادة مع مرور الوقت.[9] لم يتم تحديد مدة العلاج المثالية ولكن يجب أن تكون على الأقل سنة واحدة.[10،11] العلاج الفعال لاضطراب القلق العام قد يمنع تطور الاكتئاب الشديد يشير التحليل الشبكة المبكر إلى أن Fluoxetine هو أكثر مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية فعالية في اضطراب القلق العام وsertraline هو الأفضل تحملاً.[12] وتشير التحليلات الحديثة إلى أن bupropion[13] أو agomelatine [14] هو الدواء الأكثر فعالية في علاج اضطراب القلق العام. ولم يجد أي من التحليلين تأثيرات واضحةعلى الدواء الوهمي lorazepam أو Vortioxetine.عند استخدامه لعلاج اضطراب الهلع، نفس جرعة البداية وتعديل الجرعة كما في GAD. الحد الأدنى من جرعات clomipamine، citalopram [15] sertraline [16] [17] تحقق أفضل توازن بين الفعالية والآثار الجانبية، في حين قد تكون هناك حاجة لجرعات أعلى من Paroxetine (40 ملغ وما فوق).[18] قد تكون الجرعات العليا منجميع الأدوية فعالة عندما تفشل الجرعات القياسية – وتزداد فعالية مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية(ولكن ليس SNRIs)عبر نطاق الجرعة المرخصة في اضطرابات القلق [19].

ALGRAWANY

بداية التأثير قد تصل إلى 6 أسابيع. قد تستجيب النساء لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية بشكل أفضل من الرجال.[20] هناك بعض الأدلة على أن زيادة clonazepam تؤدي إلى حدوث استجابة أسرع (ولكن ليس حجم الاستجابة أكبر بشكل عام).[18] المدة المثلى لل العلاج غير معروف ولكن يجب أن يستمر 8 أشهر على الأقل.[21] دراسة طبيعية كبيرة أظهرت أدلة مقنعة على الفائدة لمدة 3 سنوات على الأقل.[22] من المحتمل أن لايبقى أقل نصفهم بعيدين عن المرض بعد سحب الدواء.[23] هناك حاجة أيضًا إلى جرعات أولية أقل في اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD)، على الرغم من أن الجرعات العالية (مثل Fluoxetine 60 ملغ) عادة ما تكون مطلوبة للحصول على التأثير الكامل. إجابة عادة ما يتم رؤية الاستجابة خلال 8 أسابيع، ولكن قد يستغرق ما يصل إلى 12 أسبوعًا. [23] يجب أن يتم العلاج لمدة 6 أشهر على الأقل وربما لفترة أطول.[11,24,25] على الرغم من أن جرعات مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية المرخصة لعلاج اضطراب الوسواس القهري (OCD) أعلى من تلك المرخصة لعلاج الاكتئاب (مثل Fluoxetine 60 ملجم، Paroxetine 40-60 ملجم)، فقد تكون الجرعات الأقل (مضادات الاكتئاب القياسية) فعالة، وخاصة بالنسبة لعلاج الصيانة.[26] الاستجابة الأولية عادة ما تكون أبطأ في الظهور منالاكتئاب (قد يستغرق من 10 إلى 12 أسبوعًا). ينبغي زيادة الجرعة لتحقيق مكاسب الفائدة القصوى. يجب أن يستمر العلاج لمدة سنة واحدة على الأقل.[11] معدل الانتكاس في أولئك الذين يستمرون في العلاج لمدة عامين هم نصف أولئك الذين يتوقفون عن العلاج بعد ذلك الاستجابة الأولية (25-40% مقابل 80%).[27] في معظم الأشخاص الذين يعانون من الوسواس القهري، تكون الحالة مستمرة وتتقلب شدة الأعراض بمرور الوقت.28 عادة ما يكون علاج الخط الثاني هو إضافة إما risperidore أو aripiprazole. يجب علاج اضطراب تشوه الجسم (BDD) في البداية باستخدام العلاج السلوكي المعرفي (CBT). إذا كانت الأعراض معتدلة إلى شديدة، إضافة SSRI قد يحسن النتيجة. [29] Buspirone قد يزيد بشكل مفيدSSRI على الرغم من عدم إجراء RCT. يتم تحمل الجرعات الأولية القياسية من مضادات الاكتئاب بشكل جيد في حالات الرهاب الاجتماعي،[30,31] وقد تفيد تعديل الجرعة بعض المرضى ولكنها ليست مطلوبة دائمًا. بعض الفائدة هي يظهر عادةً خلال 8 أسابيع، ويجب أن يستمر العلاج لمدة عام على الأقل و ربما لفترة أطول.[31] توصي NICE بالعلاج السلوكي المعرفي كعلاج الخط الأول للقلق الاجتماعي.[32] يجب مراقبة جميع المرضى الذين يتم علاجهم باستخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) من أجل تطور حالة الاضطرابات الحركية وزيادة القلق وظهور التفكير في الانتحار. يُعتقد أن الخطر يكون أكبر في تلك السنوات التي تقل عن 30 عامًا، وأولئك الذين يعانون من الاكتئاب المرضي المصاحب وأولئك المعروفين بالفعل بأنهم مصابون بالاكتئاب في خطر أعلى للانتحار.[29,33] لا ينبغي إيقاف مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية فجأة، كما هو الحال مع المرضى الذين يعانون من اضطرابات طيف القلق حساسين بشكل خاص لأعراض التوقف (انظر القسم الخاص بمضادات الاكتئاب مع- أعراض السحب). يجب تقليل الجرعة ببطء بقدر ما يمكن تحمله على مدى عدة أشهر.

بريجابالين

بريجابالين مرخص لعلاج اضطراب القلق العام. RCTsلقد أظهرت العديد من التجارب العشوائية ذات الشواهد الكبيرة فعاليته وقابليته للتحمل وسرعة مماثلة في بداية التأثير للبنزوديازيبين.[34] جرعة البريجابالين في GAD هي في البداية 150 ملجم، وتزداد تدريجيًا إلى حد أقصى قدره 600 ملجم مقسمة على 2 إلى 3 جرعات. ويساء استخدامه على نطاق واسع (غالبًا إلى جانب المواد الأفيونية [35]). وهناك خطر كبير من التحويل. [36] لا ينبغي إيقاف بريجابالين فجأة لأنه قد يعجل بمتلازمة الانسحاب الشديدة التي تشمل النوبات

المقاربات النفسية

هناك أدلة جيدة لدعم فعالية التدخلات النفسية في القلق اضطرابات الطيف.[11,38] تشمل الأمثلة العلاج بالتعرض في الوسواس القهري والرهاب الاجتماعي. قد تكون هناك حاجة إلى علاج دوائي أولي لمساعدة المريض على أن يصبح أكثر تقبلاً للمدخلات النفسية،

على الرغم من أن الأدلة التي تدعم هذا الافتراض ضئيلة. بعض الدراسات تشير إلى أن النتيجة المثلى يتم تحقيقها من خلال الجمع بين العلاجات النفسية والدوائية،[6,39] ولكن توجد أيضًا دراسات سلبية.[40,41] مناقشة قاعدة الأدلة للتدخلات النفسية هي خارج النطاق هذه الإرشادات يعترف بأن العلاجات النفسية قد تكون العلاج الأولى المناسب للعديد من المرضى وهذا بالفعل مدعوم من قبل NICE.[6]

ملخص إرشادات NICE لعلاج اضطراب القلق العام،اضطراب الهلع و الوسواس القهري[29]

- يوصى باتباع نهج "الرعاية المتدرجة" للمساعدة في اختيار العلاج الأكثر فعالية
- يوصى بإجراء تقييم شامل يأخذ في الاعتبار درجة الضيق والضعف الوظيفي. تأثير أي مرض عقلي مصاحب أو تعاطي المخدرات أو حالة طبية؛ والاستجابة الماضية للعلاج.
- علاج الاضطراب الأولي أولا.
- العلاج النفسي أكثر فعالية من العلاج الدوائي وينبغي أن يكون كذلك تستخدم كخط أول حيثما أمكن ذلك.يمكن العثور على تفاصيل أنواع العلاج الموصى بها و ومدتها في إرشادات NICE.
- العلاج الدوائي فعال أيضًا. معظم الأدلة تدعم استخدام SSRIs (sertraline كخط أول).
- توفير معلومات عن الفوائد والعيوب المحتملة لكل طريقة علاج.
- فكر في العلاج المركب لاضطرابات القلق المعقدة المقاومة للعلاج

اضطراب الهلع

- لا ينبغي استخدام البنزوديازيبينات.
- ينبغي استخدام SSRI كخط أول. إذا كانت SSRIs ممنوعة أو لا يوجد استجابة، يمكن استخدام Imipramine أو clomipamine.
- ينبغي تشجيع المساعدة الذاتية (استنادًا إلى مبادئ العلاج السلوكي المعرفي)، وكذلك العلاج السلوكي المعرفي الرسمي.

اضطراب القلق العام

- لا ينبغي استخدام البنزوديازيبينات إلا في حالات الأزمات.
- يجب استخدام SSRI كخط علاج أول.
- SNRIs و pregabalin هما الخياران الثاني والثالث، على التوالي.
- التدخل النفسي عالي الكثافة والمساعدة الذاتية (استنادًا إلى مبادئ العلاج السلوكي المعرفي) ينبغي تشجيعها.
- لا ينبغي تقديم مضادات الذهان (ويفترض أن هذا يشمل quetiapine).

الوسواس القهري (حيث يوجد ضعف وظيفي معتدل أو شديد)

- استخدم SSRI أو العلاج السلوكي المعرفي المكثف.
- اجمع بين SSRI و CBT إذا كانت الاستجابة لاستراتيجية واحدة دون المستوى الأمثل.
- استخدم عقار clomipamine في حالة فشل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية.
- إذا كانت الاستجابة لا تزال دون المستوى الأمثل، أضف مضادًا للذهان أو اجمع clomipamine مع Citalopram (انظر المربعات 3.4–3.8)

ALGRAWANY

المربع 3.4 اضطراب القلق العام

إدارة الأزمات

الدواء	تعليق
Benzodiazepines	عادة للاستخدام على المدى القصير فقط: كحد أقصى. بالرغم من ذلك من 2 إلى 4 أسابيع ويرى البعض أن المخاطر مبالغ فيها
العلاج من تعاطي المخدرات في الخط الأول (حسب الأفضلية)[29]	
SSRIs (حتى الحد الأقصى للجرعة المرخصة)	قد يؤدي في البداية إلى تفاقم الأعراض. جرعة البداية أقل مُستَحسَن. يعد فلوكستين وسيرترالين من الخيارات المفضلة
SNRIs [١٤](حتى الحد الأقصى للجرعة المرخصة)	قد يؤدي في البداية إلى تفاقم الأعراض. جرعة البداية أقل مُستَحسَن
pregabaline 150–600 ملغ/يوم مقسمة على جرعات	يمكن رؤية الاستجابة في الأسبوع الأول من العلاج.[43] يساء استخدامها على نحو متزايد. متلازمة الانسحاب الكبيرة
علاج الخط الثاني من تعاطي المخدرات (قاعدة أدلة أقل تحملاً أو أضعف، بدون ترتيب للتفضيلات)	
Agomelatine [٤٤]10–50 ملغ/يوم	لقد ثبت أن أغوميلاتين يمنع الانتكاس على مدى فترة من الزمن فترة 6 أشهر [٤٥]
BetaBlockers Propranolol 40–120 ملغ/يوم مقسمة على جرعات	ابدأ بجرعة 40 ملغ وقم بمعايرة الجرعة حتى تصبح فعالة إذا لزم الأمر. مفيد للأعراض الجسدية، وخاصة عدم انتظام دقات القلب [٤٦]
Buspirone 15–60 ملغ/يوم مقسمة على جرعات	لديه بداية متأخرة للعمل، ويستغرق ما يصل إلى 6 أسابيع للظهور فعالية متساوية مع البنزوديازيبينات [٤٧]
Hydroxyzine 50–100 ملغ/يوم مقسمة على جرعات	ليس من الواضح ما إذا كان الهيدروكسيزين فعالاً بسبب وجوده تأثير مزيل القلق أو تأثير مهدئ [٤٨]
Quetiapine (السيد، 50–300 ملغ)	يوصى به كعلاج وحيد. ربما ليست فعالة كما العلاج المساعد لSSRI/SNRI في مقاومة العلاج[٤٩]
Tricyclic antidepressants clopmipramine 50–250 ملغ/يوم 50–52 Imipramine 75–200 ملغ/يوم مقسمة على جرعات53	ابدأ بتناول كلوميبرامين بجرعة 10 ملغ/اليوم ثم قم بزيادة الجرعة تدريجياً ابدأ بتناول إيميبرامين 25 ملجم كل 4 أيام وعندما يصل إلى 100 ملجم زيادة بزيادات 50 ملغ10
MAOI phenelzine 45–90 ملغ/يوم مقسمة على جرعات [٥٤]	لحالات القلق المختلط والاكتئاب. يحتاج المرضى إلى تجنب الأطعمة التي تحتوي على نسبة عالية من التيرامين
Mirtazapine 15–30 مجم نوكت [55,56]	
تجريبي	
Chamomile 220–1500 ملغ/يوم	اثنين من التجارب المعشاة ذات الشواهد،RCTs واحدة إيجابية والأخرى سلبية باستخدام جرعات موحدة من البابونج وهمي [٥٧]
Gingobiloba 240 ملغ – 480 ملغ / يوم	تجربة عشوائية معشاة ذات شواهد RCTsإيجابية باستخدام جرعات موحدة من الجنكة بيلوبا والدواء الوهمي [٥٨]
Lavender oil preparation 80–160 ملغ/يوم	تجربة عشوائية معشاة ذات شواهدRCTs إيجابية باستخدام جرعات موحدة من زيت اللافندر مقارنة مع الدواء الوهمي والباروكستين [٥٩]
Riluzole جرعات 50–100 ملغ/يوم [٦٠]	مراقبة وظائف الكبد مطلوبة

المربع 3.5 اضطراب الهلع	
إدارة الأزمات	
الدواء	تعليق
Benzodiazepines	سريعة المفعول بالرغم من أن أعراض الذعر تعود سريعًا إذا تم تناول الدواء تم سحبها.[61] لطيفة لا أوصي بها. ٦ كوكرين فاتر[62]
العلاج من تعاطي المخدرات في الخط الأول (حسب التفضيل)[6,63]	
SSRIs (حتى الحد الأقصى للجرعة المرخصة)	من الممكن أن يتأخر التأثير العلاجي (وهذا ينطبق على الجميع). مضادات الاكتئاب [64]) ويمكن للمرضى تجربة أولية تفاقم أعراض الذعر.[6] استخدام بدعم من كوكرين[65]
Venlafaxine MR 75–225 ملغ[63]	ابدأ بـ 37.5 ملغ لمدة 7 أيام
علاج الخط الثاني (قاعدة أدلة ضعيفة التحمل أو ضعيفة، بدون ترتيب للتفضيلات)	
Mirtazapine 15–60 ملغ/يوم[66]	يشير التحليل التلوي إلى أن الميرتازابين لا يساعد أعراض الذعر ولكن مع القلق المصاحب لذلك[63] Disorder بيانات محدودة بشكل عام[67]
Moclobemide 300–600ملغ/يوم[68]	دراسة واحدة للجرعة الثابتة قدرها 450 ملغ / يوم ودراسة واحدة للجرعة المرنة تشير إلى فعالية[68،69]
MAOIs Pheneizine 10–60 ملغ/يوم[64]	لا توجد دراسات طويلة الأمد، احتياطي للحالات المقاومة للعلاج بسبب سوء التحمل ٦٤
Tricyclic antidepressants clomipraminie 25–250 ملغ/يوم ٦٤ Imipramine 25–300 ملغ/يوم ٦٤يوم lofepramine 70–140 ملغ/يوم مقسمة على جرعات ٧٠	ابدأ بجرعة منخفضة وقم بزيادة الجرعة حسب الاستجابة والتسامح
تجريبي	
D_cycloserine 50 ملغ / يوم	تشير التجارب المعشاة ذات الشواهد RCTs إلى تسريع الاستجابة العلاجية للعلاج السلوكي المعرفي، ولكن وتضيع هذه الميزة في المتابعة[71]
Gabapentin 600–3600 ملغ/يوم	أظهرت إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد RCTs عدم وجود فرق بين الجابابنتين والدواء الوهمي. ومع ذلك، فقد ظهر تحسن كبير في أكثر من ذلك مريض بشدة[72]
Inasitol 12 جرام/يوم[73]	PCT واحد إيجابي في 21 مريضا. يعادل فلوفوكسامين في واحد دراسة.[74] جيد التحمل
Levetiracetam 250 ملغ مرتين يومياً[67]	عادة جيد التحمل
pindolol 7.5ملغ/يوم	فعالية اقترحت في 21 مريضا صغيرا DB–PCT حيث بيندولول تم استخدام 2.5 ملغ من المواد الصلبة الذائبة لزيادة فلوكستين في مقاومة العلاج اضطراب الهلع[75]
valproate 500–2250 ملغ/يوم	دراستان مفتوحتان إيجابيتان صغيرتان جدًا [76,77]
Hydrocortisone	هو العلاج الحاد الوحيد الذي أظهر أنه يمنع تطور اضطراب ما بعد الصدمة

DB–PCT، تجربة عشوائية محكومة مزدوجة التعمية، العلاج السلوكي المعرفي، العلاج السلوكي المعرفي

ALGRAWANY

المربع 3.6 اضطراب ما بعد الصدمة(PTSD)	
العلاج من تعاطي المخدرات في الخط الأول (في ترتيب الأفضلية) (يجب استخدام الأساليب النفسية NB قبل العلاج بالعقاقير [79,80])	
SSRIs (حتى الحد الأقصى للجرعات المرخصة)	الباروكستين، سيرترالين أو فلوكستين هي مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية المفضلة[81,82] أوصت به NICE[79]
Venalfaxine modified release 37.5 ملغ – 300 ملغ[83]	أوصت به NICE[79]
علاج الخط الثاني (قاعدة أدلة ضعيفة التحمل أو ضعيفة، بدون ترتيب للتفضيلات)	قد تكون مضادات الذهان فعالة في علاج الأعراض الطفيلية (ذكريات الماضي والكوابيس) ولكن ليس أعراض التجنب وفرط اليقظة اضطراب ما بعد الصدمة. الدراسات التي أجريت كعلاج وحيد أو كعلاج مساعد[84] تم ذكر الريسبيريدون على وجه التحديد بواسطة NICE [٧٩]
Antipsychotics olanzapune 5–20 ملغ Risperidone 0.5–6 ملغ Quetiapine 50–800 ملغ[85]	
Mirtazapine 15–45 ملغ/يوم [٨٦]	أوصت به NICE[79] ثاني أكثر الأدوية فعالية في التحليل التلوي للشبكة [٨٧]
MAOI Phenelzine 15–75 ملغ/يوم[88]	أوصت به NICE[79] الدواء الأكثر فعالية في التحليل التلوي للشبكة [٧٨]
Prazosion 2–15 ملغ nocte [٨٩]	للكوابيس واضطرابات النوم. ابدأ بجرعة 1 ملغ ليلاً و معايرة الجرعة تدريجيا لتقليل خطر انخفاض ضغط الدم بدعم من مراجعة منهجية [٩٠]
Tricyclic antidepressants Amitripramine 50–300 ملغ/يوم [٩١] Imipramine 50–300 ملغ/يوم	ينصح NICE[79] باستخدام أميتريبتيلين بالنسبة لجميع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ابدأ بجرعة منخفضة ثم قم بزيادة الجرعة وفقًا لذلك التحمل أفضل الأدلة الداعمة هي للديسيبرامين ولكن هذا الدواء ليس منتشرًا على نطاق واسع متاح [٨٧]
IV ketamine [92,93]	يقترح تخفيض سريع في شدة الأعراض. عرض RCT جيد الفعالية الحادة والمزمنة [٩٤]
تجريبي	
Duloxetine 60–120 ملغ	تشير دراستان صغيرتان مفتوحتان إلى الفعالية. ابدأ بـ 30 ملغ للواحدة الأسبوع[95,96]
Lamotrigine ما يصل إلى 500 ملغ / يوم	دراسة صغيرة مزدوجة التعمية في 15 مريضا [٩٧]
Phenytoin Plasma concentration 10–20 نانوجرام/مل[98]	دراسة التسمية المفتوحة في 12 مريضا
Valporate ما يصل إلى 2.5 جرام[99]	ربما ليست فعالة [٨٧]

الليل، في الليل

المربع 3.7 اضطراب الوسواس القهري	
العلاج الدوائي الخط الأول (حسب الأفضلية)	
الدواء	تعليقات
أي SSRI[39] (حتى الحد الأقصى للجرعة المرخصة)	إذا لم يتم التسامح مع SSRI الأول أو كانت الاستجابة ضعيفة يمكن تجربة SSRI البديل[29]
Clomipramine(ما يصل إلى 250 ملغ)	نظرًا لضعف التحمل، يوصى بتجربة SSRI واحد على الأقل First [٢٩]
علاج الخط الثاني من تعاطي المخدرات (قاعدة أدلة غير مرخصة أو أضعف)	
إضافة مضادات الذهان إلى SSRI (جرعات منخفضة إلى متوسطة من مضادات الذهان المستخدمة في الدراسات)[100,101]	تدعم معظم الأدلة استخدام الأريبيبرازول أو الريسبيريدون بعض الأدلة على هالوبيريدول [101]
Citalopram 40ملغ مع Clomipramine 150 ملغ	بناءً على دراسة عشوائية صغيرة مفتوحة التسمية [102] موصى بها من قبل لطيفة[29] مطلوب مراقبة تخطيط القلب
Acetylcysteine[103] ما يصل إلى 2400 ملغ / يوم يضاف إلى SRRI أو Clomipramine	قد تكون الآثار الضارة للجهاز الهضمي مشكلة. اثنان من خمسة الدراسات الخاضعة للرقابة سلبية. يظهر التأثير المجمع فائدة[104]
Lamotrigine تمت إضافة 100 ملغ + إلى SSRI[105]	يجب معايرة جرعة اللاموتريجين تدريجياً كما هو موضح في SPC قد يتفاقم الوسواس القهري في بعض[106]
Topiramate تمت إضافة ما يصل إلى 400 مجم إلى SSRI[107,108]	توبيراميت لا يتحمل بشكل جيد، ويقترح فوائد للإكراه ولكن ليس الهواجس. 107 وجدت تجربتان أن توبيراميت غير فعال [109،110]
تجريبي	
جرعة عالية من SSRI: Escitalopram 25–50 ملغ[111] sertraline 250–400 ملغ[112]	يتم معايرة الجرعة تدريجياً حسب التحمل. مراقبة تخطيط القلب مُستَحسَن
Memantine	دليل جيد على إضافة 20 ملغ / يوم إلى SSRIs[113]
NSAIDs الالتهاب غير الستيروئيدية على سبيل المثال، Eg celecoxib 400 ملغ/يوم	بعض الأدلة الداعمة[110]
Amantadine 200 ملغ / يوم	واحد RCT[114] إيجابي
SNRIs Venlafxine ما يصل إلى 375 ملغ[115] Duloetine 60 ملغ[116]	
Mitazapine 30–60 ملغ[117]	تجربة صغيرة في 30 مريضا
HT35 antagonists Granisetron 1 ملغ مع fluvoxamine 200 ملغ [118] ondancstron 4 ملغ مع. fluoxetine 20 ملغ [119]	بعض الأدلة على كل دواء ولكن أوندانسيترون قد تكون أكثر فعالة [١٢٠]

ALGRAWANY

الجدول ٣.٧ تتمة	
Pregabalin 75–225 ملغ/يوم يضاف إلى sertraline	دراسة معشّاة وحيدة صغيرة إيجابية RCT[121]
Riluzole 50 ملغ مرتين باليوم يضاف إلى الدواء الموجود[122]	نتائج متغيرة في التجارب المبكرة[110]
Anti–androgen – Triptorelin 3.75 ملغ في العضل كل 4 أسابيع يضاف إلى العلاج الدوائي الموجود[123]	دراسة مفتوحة أجريت على ستة رجال
المعالجة داخل الوريد Clomipramine IV[124] Ketamine IV[125,126]	تشير الدراسات إلى بدء التأثير بشكل أسرع مقارنة بالعلاجات الفموية. دراسة واحدة لل Clomipramine تشير إلى فعالية ال Clomipramine عن طريق الوريد بعد الفشل مع ال Clomipramine الفموي. ال Ketamine – تطوير قاعدة أدلة[110]
مرة واحدة أسبوعيا من المورفين 15–45 ملغ تضاف إلى الدواء الموجود[127]	دراسة صغيرة شملت 23 مريضًا مقاومًا للعلاج. كانت الآثار الإيجابية عابرة.

bd,bis,die (مرتين في اليوم)؛ CBT (العلاج السلوكي المعرفي)

الجدول ٣.٨ الرهاب الاجتماعي (اضطرابات القلق الاجتماعي)	
علاجات الخط الأول الدوائية[128] (بحسب الأفضلية)	
SSRIs مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية(الجرعة القصوى المسموح بها)	إذا لم يكن هناك استجابة لأول SSRI، جرب SSRI بديل. دراسات تحليلية داعمة لFluvoxamine[129] و Citalopram[130] بيانات ناشئة للVilazodone[131].
Venlafaxine المعدلة التحرر 75–225 ملغ/يوم	
علاجات الخط الثاني الدوائية (قاعدة الأدلة أضعف، بدون ترتيب للتفضيلات)	
Olanzapine 5–20mg[132]	قليل من الدراسات عن الأدوية المضادة للاضطرابات النفسية. وجود أكثر الأدلة عن فعالية الOlanzapine.
Atenolol 25–100 ملغ/يوم	يقلل من الأعراض اللاإرادية في حالات الأداء[132]
Benzodiazepines – Clonazepam 0.3–6 ملغ/يوم[132] Sertraline بالإضافة إلى clonazepam ما يصل إلى 3 ملغ / يوم[133]	"الBenzodiazepines مفيدة على أساس PRN. معظم الأدلة تدعم العلاج بالClonazepa والBromazepam. تحويل SSRI إلى الVenlafaxine لا يعد أكثر فعالية من إضافة الClonazepam إلى SSRI[133].
Gabapentin 900–3600 ملغ/يوم[132]	
Levetiracetam 300–3000ملغ/يوم مقسمة على جرعات[134]	

جدول ٣.٨ (مستمر)	
Moclobemide 600 ملغ/يوم مقسمة على جرعات	بدأ باستخدام 300 ملغ في اليوم مقسمة على جرعات متعددة. لدىMoclobemide ترخيص في المملكة المتحدة لعلاج الرهاب الاجتماعي. موصى به من قبل NICE[128].
Phenelzine 15–90 ملغ/يوم[135]	تجنب تناول الأطعمة الغنية بالTyramine مهمّة مُوصى بها من قِبل NICE[128]
Pregabalin 150–600 ملغ/يوم[132]	600 ملغ / يوم متفوقة على الدواء الوهمي[132]
تجريبي	
Ketamine 0.5 ملغ.كغ IV	دراسة معشّأة واحدة جيدة RCT[136]
Topiramate 25–400 ملغ/يوم[137]	تشير دراسة صغيرة مفتوحة التسمية لـ 23 مريضًا إلى الفعالية ولكن التحمل سيئ
Valproate 500–2500 ملغ/يوم[138]	تشير دراسة صغيرة مفتوحة التسمية لـ 17 مريضًا إلى الفعالية

PRN, pro re nata (حسب الحاجة)

References

1. Nash JR and Nutt DJ. Pharmacotherapy of anxiety. Handb Exp Pharmacol 2005; 469–501.
2. Martin JL, et al. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Psychopharmacology 2007; 21:774–782.
3. Benitez CI, et al. Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16:5–13.
4. Demyttenaere K, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). J Affect Disord 2008; 110:84–93.
5. Hirschtritt ME, et al. Balancing the risks and benefits of benzodiazepines. JAMA 2021; 325:347–348.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical Guideline [CG113]. 2011 (last updated July 2019); http://guidance.nice.org.uk/CG113.
7. Davidson JR. Use of benzodiazepines in social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, and posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65 Suppl 5:29–33.
8. Scott A, et al. Antidepressant drugs in the treatment of anxiety disorders. Adv Psychiatric Treatment 2001; 7:275–282.
9. Ballenger JC. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. J Clin Psychiatry 2004; 65:1696–1707.
10. Davidson JR, et al. A psychopharmacological treatment algorithm for generalised anxiety disorder (GAD). J Psychopharmacology 2010; 24:3–26.
11. Baldwin DS, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2014; 28:403–439.
12. Baldwin D, et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 342:d1199.
13. Slee A, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 393:768–
14. Kong W, et al. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalised anxiety disorder: a systematic review and network metaanalysis of double-blind randomized controlled trials. Front Pharmacol 2020; 11:580858.
15. Caillard V, et al. Comparative effects of low and high doses of clomipramine and placebo in panic disorder: a double-blind controlled study. French University Antidepressant Group. Acta Psychiatr Scand 1999; 99:51–58.
16. Wade AG, et al. The effect of citalopram in panic disorder. Br J Psychiatry 1997; 170:x549–x553.
17. Londborg PD, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. Br J Psychiatry 1998; 173:54–60.
18. Pollack MH, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. J Psychopharmacology 2003; 17:276–282.
19. Jakubovski E, et al. Systematic review and meta-analysis: dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. Depress Anxiety 2019; 36:198–212.
20. Clayton AH, et al. Sex differences in clinical presentation and response in panic disorder: pooled data from sertraline treatment studies. Arch Women's Mental Health 2006; 9:151–157.
21. Rickels K, et al. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. J Clin Psychopharmacol 1998; 18:12S-18S.

ALGRAWANY

22. Choy Y, et al. Three-year medication prophylaxis in panic disorder: to continue or discontinue? A naturalistic study. Compr Psychiatry 2007; 48:419–425.
23. Michelson D, et al. Continuing treatment of panic disorder after acute response: randomised, placebo-controlled trial with fluoxetine. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. Br J Psychiatry 1999; 174:213–218.
24. Davidson J, et al. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebocontrolled study. Am J Psychiatry 2001; 158:1974–1981.
25. Stein DJ, et al. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev 2006; CD002795.
26. Martenyi F, et al. Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. Br J Psychiatry 2002; 181:315–320.
27. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. Treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58 Suppl 4:2–72.
28. Catapano F, et al. Obsessive-compulsive disorder: a 3-year prospective follow-up study of patients treated with serotonin reuptake inhibitors OCD follow-up study. J Psychiatr Res 2006; 40:502–510.
29. National Institute for Clinical Excellence. Surveillance decision. Evidence: obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment. Clinical Guidance [CG31]. 2005 (last updated February 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg31/resources/2019-surveil lance-of-obsessivecompulsive-disorder-and-body-dysmorphic-disorder-treatment-nice-guideline-cg31-6713804845/chapter/ Surveillance-decision?tab=evidence.
30. Blomhoff S, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. Br J Psychiatry 2001; 179:23–30.
31. Hood SD and Nutt DJ. 'Psychopharmacological treatments: an overview,' in WR Crozier and LE Alden, eds., International handbook of social anxiety concepts, research and interventions relating to the self and shyness. Oxford: John Wiley and Sons Ltd; 2001.
32. Mayo-Wilson E, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2014; 1:368–376.
33. National Institute for Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. Clinical Guidance [CG90]. 2009 (last reviewed December 2013); https://www.nice.org.uk/guidance/cg90.
34. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2009; 70 Suppl 2:32–38.
35. Lancia M, et al. Pregabalin abuse in combination with other drugs: monitoring among methadone patients. Front Psychiatry 2019; 10:1022.
36. Hägg S, et al. Current evidence on abuse and misuse of gabapentinoids. Drug Saf 2020; 43:1235–1254.
37. Naveed S, et al. Pregabalin-associated discontinuation symptoms: a case report. Cureus 2018; 10:e3425.
38. Roberts NP, et al. Early psychological interventions to treat acute traumatic stress symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD007944.
39. Skapinakis P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2016; 3:730–739.
40. van Apeldoorn FJ, et al. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. Acta Psychiatr Scand 2008; 117:260–270.
41. Marcus SM, et al. A comparison of medication side effect reports by panic disorder patients with and without concomitant cognitive behavior therapy. Am J Psychiatry 2007; 164:273–275.
42. Offidani E, et al. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and metaanalysis. Psychother Psychosom 2013; 82:355–362.
43. Generoso MB, et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 2017; 32:49–55.
44. Wang SM, et al. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. Clin Psychopharmacol Neurosci 2020; 18:423–433.
45. Stein DJ, et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. J Clin Psychiatry 2012; 73:1002–1008.
46. Hayes PE, et al. Beta-blockers in anxiety disorders. J Affect Disord 1987; 13:119–130.
47. Chessick CA, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD006115.
48. Guaiana G, et al. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev 2010; Cd006815.
49. Khan A, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in patients with generalized anxiety disorder and a history of inadequate treatment response: a randomized, double-blind study. Ann Clin Psychiatry 2014; 26:3–18.
50. Wingerson D, et al. Clomipramine treatment for generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 1992; 12:214–215.
51. den Boer JA, et al. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. Int Clin Psychopharmacol 1987; 2:21–32.
52. Kahn RS, et al. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders; a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. Int Clin Psychopharmacol 1987; 2:33–45.
53. Rickels K, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A Placebo-controlled Comparison of Imipramine, Trazodone, and Diazepam. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:884–895.
54. Robinson DS, et al. The monoamine oxidase inhibitor, phenelzine, in the treatment of depressive –anxiety states. A Controlled Clinical Trial. Arch Gen Psychiatry 1973; 29:407–413.
55. Gambi F, et al. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. J Psychopharmacology 2005; 19:483–487.
56. Sitsen JMA, et al. Mirtazapine, a Novel Antidepressant, in the Treatment of Anxiety Symptoms. Drug Invest 1994; 8:339–344

57. Amsterdam JD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral Matricaria recutita (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2009; 29:378–382.
58. Woelk H, et al. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Psychiatr Res 2007; 41:472–480.
59. Kasper S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder–a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17:859–869.
60. Mathew SJ, et al. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 2005; 162:2379–2381.
61. Otto MW, et al. Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. Am J Psychiatry 1993; 150:1485–1490.
62. Breilmann J, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3:Cd010677.
63. Andrisano C, et al. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 2013; 28:33–45.
64. Batelaan NM, et al. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: an update. Int J Neuropsychopharmacol 2012; 15:403–415.
65. Bighelli I, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 4:Cd010676.
66. Boshuisen ML, et al. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open label pilot study with a single-blind placebo run-in period. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16:363–368.
67. Zulfarina MS, et al. Pharmacological therapy in panic disorder: current guidelines and novel drugs discovery for treatment-resistant patient. Clin Psychopharmacol Neurosci 2019; 17:145–154.
68. Tiller JW, et al. Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorder. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12 Suppl 6:S27–S30.
69. Kruger MB, et al. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999; 249 Suppl 1:S19–S24.
70. Fahy TJ, et al. The galway study of panic disorder. I: clomipramine and lofepramine in DSM III-R panic disorder: a placebo controlled trial. J Affect Disord 1992; 25:63–75.
71. Otto MW, et al. Randomized trial of D-cycloserine enhancement of cognitive-behavioral therapy for panic disorder. Depress Anxiety 2016; 33:737–745.
72. Pande AC, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:467–471.
73. Benjamin J, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. Am J Psychiatry 1995; 152:1084–1086.
74. Palatnik A, et al. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol 2001; 21:335–339.
75. Hirschmann S, et al. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:556–559.
76. Woodman CL, et al. Panic disorder: treatment with valproate. J Clin Psychiatry 1994; 55:134–136.
77. Primeau F, et al. Valproic acid and panic disorder. Can J Psychiatry 1990; 35:248–250.
78. Astill Wright L, et al. Pharmacological prevention and early treatment of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. Trans Psychiatry 2019; 9:334.
79. National Institute for Clinical Excellence. Post-traumatic stress disorder. NICE Guideline [NG116]. 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/NG116.
80. Moore BA, et al. Management of post-traumatic stress disorder in veterans and military service members: a review of pharmacologic and psychotherapeutic interventions since 2016. Curr Psychiatry Rep 2021; 23:9.
81. Hoskins M, et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2015; 206:93–100.
82. Lee DJ, et al. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analyses to determine first-line treatments. Depress Anxiety 2016; 33:792–806.
83. Davidson J, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1158–1165.
84. Han C, et al. The potential role of atypical antipsychotics for the treatment of posttraumatic stress disorder. J Psychiatr Res 2014; 56:72–81.
85. Villarreal G, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2016; 173:1205–1212.
86. Davidson JR, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. Biol Psychiatry 2003; 53:188–191.
87. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. Psychol Med 2018; 48:1975–1984.
88. Kosten TR, et al. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. J Nerv Ment Dis 1991; 179:366–370.
89. George KC, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of prazosin versus placebo for the treatment of nightmares and sleep disturbances in adults with posttraumatic stress disorder. J Trauma & Dissoc 2016; 17:494–510.
90. Coventry PA, et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: systematic review and component network meta-analysis. PLoS Med 2020; 17:e1003262.
91. Davidson J, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:259–266.
92. Albott CS, et al. Efficacy, safety, and durability of repeated ketamine infusions for comorbid posttraumatic stress disorder and treatmentresistant depression. J Clin Psychiatry 2018; 79:17m11634.

ALGRAWANY

93.Feder A, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2014; 71:681–688.
94. Feder A, et al. A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 2021; 178:193–202.
95. Walderhaug E, et al. Effects of duloxetine in treatment-refractory men with posttraumatic stress disorder. Pharmacopsychiatry 2010; 43:45–49.
96. Villarreal G, et al. Duloxetine in military posttraumatic stress disorder. Psychopharmacol Bull 2010; 43:26–34.
97. Hertzberg MA, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1999; 45:1226–1229.
98. Bremner DJ, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with phenytoin: an open-label pilot study. J Clin Psychiatry 2004; 65:1559–1564.
99. Adamou M, et al. Valproate in the treatment of PTSD: systematic review and meta analysis. Curr Med Res Opin 2007; 23:1285–1291.
100. Veale D, et al. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 2014; 14:317.
101. Dold M, et al. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 2015; 18.
102. Pallanti S, et al. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Eur Psychiatry 1999; 14:101–106.
103. Costa DLC, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of n-acetylcysteine augmentation for treatment-resistant obsessivecompulsive disorder. J Clin Psychiatry 2017; 78:e766–e773.
104. Couto JP, et al. Oral N-acetylcysteine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review of the clinical evidence. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2018; 86:245–254.
105. Bruno A, et al. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a doubleblind, placebo-controlled study. J Psychopharmacology 2012; 26:1456–1462.
106. Sharma V, et al. Lamotrigine-induced obsessive-compulsive disorder in patients with bipolar disorder. CNS Spectr 2019; 24:390–394.
107. Berlin HA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 2011; 72:716–721.
108. Mowla A, et al. Topiramate augmentation in resistant OCD: a double-blind placebo-controlled clinical trial. CNS Spectr 2010; 15:613–617.
109. Afshar H, et al. Topiramate augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Res Med Sci 2014; 19:976–981.
110. Grassi G, et al. Investigational and experimental drugs to treat obsessive-compulsive disorder. J Exp Pharmacol 2020; 12:695–706.
111. Rabinowitz I, et al. High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23:49–53.
112. Ninan PT, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter doubleblind trial. J Clin Psychiatry 2006; 67:15–22.
113. Modarresi A, et al. A systematic review and meta-analysis: memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 2019; 282:112602.
114. Naderi S, et al. Amantadine as adjuvant therapy in the treatment of moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind randomized trial with placebo control. Psychiatry Clin Neurosci 2019; 73:169–174.
115. Dell'Osso B, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a critical review. J Clin Psychiatry 2006; 67:600–610.
116. Mowla A, et al. Duloxetine augmentation in resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2016; 36:720–723.
117. Koran LM, et al. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. J Clin Psychiatry 2005; 66:515–520.
118. Askari N, et al. Granisetron adjunct to fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CNS Drugs 2012; 26:883–892.
119. Soltani F, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. Human Psychopharmacology 2010; 25:509–513.
120. Sharafkhah M, et al. Comparing the efficacy of ondansetron and granisetron augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 2019; 34:222–233.
121. Mowla A, et al. Pregabalin augmentation for resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial. CNS Spectr 2020; 25:552–556.
122. Coric V, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. Biol Psychiatry 2005; 58:424–428.
123. Eriksson T. Anti-androgenic treatment of obsessive-compulsive disorder: an open-label clinical trial of the long-acting gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22:57–61.
124. Fallon BA, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:918–924.
125. Rodriguez CI, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. Neuropsychopharmacology 2013; 38:2475–2483.

126. Bloch MH, et al. Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2012; 72:964–970.
127. Koran LM, et al. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66:353–359.
128. National Institute for Health and Clinical Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. Clinical Guidance [CG159]. 2013 (Last updated March 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg159
129. Liu X, et al. Efficacy and tolerability of fluvoxamine in adults with social anxiety disorder: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; 97:e11547.
130. Baldwin DS, et al. Efficacy of escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis versus placebo. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26:1062–1069.
131. Careri JM, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled, flexible-dose trial of vilazodone in generalized social anxiety disorder. Primary Care Companion CNS Disord 2015; 17:10.4088/PCC.15m01831.
132. Blanco C, et al. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16:235–249.
133. Pollack MH, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. Am J Psychiatry 2014; 171:44–53.
134. Simon NM, et al. An open-label study of levetiracetam for the treatment of social anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65:1219–1222.
135. Blanco C, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:286–295.
136. Taylor JH, et al. Ketamine for social anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled crossover trial. Neuropsychopharmacology 2018; 43:325–333.
137. Van Ameringen M, et al. An open trial of topiramate in the treatment of generalized social phobia. J Clin Psychiatry 2004; 65:1674–1678.
138. Kinrys G, et al. Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18:169–172.

ALGRAWANY

البنزوديازيبينات في علاج الاضطرابات النفسية

تحظى البنزوديازيبينات بدور مشروع في علاج بعض أشكال الصرع والتشنجات العضلية الشديدة، وكعوامل التخدير السابقة في بعض العمليات الجراحية. ومع ذلك، يتم كتابة غالبية الوصفات الطبية لتأثيراتها المنومة والمضادة للقلق. كما يتم استخدامها أيضًا للتهدئة السريعة وبشكل عام كمساعدة في علاج الاكتئاب وفصام الشخصية. يعتبر استخدام البنزوديازيبينات شائع للغاية وكذلك تعاطيها بطريقة سيئة. أظهرت دراسة أوروبية أن ما يقرب من 10٪ من البالغين تناولوا بنزوديازيبين خلال العام السابق[1] وأفادت دراسة أمريكية في عام 2019 بأن نسبة استخدامها خلال العام السابق بلغت 12.6٪ بين البالغين[2]. بشكل عام، تصبح استخدامات البنزوديازيبينات في الاضطرابات النفسية أقل دعمًا على مر العقود القليلة الماضية[3].

تنقسم البنزوديازيبينات في بعض الأحيان إلى مجموعتين بناءً على نصف عمرها: منومات (نصف عمر قصير) أو مضادات القلق (نصف عمر طويل)، على الرغم من وجود العديد من الاستثناءات مثل النيترازيبام والبرازولام على التوالي.

التأثير المضاد للقلق

تقلل البنزوديازيبينات من القلق المرضي والاضطراب والتوتر على الرغم من فائدتها في الإدارة القصيرة المدى لاضطراب القلق العام[4] إما بمفردها أو لتعزيز مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية، فإن البنزوديازيبينات إدمانية بشكل واضح؛ حيث يستمر العديد من المرضى في تناول هذه الأدوية لسنوات[5] مع عدم معرفة الفوائد والأضرار المحتملة. إذا كان يتعين وصف بنزوديازيبين، ينبغي ألا يتم ذلك بشكل روتيني لأكثر من شهر واحد.

توصي NICE بعدم استخدام البنزوديازيبينات في حالات اضطراب القلق العام إلا كإجراء قصير المدى أثناء الأزمات[6]. تشير الأدلة إلى وجود تباين في الاضطرابات الأخرى للقلق، ويجب النظر في الفوائد المحتملة في سياق المخاطر المعروفة المرتبطة باستخدام البنزوديازيبينات. يقوم عدد قليل من الدراسات بالإبلاغ عن فعالية البنزوديازيبينات في اضطراب القلق الاجتماعي[7]. قد تكون البنزوديازيبينات مفيدة في حالات الهلع، ولكن هناك حاجة لمزيد من الدراسات للوصول إلى استنتاجات موثوقة حول فعاليتها وسلامتها مع الاستخدام على المدى الطويل[8,9]. البنزوديازيبينات غير فعالة وقد تكون ضارة في علاج اضطرابات ما بعد الصدمة النفسية[10] أو الرهاب[11].

ينبغي تجنب تجديد الوصفات الطبية في حالات الأشخاص الذين يعانون من مشاكل شخصية رئيسية لا تُحتمل حلولها، خاصةً بالاستجابة للعلاج الدوائي. كما ينبغي تجنب البنزوديازيبينات، إن أمكن ذلك، في حالات الأشخاص الذين لديهم تاريخ مع سوء استخدام المخدرات.

التأثير المنوم

تثبط البنزوديازيبينات نوم الريم REM ويُلاحَظ زيادة REM عند توقف تناولها[11]. يوجد جدل حول الأهمية السريرية لهذه الخاصية[12].

البنزوديازيبينات فعّالة كمنومات، على الأقل في الأجل القصير[13]. التجارب السريرية العشوائية تدعم فعالية المنومات Z على مدى فترة لا تقل عن 6 أشهر[13,14]. غير واضح ما إذا كان ذلك ينطبق على منومات البنزوديازيبين. يمكن أن يُمدد الاستخدام المتقطع الفترة التي تظل فيها البنزوديازيبينات فعّالة كمنومات.

يجب دائمًا استبعاد الأسباب الجسدية (الألم، صعوبة التنفس، إلخ) أو إساءة استخدام المواد (

استهلاك الكافيين بكميات كبيرة) قبل وصف دواء منوم. ينبغي، أينما أمكن، تقديم العلاجات السلوكية (مثل CBT لمشكلات الأرق)

قبل وصف المنومات[14,15]. نسبة عالية من المرضى المقبولين في المستشفى يتم وصف المنومات لهم[16]. يجب ألا يُستمر وصف هذه الأدوية بشكل روتيني عند الخروج

الاستخدام في الإكتئاب

لا تعتبر البنزوديازيبينات علاجًا للمرض الاكتئابي الكبير. لم يتوصل التحليل النوعي الوحيد الذي أجري إلى أي ميزة للبنزوديازيبينات على الدواء الوهمي في الاكتئاب[17]. ومع ذلك، هناك بعض الأدلة على أن البنزوديازيبينات قد تكون مفيدة في منع عودة الاكتئاب النفسي[18].

في المملكة المتحدة، كان إطار الخدمات الوطنية للصحة العقلية[19] في وقت ما يؤكد هذه النقطة من خلال تضمين متطلب بأن يقوم الأطباء العامون بمراجعة نسبة البنزوديازيبينات إلى مضادات الاكتئاب التي يصفونها في ممارستهم. يوصي NICE بأن البنزوديازيبين يمكن أن يكون مفيدًا لمدة تصل إلى أسبوعين في بداية العلاج، وخاصةً في مزيج مع SSRI (للمساعدة في النوم وإدارة الاضطراب الناجم عن SSRI)[6] يتم تشجيع عدم استخدامه بعد هذا الإطار الزمني. يمكن أن يقلل تقييد كميات الإمداد الأولية إلى فترات قصيرة (1–7 أيام) من خطر أن يصبح المرضى مستخدمين للبنزوديازيبينات لمدة طويلة الأمد[20].

الاستخدام في الذهان

تستخدم البنزوديازيبينات عادة لتهدئة سريعة، إما بمفردها أو بالاشتراك مع مضاد للذهان[21]. ومع ذلك، استنتجت مراجعة كوكرين أنه لا توجد أدلة مقنعة على أن الجمع بين مضاد للذهان وبنزوديازيبين يقدم أي ميزة على استخدام مضادات الذهان أو البنزوديازيبينات بمفردها[22].

استنتجت مراجعة كوكرين أخرى في الفصام أنه لا توجد فوائد مثبتة، باستثناء التخدير القصير المدى[23]. وعلى النقيض من ذلك، وجدت مراجعة منهجية أخرى باستخدام مقاييس نتائج مختلفة تفوق الدواء الوهمي في النتائج العالمية والنفسية والسلوكية، ولكنها كانت أقل فعالية من مضادات الذهان في النتائج العالمية على المدى الطويل[24]. يفشل عدد كبير من المرضى الذين يعانون من مرض نفسي مؤكد في الاستجابة بشكل كافٍ لمضادات الذهان بمفردها، ويمكن أن يؤدي ذلك إلى وصف البنزوديازيبينات بشكل مستمر[25]. ومع ذلك، لا توجد أدلة تدعم استخدام البنزوديازيبينات مع مضادات الذهان في الفصام، ويجب الاحتفاظ باستخدامها لتخدير قصير الأجل للمرضى الذين في حالة حرجة بشكل حاد[26]. الأدلة التي تدعم استخدام البنزوديازيبينات في حالة الحركات العصبية المتأخرة ضعيفة[27]، ولكن هذه الأدوية لا تزال خيارًا للعلاج في هذه الحالة.

الآثار الجانبية

الصداع والارتباك وعدم التوازن وصعوبة النطق والرؤية المشوشة واضطرابات الجهاز الهضمي واليرقان والإثارة المتناقضة كلها آثار جانبية محتملة. تؤثر البنزوديازيبينات على الإدراك، ويرتبط الاستخدام الطويل الأمد بمجموعة من النقص الإدراكي (مثل الذاكرة والانتباه وسرعة المعالجة)، والتي قد تستمر حتى بعد الانسحاب[28]. ترتبط استخدام البنزوديازيبينات بزيادة ما لا يقل عن 50٪ في خطر الكسور في الورك لدى كبار السن[29]. وربما يكون ذلك بسبب زيادة خطر السقوط الناتجة عن البنزوديازيبينات[30]. المرضى الذين يتم وصف البنزوديازيبين لهم لأول مرة لديهم أعلى خطر[29]. الجرعات العالية هي مشكلة خاصة[30]. يبدو أن هذا يعتبر تأثيرًا للفئة بأكملها

ALGRAWANY

(الأدوية ذات النصف الحياة القصيرة لا تزال تزيد من خطر الوفاة[30]). تسبب البنزوديازيبينات غالبًا فقدان الذاكرة المستقدمة ويمكن أن تؤثر سلبًا على أداء القيادة[31,32]. يمكن أيضًا أن تسبب البنزوديازيبينات فقدان التثبيط (انظر القسم المتعلق بفقدان التثبيط في هذا الفصل). تم ربط البنزوديازيبينات بالسلوك العدواني ، على الرغم من أن الارتباط ضئيل وربما يكون مرتبطًا بالجرعة وعوامل الشخصية[33].

أظهرت الأبحاث الوبائية أن وصف البنزوديازيبين له علاقة بالحالات الطبية الخطيرة بما في ذلك الخرف والعدوى والسرطان[34–36]. ومع ذلك ، لم يتم تأكيد العلاقة السببية ، والأدلة متضاربة[35]. أيضًا ، على الرغم من أن استخدام البنزوديازيبينات قد ربط بالخرف[37] ، فإن عدم وجود ارتباط جرعة–استجابة يشير إلى عدم وجود رابطة سببية[38]. جميع الدراسات في هذا المجال مشوشة بسبب عدم تضمين استخدام البنزوديازيبينات غير القانونية.

الاضطراب التنفسي نادر مع العلاج الفموي ولكنه ممكن عند استخدام الطرق الوالدية. قد تسبب الإستخدامات الفموية والأنفية أيضًا اضطراب التنفس[39,40]. يعتبر استخدام مضاد البنزوديازيبين الخاص flumazenil فعالًا في معاكسة الاكتئاب التنفسي ولكنه ليس بدون مخاطر (على سبيل المثال ، التشنجات ، خاصة في حالة جرعات زائدة مختلطة مع TCAs) لذا ينصح باستخدامه بشكل انتقائي[41]. يتمتع flumazenil بنصف عمر أقصر بكثير من العديد من البنزوديازيبينات ، مما يجعل المراقبة الدقيقة للمريض ضرورية لعدة ساعات بعد الإعطاء.

يمكن أن تكون الحقن الوريدية مؤلمة وتؤدي إلى التهاب الأوردة ، بسبب قلة قابلية الذوبان للبنزوديازيبينات ، وبالتالي من الضروري استخدام المذيبات في تحضير الأشكال القابلة للحقن. يتوفر الديازيبام في شكل مستحلب (Diazemuls في المملكة المتحدة) للتغلب على هذه المشاكل.

تفاعلات الدواء

لا تحفز البنزوديازيبينات إنزيمات الميكروسوم وبالتالي لا تتسبب في تفاعلات دوائية مع أي أدوية أخرى بشكل متكرر. يتم تحلل معظم البنزوديازيبينات بواسطة CYP3A4 ، وهو مثبط بواسطة الإيريثرومايسين والعديد من مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية والكيتوكونازول. من الممكن نظريًا أن تؤدي تناول هذه الأدوية معًا إلى زيادة مستويات البنزوديازيبينات في المصل. يمكن حدوث تفاعلات فارماكوديناميكية (عادة زيادة التخدير). ترتبط البنزوديازيبينات بتفاعل هام مع الميثادون ويجب استخدامها بحذر في المرضى الذين يتناولون الكلوزابين (زيادة خطر الاضطراب القلبي الرئوي) ولا تستخدم على الإطلاق مع الأولانزابين العضلي.

References

1Demyttenaere K, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). J Affect Disord 2008; 110:84–93.

2. Maust DT, et al. Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. Psychiatr Serv 2019; 70:97–106.

3. Hirschtritt ME, et al. Balancing the risks and benefits of benzodiazepines. JAMA 2021; 325:347–348.

4. Baldwin DS, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. JPsychopharmacol 2014; 28:403–439.

5. Kurko TA, et al. Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. Eur Psychiatry 2015; 30:1037–1047.

6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical Guideline [CG113] 2011 (last updated July 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg113.

7. Williams T, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). Cochrane Database Syst Rev 2017; 10:Cd001206.

8. Perna G, et al. Long-term pharmacological treatments of anxiety disorders: an updated systematic review. Curr Psychiatry Rep 2016; 18:23.

9. Bighelli I, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9:Cd011567.
10. Guina J, et al. Benzodiazepines for PTSD: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Pract 2015; 21:281–303.
11. Guina J, et al. Benzodiazepines I: upping the care on downers: the evidence of risks, benefits and alternatives. J Clin Med 2018; 7.
12. Roehrs T, et al. Drug-related sleep stage changes: functional significance and clinical relevance. Sleep Med Clin 2010; 5:559–570.
13. Winkler A, et al. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. CNS Drugs 2014; 28:799–816.
14. Riemann D, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res 2017; 26:675–700.
15. Qaseem A, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2016; 165:125–133.
16. Mahomed R, et al. Prescribing hypnotics in a mental health trust: what consultants say and what they do. Pharm J 2002; 268:657–659.
17. Benasi G, et al. Benzodiazepines as a monotherapy in depressive disorders: a systematic review. Psychother Psychosom 2018; 87:65–74.
18. Shiwaku H, et al. Benzodiazepines reduce relapse and recurrence rates in patients with psychotic depression. J Clin Med 2020; 9:1938.
19. Gov.UK. Guidance: national service framework for mental health: modern standards and service models. 1999. https://www.gov.uk/government/publications/quality-standards-for-mental-health-services.
20. Bushnell GA, et al. Simultaneous antidepressant and benzodiazepine new use and subsequent long-term benzodiazepine use in adults with depression, United States, 2001–2014. JAMA Psychiatry 2017; 74:747–755.
21. Baldwin DS, et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. J Psychopharmacology 2013; 27:967–971.
22. Zaman H, et al. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:Cd003079.
23. Dold M, et al. Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11:Cd006391.
24. Sim F, et al. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a systematic review. J Psychopharmacology 2015; 29:212–223.
25. Paton C, et al. Benzodiazepines in schizophrenia. Is there a trend towards long-term prescribing? Psychiatric Bull 2000; 24:113–115.
26. Dold M, et al. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23:1023–1033.
27. Bergman H, et al. Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 1:Cd000205.
28. Crowe SF, et al. The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis. Arch Clin Neuropsychol 2018; 33:901–911.
29. Donnelly K, et al. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017; 12:e0174730.
30. Diaz-Gutierrez MJ, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: a systematic review. Maturitas 2017; 101:17–22.
31. Barbone F, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet 1998; 352:1331–1336.
32. Rudisill TM, et al. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: a systematic review. Accid Anal Prev 2016; 96:255–270.
33. Albrecht B, et al. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review. Aust N Z J Psychiatry 2014; 48:1096–1114.
34. Kim DH, et al. Use of hypnotics and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. Korean J Fam Med 2018; 39:211–218.
35. Brandt J, et al. Benzodiazepines and Z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. Drugs in R&D 2017; 17:493–507.
36. Peng TR, et al. Hypnotics and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. Medicina (Kaunas) 2020; 56.
37. Lee J, et al. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: a retrospective cohort study. PLoS One 2018; 13:e0204413.
38. Gray SL, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. BMJ 2016; 352:i90.
39. Mula M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy. Expert Rev Neurother 2014; 14:735–740.
40. Midazolam oral transmucosal route. An alternative to rectal diazepam for some children. Prescrire Int 2013; 22:173–177.
41. Penninga EI, et al. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine Intoxication–A systematic review with meta-analyses of randomised trials. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016; 118:37–44.

ALGRAWANY

البنزوديازيبينات والأدوية Z ومشتقات الغابابنتين: الاعتماد، التخلص والتوقف

في معظم البلدان المتقدمة، يقتصر استخدام البنزوديازيبينات أو الأدوية Z على الحد الأقصى لمدة 2–4 أسابيع[1–3]. ومع ذلك، يظل الاستخدام طويل الأمد شائعًا في المملكة المتحدة، حيث يتناول 300,000 بالغ بنزوديازيبين أو دواء Z لمدة تزيد عن 12 شهرًا.[4] توصي معظم الإرشادات، بما في ذلك NICE، بأن يُنصح الأشخاص الذين يتناولون البنزوديازيبينات أو الأدوية Z لفترة طويلة بالتوقف عن استخدامها لأن التحمل لهذه الأدوية (والذي يمكن أن يتطور بعد 2–4 أسابيع) يعني أنها ليست فعالة للأرق أو القلق على المدى الطويل، ولأن الاعتماد عليها من المرجح أن يتطور، مما يعني أن العلاج يستمر فقط لمنع أعراض الانسحاب (الجدول 3.27).[5]

مشتقات الغابابنتين (المشتقات النموذجية لحمض الجاما أمينوبيوتيريك)، التي تعمل بنفس آلية البنزوديازيبينات تقريبًا، يمكن أيضًا أن تسبب الإدمان والاعتماد الجسدي والانسحاب خلال نفس الفترة الزمنية.[6–8] في المجموع، تم وصف مشتقات الغابابنتين ل 1.5 مليون شخص في إنجلترا،[9] وقد ارتفع عدد وصفات هذه الأدوية بمقدار سبعة أضعاف في السنوات العشر الماضية.[10]

الجدول ٣.٢٧ الأثار الضارة للبنزوديازيبينات.

الإدراكية*[11–13]	ردود الفعل التي يمكن الخلط بينها وبين الأضطراب النفسي[14]
▪ نقص في الذاكرة ▪ نقص في الانتباه ▪ رد فعل متزايد ▪ عدم التناسق في الحركة ▪ نعاس ▪ كوابيس /أفكار دخيلة ▪ عدم القدرة على إتخاذ القرار ▪ الأوهام/الهلوسة	▪ هياج ▪ تغيرات عاطفية ▪ الأرق ▪ الانسحاب بين الجرعات
▪ **الجسدية** [15] ▪ أختلاج الحركة/عدم تناسق حركي ▪ دوار/دوخة ▪ كلام مدغم(غير واضح) ▪ تغيرات الحسية (طنين الأذن / ▪ الأذواق الغريبة / الخدر / التنميل / الحرق ▪ طفح ▪ أضطراب ذاتي(تسرع قلب، بطءقلب،تعرق،هبوط ضغط، أرتفاع ضغط)	▪ **عاطفية** [15] ▪ الاكتئاب/خلل النطق ▪ تنمل عاطفي ▪ القلق / الرهاب / الذعر ▪ الغضب / التهيج / تقلب المزاج ▪ الإثارة / النشوة
▪ **زيادة الإصابة بالأمراض** [12,13] ▪ زيادة خطر حوادث السيارات ▪ ارتفاع خطر السقوط (كبار السن) ▪ الهذيان (كبار السن) ▪ السرطان ▪ العدوى	▪ **سلوكية** [15] ▪ أرق ▪ التجنب/رهاب الخلاء ▪ الشهية/الوزن (فقدان الشهية، زيادة الوزن) ▪ الإندفاع ▪ الانتحار ▪ العدوانية

*يمكن أن تستمر بعض تلك التأثيرات بعد التوقف

غالبية الأشخاص الذين يعتمدون على هذه الفئات من الأدوية لم يحصلوا عليها بشكل غير قانوني، بل يتناولونها وفقًا للوصفة الطبية التي قدمها لهم الطبيب (ما يسمى "الاعتماد الطبي"). يرتبط استخدام البنزوديازيبينات طويلة الأمد بعدد من المشاكل (الجدول 3.27)، التي قد يكون المرضى غير مدركين لها ويقدرونها فقط بعد التوقف عن استخدامها.[16] يرتبط استخدام مشتقات الغابابنتين طويلة الأمد بزيادة خطر الانتحار والجرعة الزائدة غير المقصودة وحوادث السير والإصابات في الرأس والجسم،[18] مما يشير إلى أن تقييد استخدامها لمدة طويلة الأمد قد يكون حكيمًا أيضًا.

أعراض الانسحاب

غالبًا ما يكون من الصعب التوقف عن تناول هذه الأدوية (الجدول 3.28). وجدت دراسة أن 90% من المرضى يعانون من أعراض الانسحاب عند التوقف عن تناولها، حيث يعجز 32% من الأشخاص الذين يتناولون بنزوديازيبينات طويلة النصفية و 42% من الأشخاص الذين يتناولون بنزوديازيبينات قصيرة النصفية عن التوقف عن تناول الدواء بسبب أعراض الانسحاب.[19] الأدوية ذات الفعالية القصيرة مثل اللورازيبام مرتبطة بمشاكل أكثر خطورة عند الانسحاب مقارنة بالأدوية ذات الفعالية الطويلة مثل الديازيبام.[20,21] نظرًا لعدم فعالية الأدوية في علاج القلق والأرق على المدى الطويل، فمن المرجح أن تكون الأعراض التي تظهر عند التوقف عن تناولها أعراض الانسحاب بدلاً من الانتكاسة (على الرغم من أن الأعراض يمكن أن تكون مشابهة).[22] تتحسن الحالة العقلية عادة بعد تلاشي أعراض الانسحاب.[23]
لتجنب أو تقليل حدة هذه المشاكل، ينص الإرشاد الجيد على عدم وصف البنزوديازيبينات (ومشتقات الغابابنتين) كمهدئات أو منومات لأكثر من 4 أسابيع. كما يجب استخدامها بشكل متقطع (أي ليس كل يوم) بأقل جرعة ممكنة. قد ينطبق هذا أيضًا على مشتقات الغابابنتين.

جدول ٣.٢٨ آثار الانسحاب من البنزوديازيبينات[24,25]

جسدية	نفسية
▪ صلابة	▪ القلق/الأرق
▪ التعب والضعف	▪ هجمات الإرهاب / الذعر
▪ اضطراب الجهاز الهضمي	▪ الكوابيس
▪ تنمل	▪ تبدد الشخصية / الغربة عن الواقع
▪ أعراض تشبه الانفلونزا	▪ الأوهام والهلوسة
▪ اضطرابات بصرية	▪ اكتئاب
▪ فرط الحساسية الحسية	▪ ذهان
▪ التشنجات*	▪ تقلب مزاج
▪ الضعف الادراكي	▪ جنون العظمة
▪ ضعف الذاكرة	▪ أعراض الوسواس القهري
▪ ارتعاش	▪ التفكير في الانتحار
▪ دوخة	▪ هوس
▪ تشنجات / تشنجات عضلية	
▪ ألم صدر	
▪ ارتفاع ضغط	
▪ تسرع قلب	
▪ رهاب الضوء	
▪ الارتباك والهذيان*	

*عادة فقط من الانسحاب السريع جدا

ALGRAWANY

لم تجرَ الدراسات الرسمية الكثيرة حول مدة أعراض الانسحاب، ولكن هناك بعض التقارير تشير إلى أنها يمكن أن تستمر لعدة أسابيع، ولكنها قد تستمر لأكثر من عام، خاصة في حالة الاستخدام الطويل الأمد.[20,23] بالنسبة للأقلية، يمكن أن تكون أعراض الانسحاب مستمرة وتستمر لسنوات، وتسمى في بعض الأحيان "متلازمة الانسحاب ما بعد الحادة".[26]

إيقاف البنزوديازيبينات

إذا كان المريض موافقًا على ذلك ، يجب سحب البنزوديازيبينات. قد يكون التخفيف صعبًا ولا ينبغي فرضه على المريض ضد إرادته. تدعم تجربة عشوائية مجمّعة فعالية التدخل التعليمي وجهًا لوجه.[27] يمكن أن يكون الدعم المستمر مطلوبًا لإعداد المريض للانسحاب ودعمه خلال العملية (على سبيل المثال ، العلاجات النفسية أو مجموعات المساعدة الذاتية).[28]

تقليل الجرعة (التدريج)

يقلل الخفض التدريجي لجرعة البنزوديازيبين من شدة أعراض الانسحاب عن طريق توزيعها على فترة زمنية أطول (وإعطاء الوقت للتكيف العصبي مع الدواء للتحسن).[22] أكد تحليل البيانات الشامل أن التقليل التدريجي للجرعة ("التدريج") يحسن معدلات التوقف عن تناول الدواء مقارنة بالرعاية السريرية الروتينية.[29] معظم الدراسات تجد أن سحب الدواء التدريجي على مدى 10 أسابيع على الأقل هو الأكثر نجاحًا في تحقيق الامتناع عن تناول الدواء على المدى الطويل،[30] على الرغم من أن العديد من المرضى سيحتاجون إلى وقت أطول بكثير (أحيانًا عدة سنوات). سحب البنزوديازيبين فجأة يمكن أن يكون له عواقب قاتلة ، لذا فإن التدريج دائمًا مستحسن.

هل الحد من الجرعة مباشرةً أو التحول إلى الديازيبام؟

المرضى الذين يتناولون البنزوديازيبينات ذات المفعول القصير أو المتوسط يمكن تقليل جرعاتهم والتوقف عن تناول هذه الأدوية مباشرة، ولكن قد يكون مطلوبًا تناول أكثر من جرعة في اليوم. أحد الأساليب البديلة هو التحويل إلى جرعة معادلة من الديازيبام (الذي له عمر نصفي طويل وبالتالي قد يثير أعراض انسحاب أقل حدة)[20,24] مع الأخذ في الاعتبار أن بعض المرضى يبلغون عن أعراض انسحاب من التحويلات المفاجئة إلى الديازيبام ولذا من المحتمل أن يكون التحول التدريجي حكيمًا. كوكرين مترددة بخصوص التحويل إلى ديازيبام.[30] تظهر جرعات 'مكافئ الديازيبام'[31] التقريبية في الجدول3.29

الجدول 3.29
جرعات مكافئة تقريبية للديازيبام[31]

Chlordiazepoxide	25mg
Clonazepam	0.5mg
Diazepam	10mg
Lorazepam	1mg
Lormetazepam	1_2mg
Nitrazepam	10mg
Oxazepam	20mg
Temazepam	20mg

نظرًا للاختلافات الفردية، قد يحتاج بعض المرضى إلى المزيد أو الأقل من الديازيبام للسيطرة على أعراض الانسحاب. عمر النصف للبنزوديازيبينات يختلف بشكل كبير. درجة السكون التي تسببها تختلف أيضًا، مما يجعل من الصعب تحديد المكافئات بدقة. الجدول 3.28 هو دليل تقريبي فقط. يُطبق الحذر الإضافي في المرضى الذين يعانون من خلل وظيفي كبدي، لأن الديازيبام وغيره من الأدوية طويلة المفعول قد تتراكم إلى مستويات سامة.

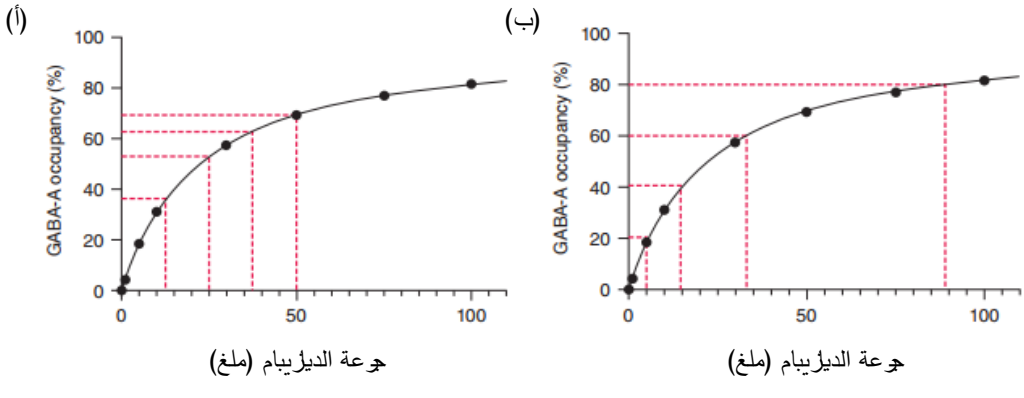
نمط التخفيف

العلاقة بين جرعة البنزوديازيبين وتأثيرها على هدفها الرئيسي، وهو مستقبل GABA–A، هي علاقة طردية، مع التأثيرات التالية:

- تقليل الجرعة بمقدار ثابت (مثل 12.5 ملغ في الشكل 3.6 أ) سيؤدي إلى تقلص متزايد في إشغال مستقبلات GABA–A.
- هذا متوافق مع الملاحظة السريرية بأن أعراض الانسحاب غير خطية بالنسبة لتقليل الجرعة (مثلاً، يمكن تحمل تقليل 1 ملغ من الديازيبام من 20 ملغ ولكنه غير قابل للتحمل من 5 ملغ).[32]
- تقليل جرعة الديازيبام بمقدار 5 ملغ من 50 ملغ سيؤدي إلى تقليل بنسبة 2.3 نقطة في المئة من إشغال مستقبلات GABA–A، ولكن تقليل 5 ملغ من 5 ملغ سيؤدي إلى تقليل بنسبة 18.3 نقطة في المئة.

لتقليل جرعة البنزوديازيبين بنفس القدر من التأثير على هدفها الرئيسي، يتطلب تقليل الجرعات بشكل مفرط (الشكل 3.6 ب):

- هذا يعني أن حجم تقليل الجرعة يجب أن يكون أصغر وأصغر كلما انخفضت الجرعة الإجمالية.
- عملياً، يمكن حساب هذه التقليلات بسهولة بناءً على نسبة من الجرعة الأخيرة (نمط تراكمي).



الشكل 3.6 (أ) تؤدي التخفيضات الخطية للجرعة إلى انخفاضات كبيرة و متزايدة في التأثير على اشغال مستقبل GABA–A (ب) تقليل التأثير على مستقبلات GABA-A بكميات متساوية، يتطلب تقليلاً بشكل طردي لجرعات الديازيبام. لاحظ ستكون هناك حاجة إلى جرعات نهائية صغيرة لمنع الجرعات النهائية الكبيرة جداً. مقتبس من برويليت وآخرون.(1991[33])

ALGRAWANY

- غالبًا ما يقوم المرضى بالإبلاغ بأن تقليل بنسبة 10٪ (محسوبة على الجرعة الأخيرة، بحيث تصبح أصغر تدريجيًا) كل 2–4 أسابيع قابل للتحمل، على الرغم من أن بعض المستخدمين لمدة طويلة الأجل قد يحتاجون إلى تقليلات أبطأ .
- ستحتاج الجرعات النهائية قبل التوقف الكامل أن تكون صغيرة جدًا (غالبًا أقل بكثير من 1 ملغ معادل للديازيبام).

تطبيق عملي لهذه المبادئ:

قبل التخفيف:

■ يجب إبلاغ جميع المرضى بمخاطر ظهور أعراض الانسحاب عند التوقف عن تناول أي من مشتقات البنزوديازيبين أو مضادات الأرق ذات التأثير المماثل أو مشتقات الجابابنتين (مع ارتفاع خطر ظهور الأعراض عند تناول البرازولام ولورازيبام).

■ يجب تحذير المرضى من عدم التوقف عن تناول مشتقات البنزوديازيبين فجأة، لأن ذلك يمكن أن يسبب نوبات صرع ويكون قاتلاً، وقد يكون هذا الأسلوب هو الأكثر احتمالاً لحدوث أعراض الانسحاب الشديدة والمستمرة.

■ على الرغم من أن التوقف عن تناول مشتقات البنزوديازيبين يمكن أن يسبب أعراضًا غير مريحة، إلا أنه إذا تم التخفيف ببطء وحذر، يمكن أن تكون العملية محتملة. قد يكون هناك حاجة لتوفير الطمأنة لأولئك الذين قاموا بالتخفيف بسرعة في الماضي.

■ يستغرق معظم المرضى أشهرًا أو سنوات للتخفيف. ومع ذلك، يجب تحديد معدل التقليل بناءً على ما يمكن تحمله للمريض، وليس بناءً على جداول زمنية مفروضة من الخارج.

■ يمكن أن تساعد الخبرة السابقة في التخفيف على التنبؤ بالأعراض التي قد تظهر مرة أخرى عند التخفيف.

■ قد يكون هناك حاجة للتحضير لعملية التخفيف من مشتقات البنزوديازيبين، مثل تخفيف العمل أو المسؤوليات العائلية أو تعزيز مهارات التأقلم غير الدوائية (بما في ذلك قبول الواقع، وتمارين التنفس، وممارسة الرياضة، والهوايات، والاحتفاظ بمذكرات، وتقليل التهويل).[28,34]

■ قد يستفيد الأشخاص الذين يعانون من الأرق من العلاج المساعد بالميلاتونين، وقد يستفيد أولئك الذين يعانون من اضطراب الهلع من العلاج السلوكي المعرفي أثناء فترة التخفيف.[24,35,36] يعتبر التخفيف التدريجي من الجرعة برفقة التدخلات النفسية (الاسترخاء، العلاج السلوكي المعرفي) أكثر احتمالًا للنجاح من الحد من الجرعة تحت إشراف طبي فقط[29] أو التدخلات النفسية وحدها.[37]

■ الإلمام بالمجموعة الواسعة من أعراض الانسحاب (كما ذُكر أعلاه) من قبل المريض والطبيب قد يساعد في تخفيف القلق غير الضروري عند ظهور الأعراض. لا تشير أعراض الانسحاب إلى الحاجة للدواء، ولكن إلى أنه يجب إبطاء معدل التقليل التدريجي للجرعة.

عملية التخفيف

■ يمكن تصنيف المرضى بشكل عام حسب مستوى المخاطر:

- بالنسبة للمرضى ذوي المخاطر المنخفضة (<6 أشهر من الاستخدام، وبنزوديازيبين ذو نصف عمر طويل، ولا توجد تجربة سابقة بظهور أعراض انسحابية كبيرة)، يمكن إجراء اختبار تقليل بنسبة 25٪.
- بالنسبة للمرضى ذوي المخاطر المرتفعة (> 6 أشهر من الاستخدام، وبنزوديازيبين ذو نصف عمر قصير، وتاريخ سابق لظهور أعراض انسحابية)، يمكن أن يوصى بإجراء اختبار تقليل بنسبة 5–10٪.

- يجب أن يتم تقليل الجرعات وفقًا لنسبة (مثلاً 10٪) من الجرعة الأخيرة. هذا يعني أن التقليلات الموصى بها ستصبح أصغر وأصغر مع تقليل الجرعة الإجمالية. يستطيع معظم المرضى المضي قدمًا بين معدل حوالي 5–10٪ من الجرعة الأخيرة لهم في الشهر.
- بعد التقليل، يجب مراقبة أعراض الانسحاب لمدة 2–4 أسابيع، أو حتى تحسن الأعراض. يمكن أن يتم تنفيذ المراقبة عن طريق قياس الأعراض ببساطة يوميًا (مثلاً من 10) أو باستخدام مقاييس انسحاب البنزوديازيبين الموحدة.
- يجب ضبط التقليل اللاحق وفقًا لقدرة المريض على تحمل هذه التجربة. إذا كانت الأعراض غير محتملة، فإنه يتطلب زيادة الجرعة، وفترة استقرار، وتقليل أكثر تدريجاً. أما إذا كانت الأعراض خفيفة ومحتملة، فإنه يمكن مواصلة التقليل بنفس المعدل.

تحري الخلل وإصلاحه

- إذا ظهرت أعراض انسحاب كبيرة في أي وقت، يجب إما الاستمرار في الجرعة الحالية للسماح للأعراض بالتحسن، أو في حالة عدم التحمل زيادة الجرعة إلى آخر جرعة تحملت الأعراض فيها، والبقاء على هذه الجرعة حتى تحسن الأعراض. بعد الاستقرار، سيكون الانسحاب بحاجة إلى أن يكون أكثر تدرجاً: مع تقليل بمقدار أصغر و/أو فترات أطول بين التقليلات.
- تجربة أعراض الانسحاب المزعجة لا تعني أن المريض لا يستطيع التوقف عن استخدام البنزوديازيبينات، ولكنه يعني أنه سيحتاج إلى التقليل ببطء أكثر، مع تقليلات أصغر مما كان يقوم به (بعض المرضى يحتاجون إلى تقليل أقل من 5٪ من الجرعة الأخيرة في الشهر).
- في الجرعات الصغيرة جدًا، قد يكون هناك حاجة إلى صيغ سائلة، والتي تتوفر للأدوية مثل الديازيبام واللورازيبام. لذلك، قد يكون من المفيد الانتقال إلى هذه الأدوية؛ وتشمل الخيارات الأخرى السوائل المركبة خصيصًا. يقوم العديد من المرضى بتقطيع قطع من الأقراص ووزنها أو صنع محاليلهم الخاصة من الأقراص المسحوقة، ولكن لا يمكن توصية بهذا النهج.
- ستحتاج الجرعات النهائية قبل التوقف الكامل عن الدواء إلى أن تكون صغيرة جدًا لتجنب تقليل أكبر في تأثيره على الدماغ. على سبيل المثال، بالنسبة لمريض يقلل من جرعة الديازيبام بنسبة 10٪ في الشهر، ستحتاج الجرعة النهائية إلى أن تكون 0.25 ملغ.[33]

جدول تخفيض الجرعات

دليل مبسط لتقليل جرعات الديازيبام

- قلل بمقدار 5–10 ملغ/يوم كل 2–4 أسابيع، حتى الوصول إلى جرعة يومية قدرها 50 ملغ
- قلل بمقدار 2–5 ملغ/يوم كل 2–4 أسابيع، حتى الوصول إلى جرعة يومية قدرها 20 ملغ
- قلل بمقدار 1–2 ملغ/يوم كل 2–4 أسابيع، حتى الوصول إلى جرعة يومية قدرها 10 ملغ
- قلل بمقدار 0.5–1 ملغ/يوم كل 2–4 أسابيع، حتى الوصول إلى جرعة يومية قدرها 5 ملغ
- قلل بمقدار 0.25–0.5 ملغ/يوم كل 2–4 أسابيع، حتى الوصول إلى جرعة يومية قدرها 2.5 ملغ
- قلل بمقدار 0.1–0.25 ملغ/يوم كل 2–4 أسابيع حتى التوقف التام

ALGRAWANY

تخفيض أصناف أدوية أخرى

تنطبق نفس المبادئ على تخفيض الأدوية Z أوالغابابنتينويدات. يمكن أن تسبب غابابنتينويد آثار انسحابية شديدة، على الرغم من وجود تباين واسع بين الأفراد. على الرغم من أن الأدوية Z تستخدم مرة واحدة يوميًا، إلا أنه تم الإبلاغ عن تحمل وانسحاب حتى بعد استخدام قصير أو متقطع.[38,39] قد يكون من الضروري تخفيض الجرعة وفقًا لنظام مماثل تراجعي (أو في بعض الأحيان تصفية متقاطعة إلى الديازيبام) للتوقف عن تناولها. أعراض الانسحاب الرئيسية هي الأرق والقلق. في الواقع، يجب تخفيض الجرعة بمعدل يحافظ على النوم.

References

1. BNF Online. British national formulary. 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current.
2. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. Technical Appraisal [TA77]. 2004 (reviewed August 2010); https://www.nice.org.uk/guidance/ta77.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical Guideline [CG113]. 2011 (last updated July 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg113.
4. Davies J, et al. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in the UK: a survey of general practice. Br J Gen Pract 2017; 67:e609–e613.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Benzodiazepine and z-drug withdrawal. 2019; https://cks.nice.org.uk/topics/benzodiazepine-z-drug-withdrawal/?_escaped_fragment_=topicsummary.
6. Schifano F, et al. An insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. Int J Neuropsychopharmacol 2019; 22:270–277.
7. Evoy KE, et al. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. Drugs 2017; 77:403–426.
8. Public Health England. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. 2014; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385791/PHE-NHS_England_pregabalin_and_gabapentin_advice_Dec_2014.pdf.
9. Marsden J, et al. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. Lancet Psychiatry 2019; 6:935–950.
10. Gov.UK. Dependence and withdrawal associated with some prescribed medicines. An evidence review. 2020; https://www.gov.uk/government/publications/prescribed-medicines-review-report.
11. Crowe SF, et al. The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis. Arch Clin Neuropsychol 2018; 33:901–911.
12. Brandt J, et al. Benzodiazepines and Z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. Drugs in R&D 2017; 17:493–507.
13. Donnelly K, et al. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017; 12:e0174730.
14. Gutierrez MA, et al. Paradoxical reactions to benzodiazepines. Am J Nurs 2001; 101:34–39; quiz 39–40.
15. Guina J, et al. Benzodiazepines I: upping the care on downers: the evidence of risks, benefits and alternatives. J Clin Med 2018; 7:17.
16. Golombok S, et al. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. Psychol Med 1988; 18:365–374.
17. Finkle WD, et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. J Am Geriatr Soc 2011; 59:1883–1890.
18. Molero Y, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. BMJ 2019; 365:l2147.
19. Schweizer E, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:908–915.
20. Schweizer E, et al. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. Acta Psychiatr Scand 1998; 98 Suppl 393:95–101.
21. Uhlenhuth EH, et al. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV. Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:23S–29S.
22. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr Opin Psychiatry 2005; 18:249–255.
23. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. Br J Addict 1987; 82:665–671.
24. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. N Engl J Med 2017; 376:1147–1157.
25. Petursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. Addiction 1994; 89:1455–1459.
26. Ashton H. Protracted Withdrawal From Benzodiazepines: The Post-Withdrawal Syndrome.Psychiatr Ann 1995; 1:174–179.
27. Tannenbaum C, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the empower cluster randomized trial. JAMA Int Med 2014; 174:890–898.
28. Guy A, et al. Guidance for psychological therapists: enabling conversations with clients taking or withdrawing from prescribed psychiatric drugs. London: APPG for Prescribed Drug Dependence; 2019.

29. Parr JM, et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. Addiction 2009; 104:13–24.
30. Denis C, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD005194.
31. Ashton H. Benzodiazepines: how they work & how to withdraw, the Ashton Manual. 2002; http://www.benzo.org.uk/manual/bzcha01.htm.
32. Ashton H. Benzodiazepine dependence. Adv Syndrom Psychiatric Drugs 2004; 239–260.
33. Brouillet E, et al. In vivo bidirectional modulatory effect of benzodiazepine receptor ligands on GABAergic transmission evaluated by positron emission tomography in non-human primates. Brain Res 1991; 557:167–176.
34. Inner Compass Initiative Inc. The withdrawal project. 2019; https://withdrawal.theinnercompass.org.
35. Voshaar RCO, et al. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. Br J Psychiatry 2006; 189:213–220.
36. Fluyau D, et al. Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. Ther Adv Psychopharmacol 2018; 8:147–168.
37. Gould RL, et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry 2014; 204:98–107.
38. Pollmann AS, et al. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. BMC Pharmacol & Toxicol 2015; 16:19.
39. Kales A, et al. Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. Clin Pharmacol Ther 1991; 49:468–476.

ALGRAWANY

البنزوديازيبينات وفقدان الرقابة

تسمى عادة الزيادات غير المتوقعة في السلوك العدواني أو الاندفاع الناجم عن العلاج الدوائي ردود فعل فاقدة للرقابة أو متناقضة. قد تشمل هذه الردود الفعلية الإثارة الحادة وفرط النشاط وزيادة القلق والأحلام الواضحة وفقدان الرقابة الجنسية والعدوانية والعداء والغضب. أمثلة على العوامل المسببة تشمل الأمفيتامينات والميثيلفينيدات والبنزوديازيبينات والكحول. تعتبر الردود المتناقضة مسألة هامة مع البنزوديازيبينات لأن هذه الأدوية تستخدم لتخدير وتهدئة – بالتالي فإن الردة المتناقضة هي العكس تماماً للتأثير المرغوب فيه. هذه الردود الفعلية أيضًا مشكلة كبيرة في الطب العام حيث يتم استخدام الأدوية مثل الميدازولام على نطاق واسع للتخدير الواعي. في طب العناية المركزة، يمكن أن يكون من الصعب التمييز بين فقدان الرقابة المرتبط بالبنزوديازيبينات والهذيان النشط.[1]

ماهو مدى شيوع ردود الفعل غير المتحكمة مع البنزوديازيبينات؟

تختلف معدلات حدوث ردود الفعل غير المتحكمة بشكل كبير اعتمادًا على السكان المدروسين (انظر القسم التالي "من هم في خطر؟"). على سبيل المثال ، أظهرت دراسة تحليلية للتجارب السريرية العشوائية للبنزوديازيبينات التي شملت مئات المرضى بمجموعة واسعة من التشخيصات وجود معدل حدوث أقل من 1٪ (نفس معدل الدواء الوهمي).[2] بالمثل ، لم يتم العثور على فروق في تكرار فقدان الرقابة السلوكي بين الأشخاص الذين يتلقون البنزوديازيبينات والأشخاص الذين لا يتلقونها في وحدة الطب النفسي.[3] ومع ذلك ، أظهرت دراسة نرويجية تقريرًا عن 415 حالة تعاطي "القيادة تحت تأثير" ، حيث كان الفلونيترازيبام المادة الوحيدة المتورطة فيها ، أن 6٪ من التأثيرات السلبية يمكن وصفها بأنها ردود فعل غير متحكمة.[4] أظهرت دراسة عشوائية للمرضى الذين يعانون من اضطراب الهلع وجود معدل حدوث لفقدان الرقابة بنسبة 13٪.[5] ذكر مؤلفو سلاسل الحالات case series(التي تصف غالبًا الاستخدام في المرضى ذوي المخاطر العالية) معدلات تتراوح بين 10–20٪،[2] وأظهرت دراسة عشوائية شملت مرضى يعانون من اضطراب الشخصية الحدودية معدل حدوث بنسبة 58٪.[6]

من الصعب تحديد تعريف فقدان الرقابة ، وبالتالي يصعب تحديد معدلات الحدوث. يمكن اعتبار العدوانية رد فعل غير متحكم ، ولكن ليس تعريفها بشكل صريح. يرتبط العدوان بشكل قوي باستخدام البنزوديازيبينات على المدى الطويل وبعد التعرض لجرعة واحدة.[7,8]

ترتبط شادات GABA الأخرى ، وخاصة Zolpiden ، أيضًا بفقدان الرقابة المرتبط بالسير في النوم ، والتلقائية ، وفقدان الذاكرة ، والهوس.[9–12]

من هم في خطر؟

أولئك الذين يعانون من إعاقة التعلم ، أو اضطراب عصبي ، أو مرضى تدهور الجهاز العصبي المركزي،[13] أو الأشخاص الصغار (طفل أو مراهق) أو كبار السن،[13–16] أو الذين لديهم تاريخ من العدوانية أو ضعف السيطرة على الاندفاع،[6,17] يعتبرون في خطر متزايد لتجربة رد فعل غير متحكم. يزداد الخطر بشكل أكبر إذا كانت البنزوديازيبين عالية التأثير ، ولها فترة نصف قصيرة ، وتعطى بجرعة عالية أو يتم إعطاؤها عن طريق الوريد (مما يثير مستويات البلازما العالية والتقلبات السريعة).[13,18–20] قد يكون بعض الأشخاص معرضين وراثيًا لردود فعل فقدان الرقابة.[21]

من الواضح أن تجميع عوامل الخطر مهم: يمكن أن تسبب البنزوديازيبينات ذات الفعالية المنخفضة والمفعول الطويل فقدان الرقابة في السكان ذوي المخاطر العالية مثل الأطفال،[16] والمخاطر الأعلى

ومن المرجح بشدة أن تسبب العقاقير ذات المفعول القصير التي تعطى عن طريق الوريد فقدان الرقابة في حالة اضطراب الشخصية.

ما هي الآلية؟[18,22-24]

تم اقتراح نظريات مختلفة حول الآلية. أولاً، قد تؤدي الخصائص المضادة للقلق وتشوش الذاكرة للبنزوديازيبينات إلى فقدان الضبط الذي يحكم السلوك الاجتماعي الطبيعي. ثانيًا، قد تؤدي الخصائص المهدئة والذاكرة الضبابية للبنزوديازيبينات إلى قدرة مخفضة على التركيز على المؤشرات الاجتماعية الخارجية التي توجه السلوك المناسب. وأخيرًا، قد تؤدي زيادات النقل العصبي لـ GABA التي تسببها البنزوديازيبينات إلى تقليل التأثير المثبط للقشرة الدماغية، مما يؤدي إلى إثارة غير مقيدة وقلق وعداء.

عادةً ما يُستخدم الفلومازينيل لعكس التخدير والاضطراب التنفسي الناجم عن البنزوديازيبينات، ولكنه أيضًا فعال في علاج ردود الفعل غير المقيدة.[25]

تقارير ذاتية

يقوم الأشخاص الذين يتناولون البنزوديازيبينات بتقييم أنفسهم على أنهم أكثر تسامحًا وودية، ولكنهم يستجيبون بشكل أكبر للإستفزاز مقارنة بالمرضى الذين يتلقون علاجًا وهميًا.[26] يمكن للأشخاص الذين يعانون من مشاكل في ضبط الاندفاع ويتناولون البنزوديازيبينات أن يقوموا بتقديم تقارير ذاتية عن الشعور بالقوة والثقة الشديدة في الذات.[17] تظهر مقاييس التقييم النفسي زيادة في السهولة ، وعدم القدرة على التعرف على الغضب في الآخرين، وتقليل القدرة على التعرف على الإشارات الاجتماعية. تجربة هذا الكاتب (DT) (بعد أن تم إعطاؤه ميدازولام عن طريق الوريد لإجراء جراحي مسبق) تشير إلى أن المريض قد لا يكون على علم تام بأن سلوكه غريب أو أنه نتيجة لفقدان القيود الناجم عن الدواء.

التداعيات السريرية

تستخدم البنزوديازيبينات بشكل متكرر في تهدئة سريعة وإدارة السلوك المضطرب على المدى القصير. في غالبية حالات العلاج، تسبب البنزوديازيبينات التخدير وتقليل القلق والعدوانية. ومع ذلك، من المهم أن نكون على علم بقدرتها على تسبب ردود فعل تحريرية متناقضة.

التثبيط المتناقض / العدوانية في سياق استخدام البنزوديازيبينات:

- نادرة في السكان العامة ولكنها أكثر شيوعًا في الأشخاص الذين يعانون من مشاكل في ضبط الاندفاع أو أضرار في الجهاز العصبي المركزي وفي
  الأشخاص الصغار جدًا أو الكبار جدًا
- غالبًا ما يكون مرتبطًا بجرعات عالية من الأدوية عالية الفعالية التي يتم إعطاؤها بالحقن
- عادة ما تحدث ردود الفعل هذه ردًا على تحريض (غالبًا ما يكون طفيفًا جدًا) ، وطبيعتها الدقيقة ليست واضحة دائمًا للآخرين
- يتعرف عليها الآخرون ولكن غالبًا لا يتعرف عليها المصاب ، الذي يعتقد في كثير من الأحيان أنه ودود ومتسامح

يجب توثيق الاشتباه في ردود الفعل المتناقضة بوضوح في الملاحظات السريرية. في الحالات الشديدة ، يمكن استخدام الفلومازينيل لمعاكسةهذه الردة. إذا تم وصف البنزوديازيبين للسيطرة على اضطراب السلوك الحاد ، يجب إدارة حالات المستقبل باستخدام مضادات الذهان[27] أو مهدئات غير بنزوديازيبينية أخرى.

ALGRAWANY

References

1. Schieveld JNM, et al. On benzodiazepines, paradoxical agitation, hyperactive delirium, and chloride homeostasis. Crit Care Med 2018; 46:1558–1559.
2. Dietch JT, et al. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. J Clin Psychiatry 1988; 49:184–188.
3. Rothschild AJ, et al. Comparison of the frequency of behavioral disinhibition on alprazolam, clonazepam, or no benzodiazepine in hospitalized psychiatric patients. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:7–11.
4. Bramness JG, et al. Flunitrazepam: psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. Forensic Sci Int 2006; 159:83–91.
5. O'Sullivan GH, et al. Safety and side-effects of alprazolam. Controlled study in agoraphobia with panic disorder. Br J Psychiatry 1994; 165:79–86.
6. Gardner DL, et al. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1985; 142:98–100.
7. Albrecht B, et al. Motivational drive and alprazolam misuse: a recipe for aggression? Psychiatry Res 2016; 240:381–389.
8. Albrecht B, et al. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review. Aust N Z J Psychiatry 2014; 48:1096–1114.
9. Sabe M, et al. Zolpidem stimulant effect: induced mania case report and systematic review of cases. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2019; 94:109643.
10. Poceta JS. Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: a clinical and legal case series. JClinSleep Med 2011; 7:632–638.
11. Pressman MR. Sleep driving: sleepwalking variant or misuse of z-drugs? Sleep MedRev 2011; 15:285–292.
12. Daley C, et al. 'I did what?' Zolpidem and the courts. J Am Acad Psychiatry Law 2011; 39:535–542.
13. Bond AJ. Drug-induced behavioural disinhibition incidence, mechanisms and therapeutic implications. CNS Drugs 1998; 9:41–57.
14. Hakimi Y, et al. Paradoxical adverse drug reactions: descriptive analysis of French reports. Eur J Clin Pharmacol 2020; 76:1169–1174.
15. Hawkridge SM, et al. A risk-benefit assessment of pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. Drug Saf 1998; 19:283–297.
16. Kandemir H, et al. Behavioral disinhibition, suicidal ideation, and self-mutilation related to clonazepam. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008; 18:409.
17. Daderman AM, et al. Flunitrazepam (Rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders. J Am Acad Psychiatry Law 1999; 27:83–99.
18. van der Bijl P, et al. Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49:519–523.
19. McKenzie WS, et al. Paradoxical reaction following administration of a benzodiazepine. J Oral MaxillofacSurg 2010; 68:3034–3036.
20. Wilson KE, et al. Complications associated with intravenous midazolam sedation in anxious dental patients. Prim Dent Care 2011; 18:161–166.
21. Short TG, et al. Paradoxical reactions to benzodiazepines–a genetically determined phenomenon? Anaesth Intensive Care 1987; 15:330–331.
22. Weisman AM, et al. Effects of clorazepate, diazepam, and oxazepam on a laboratory measurement of aggression in men. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13:183–188.
23. Blair RJ, et al. Selective impairment in the recognition of anger induced by diazepam. Psychopharmacology (Berl) 1999; 147:335–338.
24. Wallace PS, et al. Reduction of appeasement-related affect as a concomitant of diazepam-induced aggression: evidence for a link between aggression and the expression of self-conscious emotions. Aggress Behav 2009; 35:203–212.
25. Tae CH, et al. Paradoxical reaction to midazolam in patients undergoing endoscopy under sedation: incidence, risk factors and the effect of flumazenil. Dig Liver Dis 2014; 46:710–715.
26. Bond AJ, et al. Behavioural aggression in panic disorder after 8 weeks' treatment with alprazolam. J Affect Disord 1995; 35:117–123.
27. Paton C. Benzodiazepines and disinhibition: a review. Psychiatric Bull 2002; 26:460–462.

الفصل 4

الادمانات وسوء استخدام الأدوية

مقدمة

تشيع المشكلات السلوكية والنفسية بسبب استخدام الأدوية النفسية. تحدد منظمة الصحة العالمية (WHO) في التصنيف العالمي للأمراض 10 (ICD-10): الانسمام الحاد، الاستعمال الضار، متلازمة الاعتماد، حالة الانسحاب، حالة الانسحاب مع هذيان، اضطراب نفسي، متلازمة نسيانية، اضطراب نفسي متأخر البدء وكامن، اضطرابات عقلية وسلوكية واضطرابات عقلية وسلوكية غير محددة مثل الاضطرابات المعتمدة على المواد. يمكن أن يكون طيف واسع من الأمراض النفسية محدثاً للمشاكل، من ضمنهم: الكحول، الأفيونات، البنزوديازيبينات، غاما-هيدروكسي بوتيرات (GHB)\غاما-بوتيرولاكتون(GBL)، المنشطات، الأدوية النفسية الحديثة (NPS) مثل (الكاثينونات، الكانابينودات <من القنب> المصنّعة، والفينيل إيتيل أمين)، القات، النيترات، المهلوسات، الستيروئيدات الابتنائية، والتبغ.

يُرى سوء استخدام المواد بشكل متكرر في المرضى بمرض عقلي شديد (أو ما يُدعى بالتشخيص المزدوج) واضطراب الشخصية. في سياق الطب النفسي عند البالغين، التشخيص المزدوج يكون معياراً بدلاً من أن يكون استثناءاً. في عدة أجزاءٍ من العالم، يمكن أن يتم تقديم خدمات العناية بسوء استخدام المواد بشكل منفصل عن خدمات الطب النفسي العام. يعني نموذج العناية في معظم خدمات الإدمان أن المرضى الذين لا يتشجعون على الإنخراط، لن يتم علاجهم بحزن ومتابعتهم. لا تتوفر الفرق المتخصصة لتدبير حالات التشخيص المزدوج عالمياً، هذا ما يؤدي إلى عناية غير مثالية لسوء استخدام المواد لعدة مرضى بأمراضٍ عقلية.

بالاعتماد على التصنيف العالمي للمواد (ICD-10) متلازمة الاعتماد هي" مجموعة من الظواهر الفيزيولوجية، والسلوكية، والاستعرافية، يحدث ضمنها الاحتلال لمادة أو صنف من المواد الأولوية القصوى للفرد المعني على السلوكيات الأخرى التي كانت تحتل تلك الأهمية الكبرى". يُؤكد التشخيص النهائي فقط من خلال وجود ثلاثة مما يلي في المريض خلال العام السابق:

- الاندفاع لأخذ المادة.
- صعوبات في التحكم في سلوكيات أخذ المادة.
- حالة الانسحاب الفيزيولوجي.
- أدلة على التحمّل.

ALGRAWANY

- إهمال الاهتمامات البديلة.
- الاستمرار بالتعاطي رغم الضرر.

يجب أن يتم علاج اضطرابات الاعتماد على المواد بشكل عام من خلال مزيج من التداخلات الدوائية والنفسية الاجتماعية. يُركز هذا الفصل على التداخلات الدوائية للكحول، الأفيونات، واستخدام النيكوتين. نُوقشت حالات تدبير المرضى بالاعتماد على البنزوديازيبينات، GHB\GHL، المنشطات، NPS(الكانثيونات، الكانابينونات المصطنعة والفنيل إيتيلأمين)، القات، النيترات، المهلوسات، الستيروئيدات الابتنائية بشكل مختصر. لاحظ الفروق في توجيهات المعهد الوطني للصحة والتفوق السريري (NICE) والتوصيات التكنولوجية، وبين توصيات قسم الصحة لسوء استخدام المواد (الكتاب البرتقالي) وتوصيات الصحة العامة الإنكليزية. توفر تلك الفروق نظرة عامة استيعابية لوسائل التدبير وأيضاً التوصيات المُجمع عليها التي سيتم تحديثها قريباً من قبل الاتحاد البريطاني للأدوية النفسية (BAP).

المراجع

1. World Health Organisation. International statistical classification of diseases and related health problems. Online version. 2016; http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en.
2. Public Health England. Better care for people with co-occurring mental health and alcohol/drug use conditions. A guide for commissioners and service providers. 2017; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/625809/Co-occurring_mental_health_and_alcohol_drug_use_conditions.pdf.
3. Department of Health and Social Care. Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. 2017; https://www.gov.uk/government/publications/drug-misuse-and-dependence-uk-guidelines-on-clinical-management.
4. Lingford-Hughes AR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and 1. comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; **26**:899-952.

الاعتماد الكحولي

الكحول

ماهي وحدة قياس الكحول؟

يُقاس الكحول في المملكة المتحدة بوحدة واحدة من 10 مل من الإيثانول أو ليتر من كحول بتركيز 1%. على سبيل المثال؛ 250 مل من الخمر والذي يحتوي نسبة 10% من الكحول يحتوي على وحدتين ونصف (2.5).

متى يكون استهلاك الكحول مفرطاً؟

قدّم القسم الصحي في المملكة المتحدة (DoH) النصائح التالية والتوصيات لتقليل المخاطر الصحية من استهلاك الكحول:

- لا يجب استهلاك أكثر من 14 وحدة في الأسبوع الواحد على أساس منتظم. وينطبق هذا على الرجال والنساء على حد سواء.
- يتم تقليل الأذية عند تباعد استهلاك تلك الوحدات على مدار ثلاثة أيام أو أكثر.
- تترافق الخطورة لحدوث الأذية والإصابة والحوادث عند الترافق مع حالة شرب بشكلٍ مفرط.
- يترافق استهلاك الكحول بأي حجم مع خطورة لحدوث عدد من الأمراض مثل سرطانات الحلق، الفم، والثدي.
- لا يوجد توصيف للحدود الآمنة لشرب الكحول خلال مرحلة الحمل، وبهذا يُوصى بالتجنب الوقائي للكحول خلال فترة الحمل لتقليل إحداث الأذية للجنين.

تقييم وتداخل منظّم قصير

تنصّ توصيات المعهد الوطني للصحة والتفوق السريري في المملكة المتحدة على، تشخيص، تقييم، وتدبير الشرب المؤذي والاعتماد على الكحول، وعلى أن يكون أفراد الطاقم الصحي مؤهلون للتعامل مع المشاكل التي من الممكن أن يقدمها مدمنو الكحول والشاربون، ويجب أن يكون أولئك الأفراد قادرون على تقييم مشاكل الشرب الضار والاعتماد الكحولي. تنصّ توصيات المعهد الوطني للصحة والتفوق السريري للصحة العامة على تقليل مخاطر الشرب من خلال جلسة من نصيحة منظّمة مختصرة بالاعتماد على معايير FRAMES (تغذية راجعة، مسؤولية، نصيحة، قائمة، تعاطف، الكفاءة الذاتية)، تكون هذه الجلسة تداخلاً فعالاً لكل الأشخاص المعرضين لخطورة المشاكل المتعلقة بالكحول. يُطلب تقييماً سريرياً مفصّلاً أكثر على الرغم من تحديد المستويات الموصى بها للشرب. وبالاعتماد على هذا السياق فإنه يتضمن:

- تاريخ الاستهلاك الكحولي؛ متضمناً الاستهلاك اليومي والأنماط السابقة من الشرب.
- تاريخ الحوادث السابقة من حالات الانسحاب من الكحول.
- وقت آخر مرة تم شرب الكحول فيها.
- تاريخ متمم من العائلة أو مزود الرعاية الصحية.
- استخدام أدوية أخرى (موصوفة أو غير قانونية).
- شدة الاعتماد وأعراض متلازمة الانسحاب.
- مشاكل طبية ونفسية مترافقة.
- الفحص السريري، متضمناً الوظيفة الاستعرافية.
- جهاز التنفس: مستوى الكحول في النفس المطلق وهل هو يرتفع أم ينخفض (يستغرق على الأقل 20 دقيقة بعد آخر مشروب لتجنّب القراءات العالية بشكل كاذب من الفم، وبعد ساعة)
- الفحوص المخبرية: تعداد الدم الكامل (FBC)، البولة والشوارد (U&E)، اختبارات وظائف الكبد (LFTs)، المنسب العالمي المعتدل (INR)، زمن البروثرومبين (PT)، واختبارات التقصي البولية للأدوية.

يُوصى بأدوات التقييم المنظّمة التالية:

- استفتاء اختبار كشف اضطرابات استخدام الكحول (AUDIT)؛ هو استفتاء من 10 مكونات، ينفع كوسيلة لتقصي عند الذين تم التعرف عليهم كأشخاصٍ معرضين لخطورة متزايدة. تتوجه الأسئلة 1-3 لكمية الكحول المستخدمة، والأسئلة 4-6 إلى علامات وأعراض الاعتماد، والأسئلة من 7-10 إلى سلوكيات وأعراض مترافقة مع الاستخدام الضار للكحول. يُعطى لكل سؤال درجة من 0 إلى 4، فتكون النتيجة النهائية العظمى معادلةً 40. تقترح نتيجة 8 أو أكثر لاستخدام كحولي سام أو ضار. الشرب الضار نفسُه الاستهلاك الكحولي الذي من المحتمل أن يُحدث الضرر. أما الشرب الضار نفسُه الاستهلاك الكحولي الذي سبب مسبقاً المشاكل الصحية الجسدية أو العقلية.
- استفتاء شدة الاعتماد الكحولي (SADQ) مفصّلٌ أكثر مكوّن من 20 قسم بنتيجة لكل سؤال تتراوح من 0 إلى 3، فتكون النتيجة النهائية التامة 60.

شدة الاعتماد الكحولي
خفيف = درجة SADQ تساوي 15 أو أقلّ
معتدل = درجة SADQ تساوي 15-30
شديد = درجة SADQ تساوي 30 أو أكثر

الانسحاب الكحولي

عند شاربي الكحول، يتأقلم الجهاز العصبي المركزي للوجود المستمر للكحول في الجسم (تأقلم عصبي). عندما يهبط التركيز الكحولي في الدم بشكل مفاجئ (BAC)، يبقى الدماغ بحالة فرط استثارة، فيسبب متلازمة الانسحاب (الموضحة في الجدول 4.1)

الجدول 4.1 تظاهرات واختلاطات الانسحاب الكحولي الخفيف والشديد

تظاهرات الانسحاب الكحولي الخفيف	الوقت الاعتيادي للبدء بعد المشروب الأخير	معلومات أخرى
▪ التهيج\القلق\قابلية الانفعال ▪ رجفان اليد، اللسان، الأجفان ▪ التعرّق ▪ الغثيان\الإقياء\الإسهال ▪ الحمى ▪ تسرّع القلب ▪ ارتفاع الضغط الانقباضي التوعّك العام	البدء خلال 3-12 ساعة الذروة خلال 24-48 ساعة تدوم حتى 14 يوم	▪ الأعراض غير نوعية. ▪ لا يستبعد الغياب الانسحاب. يمكن أن تبدأ قبل أن تصل مستويات الكحول في الدم إلى الصفر.

التدبير:

يمكن أن يكون محدد ذاتياً، ولكن يتم تلطيفه بعلاج داعم وتغطية كافية بالنبنزوديازيبينات، مراقبة العلامات الحيوية. ضرورة استخدام مقياس لتقييم انسحاب

اختلاطات الانسحاب الكحولي الشديدة	**الوقت الاعتيادي للبدء بعد المشروب الأخير**	**معلومات أخرى**
نوبات معممة	12-18 ساعة	يمكن أن تبدأ قبل وصول مستويات الكحول في الدم إلى صفر.

التدبير:

- يتطلب حدوث النوبة خلال الانسحاب المساعد طبياً الاستقصاء لاستبعاد المرض العضوي أو الصرع مجهول السبب.
- أظهر تحليل بعديّ للتجارب لتقييم الفعالية الأدوية بمنع الاختلاجات المحدثة بالانسحاب الكحولي؛ من مثل البنزوديازيبينات، تحديداً تلك المستحضرات طويلة الأمد مثل الديازيبام؛ أنقصت الاختلاجات المستحدثة.
- يُوصى باستعمال البنزوديازيبينات طويلة الأمد للوقاية عند المرضى بقصة سابقة من الاختلاجات.
- بعض مضادات الاختلاج فعالةٌ مثل البنزوديازيبينات، وبعض الوحدات توصي بالتحميل للكاربامازيبين لمرضى الصرع غير المعالج، أو حيثما قد حصلت النوبات برغم التحميل الكافي بالبنزوديازيبينات.

لا يمنع الفينيتوئين من النوبات المحدثة بالانسحاب الكحولي لوحده أو عند إضافته مع البنزوديازيبينات. لا يوجد حاجة للاستمرار باستخدام مضادات الاختلاج طويلة الأمد عندما تستخدم لمنع حدوث الاختلاجات في متلازمة الانسحاب الكحولي.

اختلاطات الانسحاب الكحولي الشديدة	الوقت الاعتيادي للبدء بعد المشروب الأخير	معلومات أخرى
الهذيان الارتعاشي (انظر القسم الخاص بهذا الفصل) ▪ تغيّم الوعي\ التشوش ▪ هلوسات حيّة، تحديداً في الحاسات البصرية واللمسيات ▪ رجفان ملحوظ تتضمن التظاهرات السريرية الأخرى فرط نشاط ذاتي (تسرع قلبي، فرط ضغط، تعرّق وترفع حروري) توهمات بجنون العظمة، تهيج وأرق. أعراض بادرية متضمنةً أرق ليلي، عدم القدرة على الراحة، الخوف والتشوش. عوامل الخطورة: اعتماد كحولي شديد، إزالة السموم من دون مساهمة طبية، قبولات طبية متعددة سابقة للانسحاب الكحولي، أمراض طبية مترافقة، تاريخ سابق من الهذيان الارتعاشي واختلاج كحولي انسحابي، بوتاسيوم منخفض، مغنزيوم منخفض، نقص الثيامين، انسحاب غير معالج بشكل كافٍ. التعرّف مهم بسبب أن المعالجة مختلفة عن الهذيان الذي يحدث بأسباب أخرى. يحتاج الهذيان الارتعاشي جرعات أكبر من البنزوديازيبينات وحذر أكبر عند إعطاء الأدوية مضادة الذهان.	4-3 أيام (72-96 ساعة)	▪ يحدث خلال 3-5% عند أولئك المقبولين في المشفى أو بمرضى الانسحاب الكحولي. ▪ حالة إسعافية حالة الوفيات تكون بين 10-20% عند عدم المعالجة.
التدبير: ▪ هذه الحالة إسعافيةُ وتتطلب نقلاً فورياً إلى مشفى عام، وبشكل مفضل إلى تنسيق الاعتماد العالي. **يجب أن يتم رؤية المريض**. (انظر قسم الهذيان الارتعاشي من هذا الفصل)		

الانسحاب المعزز دوائياً (إزالة التسمم الكحولي)

يترافق الانسحاب الكحولي مع إمراضية ووفيات مهمة عندما يُعالج بشكل غير كافٍ.

من المحتمل أن نحتاج لإجراء الاعتماد المساعد دوائياً عندما:

- استهلاك منتظم لأكثر من 15 وحدة في اليوم
- نتيجة AUDIT أكثر من 20
- يوجد قصة لأعراض مهمة لمتلازمة الانسحاب

يمكن أن تكون **تدرجات الأعراض** مفيدة في تحديد كمية الدعم الدوائي المطلوب لتدبير أعراض الانسحاب. المقياس المُراجَع للمعهد السريري لتقييم الانسحاب من الكحول (CIWA-Ar الشكل 4.1) والمقياس القصير للانسحاب الكحولي (SAWSالجدول 4.2). هذان المقياسان مكونان من 10 مكونات للقياس ويتم إكمالها في غضون 5 دقائق. مقياس CIWA-Ar موضوعي، بينما مقياس SAWS وسيلةٌ تُكمل ذاتياً. نتيجة CIWA-Ar أكبر من 10 أو نتيجة SAWS أكبر من 12 يجب أن تحثّ انسحاب مُساعد فوري.

يكون إزالة السمية بشكل عام عندما:

- يوجد مقدم رعاية مُشرف، بشكل مثالي لمدة 24 ساعة خلال اليوم بأكمله خلال فترة إزالة السمية.
- يجب أن يتم الاتفاق على خطة العلاج مع المريض، ومقدم الرعاية والأطباء العامين (GP).
- يجب الاتفاق بين المرضى ومقدمي الرعاية والأطباء العامين على خطة لحالات الطوارئ.
- يكون المريض قادراً على أخذ أدويته بشكل يومي، وأن تتم مراقبته بشكل منتظم من خلال أصحاب الخبرة خلال هذه العملية.
- تكون برامج الدعم النفسي والاجتماعي للمرضى خارج المشافي والمعتمدة على المجتمع متوفرةً.

عادة ما يُستطب قبول المريض ضمن المشفى لإزالة السمية عندما:

- الاستهلاك المنتظم أكثر من 30 وحدة باليوم.
- SADQ أكثر من 30 (اعتماد شديد).
- يوجد قصة نوبات اختلاجية وهذيان ارتعاشي.
- المريض صغيرٌ جداً أو متقدم بالسن.
- يوجد استخدام حالي للبنزوديازيبينات مع الكحول.
- يوجد إمراضية عقلية مترافقة أو مرض جسدي، مشكلة بالتعلم، أو اضطراب استعرافي.
- المريضة حامل.
- المريض مشرّد أو لا يوجد له تأمين اجتماعي.
- يوجد قصة فشل المعالجة ضمن المجتمع.

في بعض الحالات، يمكن أن يوجد تبرير سريري لإتخاذ إزالة السمية في المجتمع في المرضى الذين ذُكروا أعلاه (الجدول 4.3)؛ عموماً، يجب أن تكون الأسباب واضحة ويجب أن تُتخذ القرارات من طبيب ذي خبرة.

المريض:.....

الوقت:..... (بتوقيت 24 ساعة، حيث منتصف الليل الساعة 00:00)

التاريخ:.....

النبض، أو معدل ضربات القلب، مأخوذ لمدة دقيقة:.....

الضغط الشرياني:.....

الغثيان والإقياء: اسأل" هل تشعر بالغثيان؟ هل تقيأت؟" ولاحظ:

0. لا يوجد غثيان وإقياء.
1. غثيان خفيف من دون إقياء
2. غثيان متقطع مع تهوع جاف
3. غثيان ثابت، تهوع جاف متكرر وإقياء.

اضطراب اللمس: اسأل "هل تشعر بحكة أو وخز مثل الإبر، أي إحساس حرق أو أي خدر أو تشعر حشرات توزحف على جلدك أو تحته؟

0. لا يوجد
1. حكة، وخز، حرق أو خدر بشكل خفيف جداً.
2. حكة، وخز، حرق، خدر بشكل خفيف.
3. حكة، وخز، حرق، خدر بشكل متوسط.
4. هلوسات شديدة بشكل معتدل.
5. هلوسات شديدة.
6. هلوسات شديدة جداً.
7. هلوسات مستمرة.

الرجفان: الأذرع ممتدة والأصابع متباعدة. ويجب الانتباه.

0. لا يوجد رجفان.
1. ليس ملحوظاً، ولكن يمكن الإحساس برأس الإصبع إلى رأس الإصبع.
2. معتدل، وأذرع المريض ممتدة.
3. شديد حتى عندما لا تكون أذرع المريض ممدودة.

اضطرابات في حس السمع: اسأل " هل أنت مدرك للأصوات من حولك؟ هل يوجد خشونة فيها؟ هل تخيفك؟ هل تسمع أي شيء يزعجك؟ هل تسمع أصواتاً ليست موجودة؟" كذلك تجب المراقبة.

0. لا يوجد.
1. خشونة أو قابلية للخوف بشكل خفيف جداً.

2. خشونة أو قابلية للخوف بشكل خفيف.
3. خشونة أو قابلية للخوف بشكل متوسط.
4. هلوسات شديدة بشكل معتدل.
5. هلوسات شديدة.
6. هلوسات شديدة جداً.
7. هلوسات مستمرة.

التعرّق النوبي: المراقبة.

0. لم يُرَ تعرّق.
1. تعرّق بالكاد ملحوظ، وراحتي اليد رطبتان.
2. نقط من التعرّق على الجبهة.
3. تعرّق مشبع.

اضطرابات بصرية: اسأل" هل يبدو الضوء لك ساطعاً جداً؟ هل تختلف الألوان؟ هل تشعر بألم في العينين؟ هل ترى شيئاً يزعجك؟ هل ترى أشياءاً وأنت تعرف أنها غير موجودة؟" والمراقبة.

0. لا يوجد.
1. حساسية خفيفة جداً.
2. حساسية خفيفة.
3. حساسية متوسطة.
4. هلوسات شديدة بشكل معتدل.
5. هلوسات شديدة.
6. هلوسات شديدة جداً.
7. هلوسات مستمرة.

القلق: اسأل "هل تشعر بالعصبية؟" والمراقبة.

0. لا يوجد قلق، المريض مرتاح.
1. قلق خفيف
2. قلق بشكل متوسط، أو حذر، وهكذا يمكن الاستدلال على القلق.
3. مكافئ لحالة الهلع التامة التي تُرى في حالة الهذيان الشديدة أو الارتكاسات الانفصامية الحادة.

الصداع، ثقل في الرأس: اسأل" هل تشعر باختلاف في الوضع في رأسك؟ هل تشعر وكأن عصبة تضغط على رأسك؟" لا تقيّم للدوار وخفة الرأس، فيما عدا ذلك قيّم الشدة.

0. لا يوجد.
1. خفيف جداً.
2. خفيف.
3. متوسط.
4. شديد بشكل معتدل.
5. شديد.
6. شديد جداً.
7. شديد لأقصى حد.

الهياج: المراقبة.

0. نشاط طبيعي.
1. بشكل خفيف فوق النشاط الطبيعي.
2. تململ وعدم ارتياح بشكل معتدل.
3. يقوم بإجراء خطوات للأمام والخلف خلال معظم فترة المقابلة، أو يضرب يده أو قدمه بشكل ثابت.

التوجه وتغيم الإحساس: اسأل" ما اليوم؟ أين أنت؟ من أنا؟"

0. متوجه ويمكنه إضافة معلومات متسلسلة.
1. لا يمكنه إضافة معلومات متسلسلة أو أن المريض غير متأكد بشأن التاريخ.
2. غير متوجه للتاريخ لأقل من يومين على التقويم.
3. غير متوجه للتاريخ لأكثر من يومين على التقويم.
4. غير متوجه للمكان أو الشخص.
5.

النتائج

- أقل أو تساوي 10 (لا يوجد حاجة لأدوية إضافية)
- أقل أو تساوي 15- انسحاب معتدل
- أكثر من 15 – انسحاب شديد

نتيجة CIWA-Ar:.....

أحرف الأولية للمقيّم:

أعلى نتيجة ممكنة: 67

الشكل 4.1: المقياس المُراجع لتقييم الانسحاب الكحولي من قبل المعهد السريري، لا يخضع CIWA-Ar لأي حقوق فكرية ويمكن نسخه بكل حرية.

الجدول 4.2: المقياس القصير لتقييم الانسحاب الكحولي(SAWS)

	لا يوجد (0)	خفيف (1)	معتدل (2)	شديد(3)
القلق				
اضطراب النوم				
مشاكل الذاكرة				
الغثيان				
قلة الراحة				
الرجفان				
التشوش				
التعرّق				
البؤس				
خفقان قلبي				

الجدول 4.3: تداخلات العلاج من الانسحاب الكحولي- الانسحاب

الشدة	**العناية الداعمة\ العلاج**	**العلاج الدوائي لعكس التأقلم العصبي**	**إعطاء الثيامين**	**مكان العلاج**
خفيف CIWA-Ar أقل أو تساوي من 10	مستوى رعاية صحية معتدلة إلى شديدة، أو حتى صغيرة إذا طُلبت أي رعاية صحية.	لا يُطلب أو معالجة قليلة. فقط الوصفات البسيطة.	من المحتمل أن يُطلب العلاج الفموي إذا كان المريض يتغذى بشكل جيد.	المنزل
معتدل CIWA-Ar أقل أو تساوي 15	مستوى دعم صحي معتدل إلى شديد، رعاية طبية قليلة مطلوبة.	لا يُطلب أو معالجة قليلة. معالجة عرضية فقط.	يجب تقديم بابرينكس عضلي إذا لم يكن المريض يتغذى بشكل جيد وبعدها يُتبع بعلاج داعم فموي.	المنزل أو فريق في المجتمع

شديد CIWA-Ar أكثر من 15	علاج داعم صحي عالي الدرجة مع مراقبة طبية	معالجة تعويضية وعرضية (كلورديازيبوكسيد) غالباً مطلوبة.	يجب تقديم بابرينكس عضلي وبعدها يُتبع بعلاج داعم فموي.	فريق من المجتمع أو المشفى
CIWA-Ar أكثر من 10 مشاكل طبية مرافقة مع استخدام الكحول	رعاية طبية داعمة عالية المستوى مع رعاية طبية تخصصية	علاج عرضي وتعويضي عادةً يُطلب	يجب تقديم بابرينكس عضلي وبعدها يُتبع بعلاج داعم فموي.	المشفى

البنزوديازيبينات هي الدواء النوعي لعلاج الانسحاب الكحولي. تظهر تحمل متصالب مع الكحول ولديها خصائص مضادة للاختلاج. يُدعم الاستخدام بتوصيات NICE، تجربة منظمة ومراجعة من كوكرين، وتوصيات BAP. الثيامين الفموي (فيتامين B1)، فيتامين آخر يجب أن يعوّض، وهو علاج مساعد آخر للوقاية من أو للعلاج متلازمة فيرنكه-كورساكوف والحالات العصبية النفسية المرتبطة بالفيتامين الأخرى.

في المملكة المتحدة؛ كلورديازيبوكسيد: هو بنزوديازيبين يسنخدم لمعظم المرضى الذين يعتبرون منخفضي الخطورة لتكوين اعتماد في معظم المراكز. تستخدم بعض المراكز الديازيبام. يجب استخدام بنزوديازيبين قصير الأمد مثل الأوكسازيبام أو اللورازيبام في الأفراد المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية.

يوجد ثلاث أنظمة للانسحاب المعزز: تقليل الجرعة بشكل ثابت (الأشيع في سياق العلاج غير التخصصي)، تقليل مختلف الجرعة (ينتج عنه تخفيف في كمية البنزوديازبين المستخدمة ولكن يستخدم فقط في سياق وجود طاقم طبي متخصص في تدبير الانسحاب الكحولي). وأخيراً الرائد في المقدمة (يستخدم بشكل أقل شيوعاً، ويحتفظ به لحالات الانسحاب الكحولي الشديدة). يجب ألا يتم البدء بأنظمة علاج الانسحاب المساعد إذا كان BAC (مستوى الكحول في الدم) مرتفعاً أو ما زال يرتفع. يجب مراقبة المريض لملاحظة التهدئة المفرطة أو تثبيط التنفس.

النظام ذو الجرعة الثابتة

يمكن استخدام النظام ذو الجرعة الثابتة في المجتمع أو المريض الذي لا يعالج عن أخصائي أو في للسكان بشكل عام عند المريض الذي لا يعاني من اختلاطات. يجب أن يتم البدء بجرعة بنزوديازيبينات يتم اختيارها حسب شدة الاعتماد الكحولي حسب القصة السريرية، عدد الوحدات التي يتم شربها في اليوم ونتيجة SADQ. وتحديداً للكلورديازوبوكسيد، يوجد قاعدة عامة هي أن الجرعة يتم تقديرها بالاعتماد على الاستهلاك الكحولي الحالي. على سبيل المثال؛ إذا كان الاستهلاك يساوي 20 وحدة باليوم، يجب أن تكون جرعة البدء 20 ملغ لأربع مرات يومياً. ويتم تقليل الجرعة إلى الصفر بعد 5-10 أيام. يجب أن يتم مراقبة أعراض الانسحاب من الكحول باستخدام أداة موثّقة مثل CIWA-Ar أو SAWS.

عادة يتطلب **الاعتماد الكحولي الخفيف** جرعات صغيرة جداً من الكلورديازوبوكسيد أو يمكن تدبيره من دون استخدام أدوية.

أما بالنسبة **للاعتماد الكحولي المتوسط** يجب أن يكون النظام النموذجي من 10-20 ملغ من الكلورديازوبوكسيد لأربع مرات يومياً، تُقلل تدريجياً على مدار 5-7 أيام. لاحظ أن العلاج على مدار 5-7 أيام كافٍ ونادراً ما يطلب علاجاً آخر أو يكون نافعاً. يُنصح بمراقبة الانسحاب وBAC قبل توفير الأدوية لليوم. يمكن أن يعني ذلك أن الانسحاب الكحولي المساعدة بالعلاج الدوائي للمجتمع يجب أن يبدأ في يوم الاثنين ويدوم لمدة 5 أيام.

الجدول 4.4: الاعتماد الكحولي المعتدل: مثال على العلاج بالكلورديازيبوكسيد من خلال النظام ذو الجرعة الثابتة.

الجرعة اليومية الكلية(ملغ)		
80	20 ملغ أربع مرات يومياً	اليوم الأول
60	15 ملغ أربع مرات يومياً	اليوم الثاني
40	10 ملغ أربع مرات يومياً	اليوم الثالث
20	5 ملغ أربع مرات يومياً	اليوم الرابع
10	5 ملغ مرتين يومياً	اليوم الخامس

الاعتماد الكحولي الشديد: عادةً يتطلب العلاج ضمن المشفى للانسحاب المعزز بسبب الخطر المهم للاختلاطات المهددة للحياة. عموماً، يوجد بعض الحالات التي يُطلب فيها نهج واقعي. في مثل هذه الحالات يجب أن يكون القرار المتخذ بإخضاع المريض لانسحاب معزز من قبل الطبيب وموضّح بشكل جيد إلى المريض والمعتني به. يُنصح بالمراقبة المكثّفة خلال أوّل يومين إلى ثلاثة أيام. وهذا ما يتطلب ترتيبات خاصة خلال عطلة نهاية الأسبوع.

يجب ألّا يتم وصف الأدوية إذا كان المريض متسمماً. في مثل هذه الظروف، يجب أن يتم النظر لأقرب فرصة عندما لا يكون المريض متسمماً. من الممكن أن تُقلل جرعة البنزوديازيبين على مدار فترة 7-10 أيام في هذه المجموعة (تحديداً بشكل أطول إذا كان الاعتماد شديداً أو يوجد قصة من المضاعفات خلال إزالة السمية بشكل سابق)

النظام المعتمد على إحداث الأعراض

يجب الاحتفاظ بهذا النظام لتقديم الانسحاب المعزز في المرضى داخل المشفى بشكل تخصصي أو في سياق سكاني. تُطلب المراقبة المستمرة؛ للنبض، الضغط الشرياني، درجة الحرارة، ومستوى الوعي. يُعطى الدواء فقط عندما تكون أعراض الانسحاب مؤكدة عبر نظام CIWA-Ar، أو SAWS أو مقياس مؤكد بديل. يستخدم النظام المعتمد على إحداث الأعراض في المرضى بدون تاريخ لحدوث الاختلاطات. يتضمن النظام المعتمد على إحداث الأعراض النموذجي الكلورديازيبوكسيد 20-30 ملغ حسب الحاجة. ولاحظ أن الجرعة الكلية المعطاة كل يوم؛ يتوقع أن تخفض من اليوم الثاني فصاعداً. من الشائع أن هضا النظام يستمر خلال 24-48 ساعة قبل التحوّل إلى جدول فرديّ ذو جرعة ثابتة. عادةً (خاصة في حالة الهذيان الارتعاشي)، يمكن أن يحتاج النظام المرن أن يتم إطالته إلى ما وراء الساعات 24 الأولى.

الجدول 4.5: الاعتماد الكحولي الشديد: مثال على النظام مثبت الجرعة باستخدام الكلورديازيبوكسيد

		الجرعة الكلية اليومية (ملغ)
اليوم الأول (أول 24 ساعة)	40 ملغ لأربع مرات + 40 ملغ عند الحاجة	200
اليوم الثاني	40 ملغ أربع مرات	160
اليوم الثالث	30 ملغ أربع مرات	120
اليوم الرابع	25 ملغ أربع مرات	100
اليوم الخامس	20 ملغ أربع مرات	80
اليوم السادس	15 ملغ أربع مرات	60
اليوم السابع	10 ملغ أربع مرات	40
اليوم الثامن	10 ملغ ثلاث مرات	30
اليوم التاسع	5 ملغ مرتين يومياً	20
اليوم العاشر	10 ملغ في الليل	10

مثال على النظام المعتمد على إحداث الأعراض باستخدام الكلورديازيبوكسيد
اليوم 1-5: 20-30 ملغ من الكلورديازيبوكسيد كلما دعت الحاجة إلى ذلك حتى كل ساعة؛ بالاعتماد على الأعراض.

اعتلال الدماغ لفيرنكه

اعتلال الدماغ لفيرنكه هو حالة نفسية عصبية حادة تُسبب بنقص الثيامين. في الاعتماد الكحولي، نقص الثيامين ثانوي لكلٍ من نقص الوارد الغذائي ونقص الامتصاص.
ما يلي هم عوامل الخطورة لحدوث اعتلال الدماغ لفيرنكه في حالة الاعتماد الكحولي:

- الانسحاب الحاد
- سوء التغذية
- مرض كبدي غير معاوض
- الحضور في قسم الإسعاف
- القبول بالمشفى بسبب مرض مرافق
- التشرد

القدوم

تتكون الثلاثية الكلاسيكية من الشلل العيني، الرنح، التشوش؛ نادراً ما تأتي هذه الثلاثية في حالة اعتلال الدماغ لفيرنكه، والمتلازمة أكثر شيوعاً مما لُحظت. ولذلك يجب افتراض تشخيص اعتلال الدماغ لفيرنكه عند أي مريض يخضع لإزالة السمية ويعاني مما يلي:

- الرنح
- انخفاض حرارة الجسم
- هبوط الضغط
- التشوش
- الشلل العيني\ الرأرأة
- اضطراب الذاكرة
- فقدان الوعي\ سبات

أي قصة سوء تغذية، فقدان وزن حديث، إقياء، أو إسهال، أو اعتلال عصبي محيطي يجب أن تتخذ بعين الاعتبار.

الثيامين الوقائي

يجب أن يُقدّم الثيامين بشكل كافٍ للأشخاص الذين يشربون الكحول ومعرضون لخطورة منخفضة أو لديهم مضاعفات نفسية عصبية؛ جرعة كحد أدنى 300 ملغ يومياً مع فترات الانسحاب الكحولي المعزز والتناول الكحولي المستمر.

تحذير: بما أن الثيامين مطلوب لاستهلاك الغلوكوز، فإن تحميل الغلوكوز في مريض معرض لنقص الثيامين يمكن أن يحرّض أعراض اعتلال الدماغ لفيرنكه.

معقد فيتامين B عبر الوريد (يُسمى في المملكة المتحدة بابرينكس) يجب أن يُعطى قبل الغلوكوز لكل المرضى الذين يأتون بشكاية تبدل الحالة العقلية

ينصح بإعطاء المرضى المقبولين داخل المشفى الذين يخضعون لإزالة السموم الثيامين عبر الوريد كوقاية، على الرغم من عدم وجود أدلة كافية من التجارب العشوائية المضبوطة بالشواهد (RCTs) فيما يتعلق بأفضل جرعة أو تكرار أو مدة الاستخدام.

تستند الإرشادات إلى "رأي الخبراء" والنصيحة القياسية هي زوج واحد من بابرينكس عبر العضل عالي الفعالية يومياً (يحتوي على ثيامين 250 ملغ / جرعة) لمدة 5 أيام، يُتبع بالثيامين الفموي مع أو بدون معقد فيتامين ب كلما دعت الحاجة (عندما يكون الوارد الغذائي غير كافٍ أو يتم استئناف استهلاك الكحول). يجب أن يتلقى جميع المرضى المقبولين داخل المشفى هذا النظام كحد أدنى مطلق.

تحتوي مستحضرات الثيامين العضلية (IM) على نسبة أقل من تفاعلات التحسس مقارنة بالمستحضرات الوريدية (IV)، بمعدل 1 لكل 5 ملايين زوج من أمبولات بابرينكس - أقل بكثير من العديد من الأدوية المستخدمة بشكل متكرر والتي لا تحمل تحذيراً خاصاً من التحسس. ومع ذلك، فقد أدى هذا الخطر إلى مخاوف بشأن استخدام المستحضرات الوريدية والاستخدام غير المناسب لمستحضرات الثيامين الفموية (التي لا توفر الحماية الكافية). بالنظر إلى المخاطر المرتبطة باعتلال دماغ فيرنكه، فإن نسبة الفائدة إلى المخاطر تفضل بشكل كبير الثيامين بالحقن الوريدي. في حالة استخدام الثيامين بالحقن، يجب أن تكون مرافق علاج الحساسية المفرطة متاحة.

في حالة الاشتباه في اعتلال دماغ فيرنكه، يجب تحويل المريض إلى وحدة طبية يمكن ضمنها إعطاء الثيامين الوريدي. إذا لم يتم علاج هذه الحالة، يتطور اعتلال دماغ فيرنكه إلى متلازمة كورساكوف (ضعف الذاكرة الدائم، والاختلاط، والارتباك، وتغيرات الشخصية).

علاج المرضى المشتبه بإصابتهم باعتلال الدماغ لفيرنكه أو المصابين بشكل مؤكد (العلاج للحالة الحادة في الجناح):

على الأقل زوجين من البابرينكس عالي الكفاءة عبر الوريد (4 أمبولات) ثلاث مرات يومياً لمدة 3-5 أيام؛ يُتبع بزوج واحد من الأمبولات مرة يومياً لمدة 3-5 أيام أو أطول. (حتى لا تُرى أي استجابة)

معالجة الأعراض الجسمية

الشكايات الجسمية شائعة أثناء الانسحاب المعزز. يُوصى بإعطاء الوصفات البسيطة التالية في الجدول 4.6.

الجدول 4.6 علاج الأعراض الجسمية

العرض	العلاج الموصى به
التجفاف	تأكد من مدخول سوائل كافٍ للحفاظ على توازن السوائل والشوارد. يمكن أن يُحرّض التجفاف لانظميات قلبية مهددة للحياة.
الألم	الباراسيتامول (الأسيتامينوفين)
الغثيان والإقياء	الميتوكلوبروميد 10 ملغ أو البروكلوربيرازين 5 ملغ كل 4-6 ساعات
الإسهال	ديفينوكسيلات مع أتروبين (لوموتيل) أو لوبيراميد
الحكة الجلدية	يحدث بشكل وليس فقط في الأفراد بداء كبدي كحولي: استخدم مضادات الهيستامين الفموية

منع الانتكاس

لا تستخدم البنزوديازيبينات بشكل مستمر بعد علاج متلازمة انسحاب الكحول الحادة. يتم ترخيص أكامبروسات وديسلفرام تحت الإشراف لعلاج الاعتماد على الكحول في المملكة المتحدة ويمكن تقديمها بالاشتراك مع العلاج النفسي والاجتماعي. يجب أن يبدأ العلاج من قبل أخصائي. بعد 12 أسبوعاً، من الممكن أن يكون تحويل المريض إلى الطبيب العام مناسباً، على الرغم من أن الرعاية المتخصصة قد تستمر (الرعاية المشتركة). يوصى أيضا باستخدام النالتريكسون كعامل مساعد في علاج الاعتماد الكحولي المعتدل والشديد. نظراً لعدم وجود تصريح تسويق لعلاج إدمان الكحول في المملكة المتحدة، يجب طلب الموافقة المستنيرة وتوثيقها قبل بدء العلاج.

أكامبروسيت

هو نظير توراين اصطناعي يعمل كمضاد وظيفي ل الغلوتاميني N-methyl-d-aspartate ويزيد أيضا من وظيفة حمض γ-aminobutyric (GABA)-ergic. تم حساب العدد اللازم لعلاج (NNT) للحفاظ على الامتناع عن الشرب على أنه 9-11. يكون تأثير العلاج أكثر وضوحا خلال 6 أشهر مع انخفاض نسبة الخطر (مقارنة بالدواء الوهمي) للعودة إلى الشرب إلى 0.83، على الرغم من أن التأثير قد ثبت أنه كبير لمدة تصل إلى 12 شهراً.
يجب أن يبدأ أكامبروسيت في أقرب وقت ممكن بعد تحقيق الامتناع عن الشرب (توصي إرشادات إجماعBAP بدء أكامبروسيت "أثناء إزالة السمية" بسبب تأثيره الوقائي العصبي المحتمل). توصي NICE بضرورة استمرار أكامبروسيت لمدة تصل إلى 6 أشهر مع إشراف منتظم (شهري). توصي SPC بأن يتم إعطاؤه لمدة 1 سنة.
أكامبروسيت جيد التحمل نسبياً. تشمل الآثار الجانبية الإسهال وآلام البطن والغثيان والقيء والحكة. يمنع استخدامه في حالات القصور الكلوي أو الكبدي الشديد، وبالتالي يجب إجراء اختبارات وظائف الكبد والكلى الأساسية قبل بدء العلاج. يجب تجنب أكامبروسيت في الأفراد الحوامل أو المرضعات.

أكامبروسيت: توجيهات NICE السريرية 115 لعام 2011:

يجب تقديم أكامبروسيت للوقاية من العودة للشرب في شاربي الكحول والذين لديهم حالة اعتماد متوسطة إلى شديدة، جنباً إلى جنب مع العلاج النفسي والاجتماعي. يجب أن يشرع بإعطائه لمدة تصل إلى 6 أشهر، أو أكثر لأولئك الذين يرون فائدة ويرغبون في الاستمرار في تناولها. الجرعة هي 1998 ملغ يوميا (666 ملغ ثلاث مرات في اليوم) للأفراد الذين تزيد أوزانهم عن 60 كغ. بالنسبة لأولئك الذين تقل أوزانهم عن 60 كغ، تكون الجرعة 1332 مجم يومياً. يجب إيقاف العلاج لدى أولئك الذين يستمرون في الشرب لمدة 4-6 أسابيع بعد بدء الدواء.

النالتريكسون

يمنعُ الحصارُ الأفيوني زيادة نشاط الدوبامين بعد استهلاك الكحول، وبالتالي يقلل من آثاره المجزية. النالتريكسون، وهو مضاد لمستقبلات المواد الأفيونية غير الانتقائية، يقلل بشكل كبير من الانتكاس إلى الإفراط في شرب الكحول.
على الرغم من أن التجارب المبكرة استخدمت جرعة 50 ملغ / يوم، فقد استخدمت الدراسات الأمريكية الحديثة 100 ملغ / يوم. في المملكة المتحدة، الجرعة المعتادة هي 50 ملغ / يوم مع جرعة تجريبية من 25 ملغ لمدة يومين للتحقق من الآثار الجانبية.
النالتريكسون جيد التحمل ولكن تشمل الآثار الجانبية الغثيان (خاصة في المراحل المبكرة من العلاج) والصداع وآلام البطن وانخفاض الشهية والتعب. يجب إجراء تقييم طبي شامل قبل البدء بالنالتريكسون، جنباً إلى جنب مع اختبارات وظائف الكلى الأساسية وLFTs (اختبارات الوظائف الكبدية). يمكن البدء بالنالتريكسون عندما لا يزال المرضى يشربون أو أثناء الانسحاب المعزز. لا يوجد دليل واضح على المدة المثلى للعلاج ولكن يبدو أن 6 أشهر فترةٌ مناسبة مع المتابعة، بما في ذلك مراقبة وظائف الكبد.
لا ينبغي إعطاء المرضى الذين يتناولون النالتريكسون أدوية شادّة أفيونية للتسكين: يجب استخدام المسكنات غير الأفيونية بدلا من ذلك. في حالة ضرورة التسكين باستخدام المواد الأفيونية، يمكن البدء بها بعد 48-72 ساعة من توقف النالتريكسون. تم وصف السمية الكبدية بجرعات عالية من النالتريكسون، لذلك يجب تجنب الاستخدام في القصور الكبدي الحاد.
النالتريكسون: توجيهات NICE السريرية 115 لعام 2011:
يجب تقديم النالتريكسون [50 ملغ / يوم] للوقاية من الانتكاس لدى من يشربون بشكل معتدل إلى شديد، جنباً إلى جنب مع العلاج النفسي والاجتماعي. يجب أن يشرع لمدة تصل إلى 6 أشهر، أو أكثر لأولئك الذين يجدون فائدة ويرغبون في الاستمرار في أخذه. يجب إيقاف العلاج لدى أولئك الذين يستمرون في الشرب لمدة 4-6 أسابيع بعد بدء الدواء أو في أولئك الذين يشعرون بتوعك أثناء تناوله.
تم تطوير النالتريكسون عن طريق الحقن طويل المفعول لتحسين الامتثال. الآثار الجانبية مماثلة لتلك التي تظهر مع التحضير عن طريق الفم. وخلص المعهد NICE إلى أن الأدلة الأولية كانت مشجعة ولكنها ليست كافية لدعم الاستخدام الروتيني.
نالميفين
نالميفين هو أيضا مضاد للمواد الأفيونية، موصى به من قبل NICE كخيار لتقليل استهلاك الكحول، للأشخاص الذين يعانون من إدمان الكحول. وقد ثبت في أحد التحليلات البعدية غير المباشرة أنه متفوق على النالتريكسون في الحد من الإفراط في شرب الكحول. ومع ذلك، لا يزال استخدام النالميفين مثيراً للجدل، حيث اقترح تحليل بعدي آخر أن النالميفين كان له فعالية محدودة فقط في الحد من استهلاك الكحول وأن قيمته في علاج إدمان الكحول والوقاية من الانتكاس لم يتم تأكيدها بالكامل.

ديسولفيرام (مضاد الإدمان)

يثبط الديسلفرام إنزيم نازع هدروجين الألدهيد، وهكذا بمنع الاستقلاب الكامل للكحول في الكبد. يؤدي ذلك إلى تجمع المنتج الوسيط الأسيت ألدهيد، والذي يسبب التفاعل ديسلفرام-كحول.

التفاعل الخفيف بين الكحول والديسلفرام:

- احمرار وجهي
- تعرّق
- غثيان
- فرط تهوية
- زلة تنفسية
- تسرّع قلب
- هبوط ضغط

مضادات الاستطباب:

- تناول كحول خلال الساعات 24 الماضية
- قصور قلبي
- أمراض الشرايين التاجية
- ارتفاع الضغط الشرياني
- أمراض وعائية دماغية
- حمل
- إرضاع
- مرض كبدي
- اعتلال عصبي محيطي
- مرض عقلي شديد

التفاعل الشديد بين الكحول والديسلفرام

- قصور قلبي حاد
- احتشاء عضلة قلبية
- لا نظميات
- بطء القلب
- تثبيط تنفسي
- هبوط ضغط شديد

إذاً يُتواسط التأثير العلاجي للديسلفرام من خلال عدم توافقه مع الكحول، فيؤدي إلى النفور من الكحول. تحسن المعالجة الدوائية بالإشراف من المطاوعة وتساهم في زيادة الفعالية.

تعتمد شدة تفاعل التحمّل على الجرعة، وكذلك مع كمية الكحول المستهلكة وجرعة الديسلفرام. مع ذلك، يُعتقد أن التأثير العلاجي يُتواسط من خلال التوقع العقلي لتفاعل النفور من الكحول أكثر من النشاط الدوائي بحدّ ذاته. يزداد انتشار الموت المفاجئ بجرعات أعلى من 1000 ملغ، وبأخذ ذلك بعين الاعتبار فإن وصف جرعات أعلى من الديسلفرام يكون بحذر.

الجرعات هي 800 ملغ للجرعة الأولى، وتنخفض إلى 100-200 ملغ يوميا للصيانة. في إدمان الكحول والكوكايين المرضي المشترك، تم إعطاء جرعات من 500 ملغ يوميا. رائحة الفم الكريهة هي أحد الآثار الجانبية الشائعة. إذا كان هناك ظهور مفاجئ لليرقان (المضاعفات النادرة للسمية الكبدية)، يجب على المريض إيقاف الدواء والتماس العناية الطبية العاجلة.

تُعطى الجرعات كالتالي: 800 ملغ للجرعة الأولى، وتنخفض إلى 100-200 ملغ يوميا للصيانة. في إدمان الكحول والكوكايين المرضي المشترك، يتم إعطاء جرعات من 500 ملغ يومياً. رائحة الفم الكريهة هي أحد الآثار الجانبية الشائعة. إذا وُجد يرقان بشكل مفاجئ (المضاعفات النادرة للسمية الكبدية)، يجب على المريض إيقاف الدواء وطلب الرعاية الطبية العاجلة.

لدليل على ديسلفرام أضعف من أكامبروسيت ونالتريكسون. في المملكة المتحدة، يوصي NICE باستخدامه "كخيار ثانٍ للاعتماد الكحولي المعتدل إلى الشديد للمرضى غير المناسبين للأكامبروسيت أو النالتريكسون أو لديهم تفضيل محدد للديسلفرام والذين يريدون الامتناع عن الكحول.

الديسلفرام: توصيات NICE السريرية 115، 2011:

يجب النظر في ديسلفرام مع التدخل النفسي للمرضى الذين يرغبون في تحقيق الامتناع عن شرب الكحول، ولكن الذين

لا يناسبهم أكامبروسيت أو النالتريكسون. يجب أن يتم البدء بإعطاء العلاج بعد 24 ساعة على الأقل من آخر مشروب ويجب أن يشرف عليه أحد أفراد الأسرة أو مقدم الرعاية. يوصى بالمراقبة كل أسبوعين لأول شهرين، ثم شهرياً لمدة 4 أشهر. يجب أن تستمر المراقبة الطبية على فترات 6 أشهر بعد الأشهر الستة الأولى. يجب على المرضى عدم تناول أي كحول أثناء تناول ديسلفرام.

باكلوفين

باكلوفين هو ناهض GABA-B، وهو غير مرخص للاستعمال في إدمان الكحول ولكن مع ذلك، يستخدمه بعض الأطباء. فشل تحليل بعدي حديث في العثور على آثار إيجابية للباكلوفين ولم يدعم استخدامه كخط أول لعلاج اضطرابات تعاطي الكحول. ارتبط باكلوفين بمعدلات أعلى من الآثار الجانبية، بما في ذلك الاكتئاب والدوار والنعاس والتنميل وصلابة العضلات.

الأدوية المضادة للاختلاجات

لا توجد حالياً أدلة كافية لدعم الاستخدام السريري للأدوية المضادة للنوبات في علاج الاعتماد الكحولي، على الرغم من العثور على ارتباط كبير لعدد أقل من المشروبات في كل يوم يشرب فيه المريض وانخفاض متوسط الشرب الثقيل مقارنة بالدواء الغفل. تم إجراء معظم الأبحاث على توبيراميت. وتم إجراء عدد أقل من الدراسات على جابابنتين فالبروات وليفيتيراسيتام.

الحمل وتعاطي الكحول

تشير الدلائل إلى أن استهلاك الكحول أثناء الحمل قد يسبب ضرراً للجنين. تنصح وزارة الصحة النساء بعدم شرب أي كحول على الإطلاق أثناء الحمل. يمكن أن يؤدي شرب حتى 1-2 وحدة / يوم أثناء الحمل إلى زيادة خطر إنجاب طفل خديج أو انخفاض الوزن عند الولادة أو صغير بالنسبة للسن الحملي. تم تغيير إرشادات NICE في كانون الأول 2018 للإشارة إلى إرشادات CMO.

بالنسبة للنساء الحوامل المعتمدات على الكحول اللائي يعانين من أعراض الانسحاب، تجب التغطية بالأدوية لإزالة السمية، ويُفضل قبولهن في المشفى. يجب تقييم توقيت إزالة السمية فيما يتعلق بثلث الحمل من ناحية المخاطر مقابل الاستهلاك المستمر للكحول والمخاطر التي يتعرض لها الجنين. وقد اقترح أن الكلورديازيبوكسيد من غير المرجح أن يشكل خطراً كبيراً. ومع ذلك، فقد لوحظت تشوهات تعتمد على الجرعة. تقدم خدمة معلومات التشوهات في المملكة المتحدة المشورة الوطنية لأخصائيي الرعاية الصحية وتود متابعة حالات الحمل التي تتطلب إزالة السمية. يجب دائماً طلب المشورة المتخصصة (انظر أيضا قسم "الحمل" في الفصل 7). لم يتم تقييم أي دواء للوقاية من النكس أثناء الحمل.

الأطفال والمراهقون

يجب تقييم الأطفال والشباب (10-17 سنة) على النحو المبين في المبدأ التوجيهي السريري NICE 115، 2011. من المرجح أن يكون عدد الشباب الذين يعتمدون على العلاج الدوائي ويحتاجونه صغيراً، ولكن بالنسبة لأولئك الذين يعتمدون عليه، يجب أن يوجد عتبة أقل للدخول إلى المستشفى. قد نحتاج إلى تعديل جرعات الكلورديازيبوكسيد في الانسحاب المعزز، لكن المبادئ العامة لإدارة الانسحاب هي نفسها بالنسبة للبالغين. يجب أن يخضع جميع الشباب لفحص صحي كامل والذي يتم إجراؤه بشكل روتيني للسماح بتحديد المشاكل الصحية البدنية والعقلية. تتطور قاعدة البينات الخاصة بالأكامبروسيت والنالتريكسون وديسلفرام لدى الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 16 و19 عاماً، ولكن أفضل دعم للنالتريكسون في هذه الفئة العمرية.

البالغون الكبار

يجب أن يوجد عتبة أقل للانسحاب الكحولي المعزز عند المرضى المقبولين ضمن المشفى للمرضى المتقدمين بالسن بينما تظل البنزوديازيبينات هي العلاج النوعي، فقد تحتاج إلى وصفها بجرعات أقل وفي بعض الحالات قد يفضل استخدام أدوية ذات المفعول القصير الأمد. يجب أن يخضع جميع كبار السن الذين يعانون من اضطرابات تعاطي الكحول لفحوصات صحية روتينية كاملة لتحديد المشاكل الصحية البدنية والعقلية. أدلة العلاج الدوائي لاضطرابات تعاطي الكحول لدى كبار السن محدودة.

اضطرابات تعاطي الكحول والمخدرات المتزامنة

عندما تكون اضطرابات تعاطي الكحول والمخدرات مرضية بشكل مشترك، عالج كلتا الحالتين بشكل فاعل.

الاعتماد على الكحول والبنزوديازيبين المتزامن

من الأفضل تدبير هذه الحالة باستخدام بنزوديازيبين واحد، إما كلورديازيبوكسيد أو ديازيبام. يجب أن نتنبه بجرعة البدء لمتطلبات الانسحاب الكحولي المعزز والجرعة المكافئة اليومية النموذجية للبنزوديازيبين ذي الصلة. يجب أن يستمر التدبير لمدة 2-3 أسابيع، وربما لفترة أطول ضمن المشفى.

الاعتماد المستمر على الكحول وتعاطي الكوكايين

في حالة الإدمان المرضي المشترك للكوكايين/الكحول، أدى النالتريكسون 150 ملغ/يوم إلى انخفاض تعاطي الكوكايين والكحول لدى الرجال ولكن ليس عند النساء.

الاعتماد على الكحول والمواد الأفيونية المتزامن

يجب معالجة كلتا الحالتين، وإيلاء الاهتمام لزيادة وفيات الأفراد الذين ينسحبون من كلا العقارين.

الاعتماد الكحولي والنيكوتيني المتزامن

يجب تشجيع الأفراد على ترك التدخين. يجب الإحالة إلى إيقاف التدخين بالاعتماد على الرعاية الأوليّة والظروف الأخرى. في إعداد الأفراد المقبولين في المشفى، قدّم لصقات النيكوتين\بخاخات خلال الانسحاب الكحولي المعزز. دائماً حفّز استخدام النرجيلة الإلكترونية كبديل آمن لتدخين التبغ.

الأمراض العقلية المرافقة

يعاني الأشخاص المصابون باضطرابات تعاطي الكحول غالباً من اضطرابات الصحة العقلية الأخرى، وخاصة القلق والاكتئاب. وصفتها هيئة الصحة العامة في إنجلترا بأنها "القاعدة وليس الاستثناء" وتشجع على اتباع نهج تعاوني وفعال ومرن بين خدمات الخطوط الأمامية، مشيرة إلى أنها "وظيفة الجميع" وأنه "لا يوجد باب خاطئ".

لا ينبغي أبداً أن تكون اضطرابات تعاطي المواد المحدثة للإدمان بما في ذلك إساءة استخدام الكحول سبباً لاستبعاد المريض من:

- خدمات الطب النفسي للأزمات
- خدمات المزاج / القلق / الشخصية بعد الانتهاء من إزالة السميّة.

ALGRAWANY

الاكتئاب

تحدث أعراض الاكتئاب والقلق بشكل شائع خلال الانسحاب الكحولي، ولكن عادةً تختفي خلال الأسبوع الثالث أو الرابع من التوقف عن شرب الكحول. يقترح التحليل البعدي أن مضادات الاكتئاب بأدوية ممزوجة (إيميبيرامين أو التريميبيرامين ثلاثيي الحلقة) تؤدي دوراً أفضل من مثبطات إعادة قبط السيروتونين الإنتقائية (SSRIs؛ الفلوكسيتين أو السيرترالين) في تخفيف الأعراض الاكتئابية في الأفراد بسوء استخدام الكحول، ولكن فعالية مضادات الاكتئاب متواضعة. تُرى الفعالية الكبرى لمضادات الاكتئاب إذا وُضع تشخيص الاكتئاب بعد على الأقل أسبوع من الامتناع عن شرب الكحول، هكذا يتم استبعاد الأفراد الذين يعانون من تلك الأعراض الفعالة من الانسحاب الكحولي. يوجد دليل قوي للاكتئاب المستقل بحد ذاته بدلاً من كون الاكتئاب محرض بالمادة. تُغطى تأثيرات العلاج بتأثيرات الدواء الغفل الكبيرة، والتي تخفي التحسن الذي يُعزى إلى الدواء، ويوجد حاجة لدراسات عشوائية مضبوطة بالدواء الغفل. رغم وجود الأدلة لثلاثيات الحلقة، لا يُوصى باستخدامها سريرياً بسبب سميتها القلبية والسمية بالجرعة المفرطة.

يجب أن تؤخذ الأدوية التي تمنع النكس بعين الاعتبار بالترافق مع مضادات الاكتئاب. أظهرت دراسة بيتيناتي وآخرون أن الجمع بين السيرترلين (200 ملغ باليوم) مع النالتريكسون (100 ملغ باليوم) لديه نتائج مثلى؛ تحسّن نتائج الشرب والمزاج– مقارنةً بالدواء الغفل ومقارنةً بكل دواءٍ لوحده. على النقيض؛ لم يظهر السيتالوبرام أي فائدة عندما أُضيف إلى النالتريكسون.

اقترح التحليل الثانوي لتجربة الأكامبروسات والنالتريكسون:

- الأكامبروسات لديه فعالية غير مباشرة مفيدة متواضعة على الاكتئاب من خلال زيادة الانقطاع عن الكحول
- في مرضى الاعتماد الكحولي المكتئبين، الجمع بين النالتريكسون ومضاد اكتئاب يمكن أن يكون أفضل من كل دواء لوحده، ولكن النتائج غير ثابتة.

الاضطراب العاطفي ثنائي القطب

يميل مرضى ثنائي القطب إلى استخدام الكحول لتقليل أعراض القلق. عندما يكون هناك إمراضية مشتركة، من المهم علاج المراحل المختلفة على النحو الموصى به في التوصيات التوجيهية للاضطراب ثنائي القطب. قد يكون من المفيد إضافة فالبروات الصوديوم إلى الليثيوم حيث أظهرت تجربتان أن الجمع كان مرتبطاً بنتائج شرب أفضل من الليثيوم وحده. ومع ذلك، فإن الجمع لم يمنح أي فائدة إضافية من الليثيوم وحده في تحسين الحالة المزاجية (انظر إجماع BAP 2012). لاحظ أنه في أولئك الذين يستمرون في الشرب، قد يؤدي اختلال توازن الشوارد إلى تعجيل سمية الليثيوم. من الأفضل تجنب الليثيوم تماماً في شاربي الكحول الشرهين.

يجب تقديم النالتريكسون، في المقام الأول، لمساعدة مرضى ثنائي القطب على تقليل استهلاكهم للكحول. إذا لم يكن النالتريكسون فعالاً، فيجب تقديم أكامبروسيت. في حالة فشل كل من النالتريكسون والأكامبروسيت في تعزيز الامتناع عن الشرب، ينبغي النظر في ديسلفرام، والمخاطر يجب أن تُشرح للمريض.

القلق

يُلاحظ القلق بشكل شائع عند مدمني الكحول خلال إزالة السمية، الانسحاب، والأيام الأولى من الامتناع عن الشرب. يُستخدم الكحول عادةً بشكل نموذجي بشكل ذاتي من قبل الشخص لتدبير اضطرابات القلق، تحديداً الاكتئاب الاجتماعي. عند المرضى المدمنين على الكحول الذين يعانون من القلق؛ يكون من الصعب تحديد امتداد القلق كعرض في اضطراب استخدام الكحول أو أنه مرض مستقل بحد ذاته. الانسحاب المعزز طبياً والامتناع المدعوم لمدة 8 أسابيع مطلوبان قبل إجراء التقييم الكامل. إذا لم يكن الانسحاب الطبي المعزز ممكناً، عندها يجب محاولة علاج القلق بالاعتماد على التوجيهات الخاصة لاضطراب الاكتئاب.

استخدام البنزوديازيبينات محطُ جدلٍ، بسبب زيادة خطر الاعتماد على البنزوديازيبينات والاعتماد عليها. يجب أن تؤخذ البنزوديازيبينات بعين الاعتبار بعد التقييم في الخمة التخصصية للعناية بالإدمان.

يقترح تحليل بعدي واحد أن البيزوبيرون فعالٌ في تقليل أعراض القلق، وليس الاستهلاك الكحولي. أظهرت الدراسات أيضاً أن الباروكسيتين (حتى 60 ملغ في اليوم) كان أفضل من الدواء الغفل في تقليل الاكتئاب الاجتماعي وفي المرضى بإمراضيات مرافقة، وكذلك أيضاً لم يتم تقليل الاستهلاك الكحولي.

إما النالتريكسون أو الديسلفرام، معاً أو كلٍ لوحده، حسّنوا نتائج الشرب مقارنةً مع الدواء الغفل عند مرضى متلازمة الاضطراب ما بعد الصدمة والاعتماد الكحولي. أظهر كل من الأكامبروسات والباكلوفين فائدةً في تخفيف القلق في تحليل ما بعد الحدث لتجارب الاعتماد الكحولي (انظر الإجماع BAP في المراجع). ومن ثم من المهم التأكد أن هؤلاء المرضى قادرون على التوقف التام عن شرب الكحول ويُعطى لهم أدوية مناسبة لمنع النكس. يجب أن يُعالج القلق بالاعتماد على توصيات NICE.

الفصام

يجب تقييم مرضى الفصام الذين يعانون أيضاً من اضطراب تعاطي الكحول والنظر في علاج الوقاية من الانتكاس الخاص بالكحول، إما بالنالتريكسون أو بالأكامبروسيت. يجب تحسين الأدوية المضادة للذهان، ويمكن أخذ الكلوزابين في عين الاعتبار. ومع ذلك، لا توجد أدلة كافية للتوصية باستخدام أي دواء مضاد للذهان على آخر.

المراجع

1. Department of Health and Social Care. UK chief medical officers' guidelines on how to keep health risks from drinking alcohol to a low level. 2016; https://www.gov.uk/government/publications/alcohol-consumption-advice-on-low-risk-drinking.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. Clinical Guidance [CG115]. 2011 (last checked July 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg115.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: prevention. Public health guideline [PH24]. 2010; (last checked July 2019). https://www.nice.org.uk/guidance/ph24.
4. Babor T, et al. AUDIT: the alcohol use disorders identification test guidelines for use in primary care. 2nd edition. 2001; http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf?ua=1.
5. Stockwell T, et al. The severity of alcohol dependence questionnaire: its use, reliability and validity. Br J Addict 1983; 78:145–155.
6. Minozzi S, et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD005064.
7. Amato L, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD008537.
8. Brathen G, et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2005; 12:575–581.
9. Lingford-Hughes AR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. J Psychopharmacol 2012; 26:899–952.
10. NSW Government. Drug and alcohol withdrawal clinical practice guidelines. 2008 https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2008_011.pdf.;
11. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). N Engl J Med 2014; 371:2109–2113.
12. Sullivan JT, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict 1989; 84:1353–1357.
13. Gossop M, et al. A Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS): development and psychometric properties. Addict Biol 2002; 7:37–43.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders: physical complications. Clinical Guidance [CG100] 2010 (last updated April 2017); https://www.nice.org.uk/guidance/cg100.
15. Thomson AD, et al. Time to act on the inadequate management of Wernicke's encephalopathy in the UK. Alcohol Alcohol 2013; 48:4–8.
16. Thomson AD, et al. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 2002; **37**:513-521.
17. Day E, et al. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7:CD004033.
18. Thomson A, et al. Incidence of adverse reactions to parenteral thiamine in the treatment of Wernicke's encephalopathy, and recommendations. Alcohol Alcohol 2019; 54:609–614.
19. BNF Online. British national formulary. 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current.
20. Rösner S, et al. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2010; Cd004332.
21. Donoghue K, et al. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. Addiction 2015; 110:920–930.
22. Rösner S, et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2010; Cd001867.
23. Accord Healthcare Limited. Summary of Product Characteristics. Naltrexone Hydrochloride 50 mg Film-coated Tablets. 2014; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25878.
24. Krupitsky E, et al. Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness. Addiction 2013; 108:1628–1637.
25. Soyka M, et al. Comparing nalmefene and naltrexone in alcohol dependence: are there any differences? Results from an indirect meta-analysis. Pharmacopsychiatry 2016; 49:66–75.
26. Palpacuer C, et al. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and metaanalysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. PLoS Med 2015; 12:e1001924.
27. Mutschler J, et al. Current findings and mechanisms of action of disulfiram in the treatment of alcohol dependence. Pharmacopsychiatry 2016; 49:137–141.
28. Minozzi S, et al. Baclofen for alcohol use disorder. Cochrane Database Syst Rev 2018; 11:Cd012557.
29. Pani PP, et al. Anticonvulsants for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2014; Cd008544.
30. Kranzler HR, et al. A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. Addiction 2019; 114:1547–1555.
31. UK Teratology Information Service (UKTIS). 2020; www.uktis.org.
32. O'Malley SS, et al. Reduction of alcohol drinking in young adults by naltrexone: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety. J Clin Psychiatry 2015; 76:e207–e213.
33. Miranda R, et al. Effects of naltrexone on adolescent alcohol cue reactivity and sensitivity: an initial randomized trial. Addict Biol 2014; 19:941–954.
34. Pettinati HM, et al. Gender differences with high-dose naltrexone in patients with co-occurring cocaine and alcohol dependence. J Subst Abuse Treat 2008; 34:378–390.
35. Public Health England. Better care for people with co-occurring mental health and alcohol/drug use conditions. A guide for commissioners and service providers. 2017; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/625809/Co-occurring_mental_health_and_alcohol_drug_use_conditions.pdf.
36. Agabio R, et al. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2018; 4:Cd008581.
37. Stokes PRA, et al. Pharmacological treatment of mood disorders and comorbid addictions: a systematic review and meta-analysis: traitement pharmacologique des troubles de L'humeur et des Dépendances Comorbides: une Revue Systématique et une Méta Analyse. Can J Psychiatry 2020; 65:749–769.
38. Pettinati HM, et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. Am J Psychiatry 2010; 167:668–675.
39. Adamson SJ, et al. A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression. J Clin Psychopharmacol 2015; 35:143–149.
40. Ipser JC, et al. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1:Cd007505.

قراءة تالية

Cheng HY, et al. Treatment interventions to maintain abstinence from alcohol in primary care: systematic review and network meta-analysis. BMJ:371 ;2020m3934

هذيان انسحاب الكحول – الهذيان الارتعاشي

يحدث الهذيان الارتعاشي في حوالي 3–5٪ من أولئك الذين يدخلون المستشفى لانسحاب الكحول، لذلك من المحتمل أن يواجهه أولئك الذين يعملون في الاتصال النفسي. إنه هذيان مضطرب يتطور بعد حوالي 72 ساعة من آخر مشروب. النوبات السابقة أو الهذيان، وانخفاض البوتاسيوم، وانخفاض المغنيسيوم، ونقص الثيامين والأمراض الجهازية تؤهب لتطورها، وكذلك انسحاب الكحولي غير المعالج. من المهم التعرف على الهذيان الارتعاشي بسبب ارتفاع معدل الوفيات ولأن علاجه يختلف عن الهذيان الناجم عن أسباب أخرى (جرعات أكبر من البنزوديازيبينات، مزيد من الحذر مع مضادات الذهان).

هذا هو المبدأ التوجيهي ولكن من الجدير بالذكر أن الهذيان الارتعاشي هو حالة طبية طارئة وتحتاج إلى رؤية المريض. يجب أن تتم رعاية المريض في مستشفى عام، ويفضل أن يكون ذلك في وحدة مخصصة لعلاج الإدمان، على الرغم من أنه من الناحية العملية قد يكون من الصعب ترتيب ذلك. تتطلب الإدارة المناسبة عملاً مشتركاً بين فرق الطب النفسي والطبي والتمريض، لتحديد وتصحيح العوامل الجسدية المساهمة مثل اختلال توازن الشوارد ونقص الثيامين والتسمم الدموي الجرثومي، مع تقليل الاضطراب السلوكي من خلال التدابير النفسية والاجتماعية (مساحة جانبية لبيئة ذات منبهات قليلة، وملاحظات التمريض 1: 1 ، وإعادة التوجيه المتكرر والطمأنينة) والعلاج الدوائي. وينبغي إبلاغ وحدة العلاج المكثفة المناوبة في وقت مبكر، وينبغي إشراكها مباشرة إذا كان المريض لا يقبل الدواء الفموي ويحتاج إلى جرعة عالية من البنزوديازيبينات بالحقن.

الأدلة لعلاج الهذيان الارتعاشي فضفاضة ومعظمها قبل عام 1979. أوجد تحليل بعدي، يقارن بين المهدئات المنوّمة (ديازيبام، بنتوباربيتال، وبارالدهيد) مع مضادات الذهان، زيادة احتمال الوفيات بنسبة 6 أضعاف للوفيات للمرضى المعالجين بسبب مضادات الذهان. أحدث الدراسات التي تقارن اللورازيبام الوريدي مع أو بدون الفينوباربيتال، أو بالإضافة للديكسميديتوميدين، أجريت هذه التجربة في بيئة العناية المشددة، ولذلك فإن قابلية التطبيق للجناح العم غير ممكنة.

يوصي المبدأ التوجيهي NICE CG100 (تحديث 2017) بالتمريض في مستشفى عام واستخدام لورازيبام عن طريق الفم أو الوريد، مع القليل من التنسيق الإضافي. توصي إرشادات نيو ساوث ويلز من أستراليا بالديازيبام وهي أكثر تفصيلاً (انظر الجدول 4.7). تشير مراجعة حديثة لمجلة نيو إنجلاند الطبية (NEJM) إلى "إعطاء جرعات من البنزوديازيبينات، ويفضل أن يكون ذلك عن طريق الوريد، بجرعات عالية بما يكفي لإنتاج حالة غفوة خفيفة، ولكن لا يزال المريض قابل للتنبيه، مع مراقبة العلامات الحيوية، حتى يخف الهذيان" ويسرد بروتوكولات استخدام كل من لورازيبام وديازيبام، المشتقة من التجارب العشوائية المضبوطة السابقة (انظر الجدول 4.7). توحد النقاط التالية هذه الأساليب:

- يتم إعطاء جرعات من الديازيبام أو لورازيبام بالقرب من بعضها البعض "بطريقة تحميل" بحد أقصى بفرق ساعة.
- يسمح بجرعات عالية.
- لا تستخدم مضادات الذهان، أو تستخدم فقط بعد فشل جرعات كبيرة من البنزوديازيبينات.

وبالتالي، فإن الأدلة البحثية المتاحة والمبادئ التوجيهية الحكومية الأكثر تفصيلا تدعو إلى علاج الهذيان الارتعاشي، والذي يختلف عن التهدئة السريعة عادة أو بروتوكولات الهذيان الأخرى. وقد يلزم إبلاغ فرق العلاج المكثّف صراحة بذلك، التي قد تتبع (عن غير حكمة) بروتوكولاً قياسياً للتهدئة السريعة مع جرعات منخفضة نسبياً من البنزوديازيبينات،

ALGRAWANY

بما في ذلك هالوبيريدول.

الجدول 4.7 جداول الإعطاء للهذيان الارتعاشي

توجيهات ويلز الجنوبية الجديدة	ديازيبام NEJM	لورازيبام NEGM
الأسلوب الأول: 20 ملغ من الديازيبام كل ساعة عن طريق الفم حتى يتم تحقيق التسكين الخفيف، وكحد أقصى 80 ملغ. يمكن إعطاء أولانزيبين 10 ملغ تحت اللسان إذا استمرّ الهياج. الأسلوب الثاني: إذا كان إعطاء الديازيبام غير ممكن، يمكن إعطاء الميدازولام وريدياً 5 ملغ، ومن ثم 2 ملغ كل ساعة في خصائص في وحدة الإدمان.	الأسلوب الأول: ديازيبام 10–20 ملغ عن طريق الفم أو الوريد كل 1–4 ساعات. الأسلوب الثاني: أمبولة وريدية 5 ملغ بعدها أمبولات وريدية 10 ملغ كل عشر دقائق مرتين بعدها أمبولة 20 ملغ (عند الحاجة) بعدها 5–20 ملغ في الساعة من الديازيبام الوريدي	الأسلوب الأول: 8 ملغ من اللورازيبام فموياً، عضلياً، وريدياً كل 15 دقيقة (جرعتين). إذا طُلبت جرعة ثالثة، أعطِ 8 ملغ وريدياً، وعندما يتم تحقيق التسكين أعطِ 10–30 ملغ في الساعة. الأسلوب الثاني: لورازيبام عبر العضل كل 30–60 دقيقة حتى يتم تحقيق التسكين وبعدها جرعة ساعية حسب الطلب. الأسلوب الثالث: 1–4 ملغ من اللورازيبام عبر الوريد كل 5–15 دقيقة حسب الحاجة.

يجب إعطاء كل المرضى بالهذيان الارتعاشي الثيامين عبر الوريد (يُعرف باسم البابرينكس في المملكة المتحدة)، وبجرعته العلاجية. يُعرف سوء التغذية كسبب محتمل لحصول الهذيان الارتعاشي. يجب تحقيق التسكين الكافي لتسهيل إعطاء هذه المعالجة والإماهة الكافية.تشير الخبرة السريرية إلى ارتياح الفرق الطبية وفرق الوحدات العلاجية المكثفة، مع الأسلوب الأول من NSW (إعطاء الديازيبام عن طريق الفم)، أو الأسلوب الثاني من NEJM (اللورازيبام عن طريق العضل)، في المثال الأول. يقترح NICE إمكانية استخدام الهالوبيريدول لتدبير الاضطرابات السلوكية في الهذيان الارتعاشي، ولكن يحثّ الآخرون على النظر بسميته القلبية وميله لإحداث للنوبات الصرعية.[1،2] تقترح توجيهات كلاً من NICE وويلز الجنوبية الجديدة، استخدام الأولانزبين لعلاج الاضطرابات السلوكية التي لا تستجيب على المعالجة بالبنزوديازيبينات.[2،3]

لا يجب إعطاء البنزوديازيبينات عند المرضى بالداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD أو أي اضطرابات تنفسية من المحتمل أن تجعل المريض محتاجاً للدعم التنفسي لكي يحتمل إزالة السموم، ولذلك يجب أن يتدخل فريق الوحدة العلاجية المكثفة باكراً. يجب أخذ الحذر في مراقبة المعدل التنفسي، والأكسجة خاصةً عند المدخنين أو المرضى بأمراض نفسية كامنة. يُنصح بإعطاء الفلومازينيل "عند الحاجة" للتخلص من سمية البنزوديازيبينات.

إدمان المورفينات

الإعطاء الدوائي لحالة الإدمان المورفيني

ملحوظة: تتطلب المعالجة لإدمان الأفيونات متخصصين، يجب أن يتواصل دائماً الأطباء ذوي الاختصاصات العامة والذين لا يمتلكون أي خبرة تخصصية في معالجة الإدمان للمواد قبل معالجة إدمان الأفيونات. يجب ألّا يبدأ الأطباء النفسيون بمعالجة استبدال الأفيونات من دون أخذ استشارة من المتخصصين. كل الأفيونات مثبطة للتنفس. تمتلك الأدوية الأفيونية مثل الميثادون والبيبرينوفين جرعات مميتة أخفض في المرضى الذين لم يسبق لهم التعرّض لأدوية محرّضة للإدمان، وكذلك يكون تقييم الإدمان صعباً.

سمية الأفيونات قاتلة، ولكن الانسحاب منه ليس كذلك.

كما قيل سابقاً، الاعتماد على الرأي الذاتي من دون طلب استشارة تخصصية من المشفى لمعالجة الانسحاب من اللأفيون غير المسبب للإدمان محفوف بالمخاطر، وكذلك يجب التروّي في استخدام الأدوية غير الأفيونية التي تستخدم لعلاج الإدمان الأفيوني حتى يتم طلب استشارة تخصصية مناسبة. (انظر للقسم الذي يناقش القبول للمرضى الداخليين).

تتراوح الإجراءات الدوائية التي تستخدم لعلاج المرضى المدمنين على الأفيون في المملكة المتحدة من إجراءات تقليل الضرر كإشراف النالوكسون المعطى في المنزل THN، إلى معالجة الصيانة باستبدال الأفيون OST مثل الميثادون والبيبرينوفين والنالتروكسون لارتكاس الحالة. كذلك تشكل المعالجة الدوائية جزءاً من المعالجة الموجهة مع المعالجة النفسية والاجتماعية. لا يتم مناقشة الموضوع الأخير في هذا البحث ويشير إليه القرّاء "طرق الشفاء" وقسم المعالجة النفسية الاجتماعية "الأدوية ذات الاستخدام السيء والاعتماد، توجيهات المملكة المتحدة للمعالجة السريرية" (كما يُشار إليها بالتوجيهات البرتقالية) لفهم المزيد من هذه المفاهيم حول علاج الإدمان.[1]

علاج الجرعة المفرطة من الأفيونات

فرط الجرعة من الأفيونات هو سبب قابل للتفادي للموت في المرضى المستخدمين للأفيونات. يتضمن هذا استخدام الأدوية الأفيونية غير القانونية مثل الهيروئين والفنتانيل المستخدم بشدة والأوكسي كودون، والجرعة الكبيرة من الأفيونات مثل الميثادون أو البيبرينونوفين.

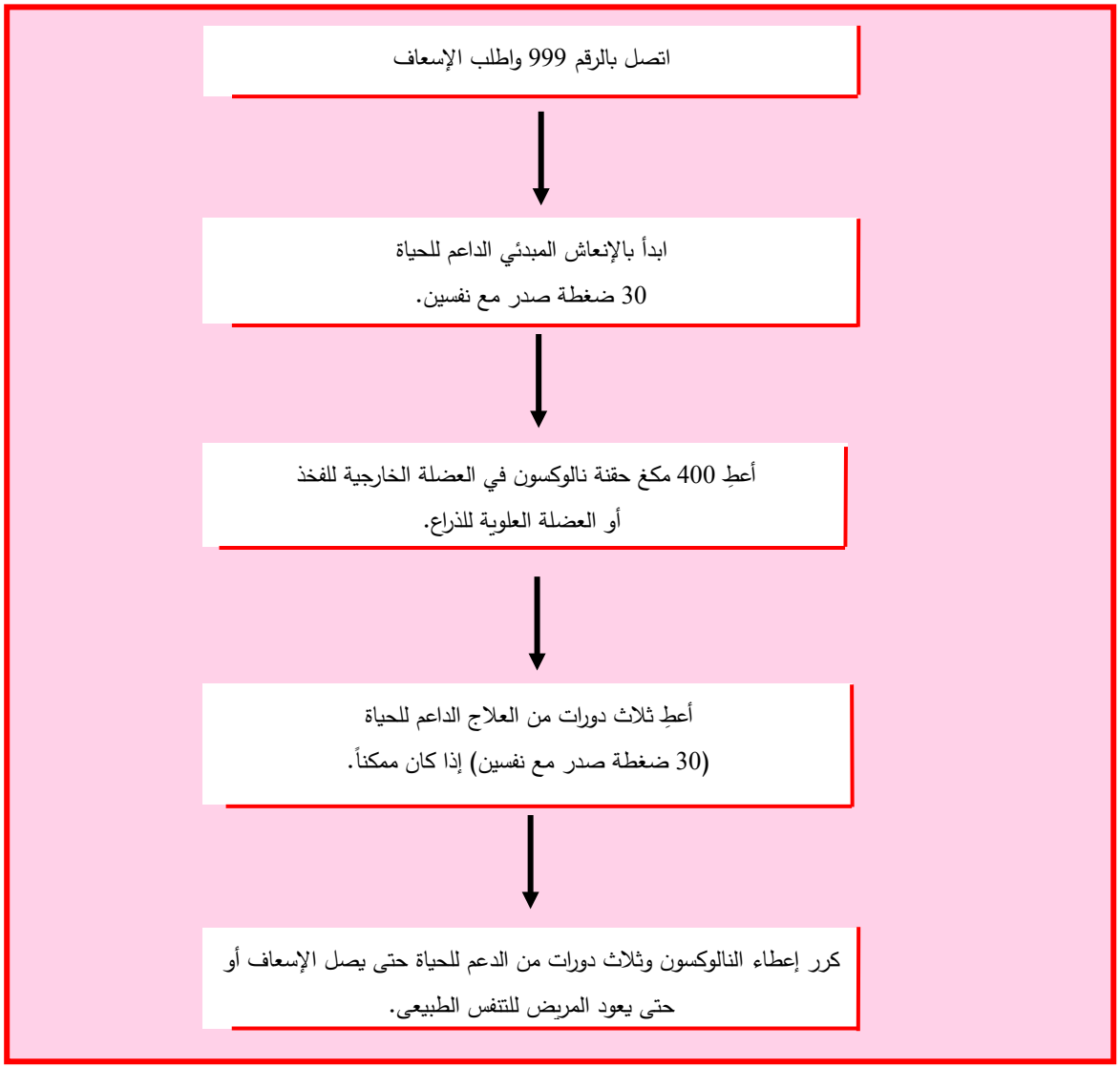
تتميز الجرعة المفرطة من الأفيونات سريرياً بما يلي:

- غياب الوعي
- معدل تنفس منخفض (RR أقل من 12)
- حدقات دبوسية
- ازرقاق

- أطراف باردة ومتعرّقة

النالوكسون هو حاصر أفيوني والذي يعاكس تأثير الجرعات المفرطة من الأفيونات. يتوافر بسيرنغات محمّلة مسبقاً ويجب إعطاءه ضمن العضل بعد الاتصال بالإسعاف ودورة بدئية من ضغطات الصدر. يُوصى بجرعات بدئية من 400 مكغ، والتي يمكن أن تُعاد بعد ثلاث دورات من ضغطات الصدر لثلاثين ضغطة ريثما يصل الإسعاف ويُستعاد التنفس.[3] الجرعات العالية من النالوكسون ضرورية لإزاحة الأفيونات بسبب الإلفة العالية من الفنتانيل والبيبرينوفين.[3]

يجب أن يُعطى النالوكسون بجرعة 400 مكغ عبر العضل وعبر الوريد كما يُطلب لأي مريض في المشفى بضرر أفيوني محتمل أو اعتماد دوائي ويجب أن يبقى في وحدة الإنعاش. يمكن أن يُعطي أي شخص النالوكسون لحماية المريض من الجرعة المفرطة القاتلة. يجب تحذير المرضى الذين تم تخريجهم من الجناح للعناية بمرضى الإدمان، ويجب أن يُزودوا هم وعائلاتهم بتدريب النالوكسون وTHN.[1] يتم ذكر ملخص لما يجب القيام به في الشكل 4.1 والتدريب في THN يغطي هذه العمليات.



الشكل 4.1 خريطة مفاهيم لإعطاء النالوكسون (مشتقة من WHO[3]).

النالوسكون المعطى عن طريق الفم

تم مؤخراً تطوير النالوكسون داخل الأنفي المركز كبديل عن النالوكسون المُعطى عبر العضل.[5] تم تطوير البدائل للنالوكسون المُعطى عن طريق الحقن كبدائل عن THN بسبب أن المرضى المستلقين والمرافقين يواجهون صعوبةً في إعطاء الحقن بسبب الخوف أو عدم المعرفة بإجراءات الحقن، وبسبب الخطر من ألأذية الناجمة عن كسر الإبرة.[6]

يتعدى التركيز البلازمي الأعظمي C_{max} للنالوكسون عبر الأنف من 1، 2، 4 ملغ المستويات المشاهدة في حالة إعطاء 400 مكغ من النالوكسون المعطى عبر العضل[7] ولكن وقت إحراز التركيز الأعظمي T_{max} متأخرٌ في حالة الإعطاء عبر العضل (15–30 دقيقة مقابل 10 دقائق). بأخذ بعين الاعتبار وقت بدء نشاط الدواء، يساوي 2 ملغ عبر الأنف 400 مكغ عبر العضل. ينتج عن الإعطاء داخل الأنفي تراكيز بلاسمية مستقرّة من النالوكسون أكثر من الطرق داخل العضلية أو الوريدية.

المعالجة الاستبدالية للأفيونات OST

OST هو عماد العلاج الدوائي للتدبير لحالة الاعتماد الأفيوني. يمكن أن يُوصف الOST لإزالة السمية، والذي يُعطى بجرعة معينة لعلاج أعراض الانسحاب الذي يُتبع بإنقاص مستمر وإيقاف للدواء. بدلاً من ذلك، يمكن أن يوصف OST كعامل صيانة والذي يكون عبر فترات أطول من أشهر إلى سنوات من جرعات مستقرة من OST.

أهداف المعالجة الاستبدالية للأفيونات:

- تقليل أو منع أعراض الانسحاب من الأفيونات.
- تقليل أو إنهاء الأدوية المستخدمة من دون وصفة.
- تحقيق استقرار أخذ الدواء ونمط الحياة.
- تقليل الضرر المحدث بالأدوية (تحديداً الأدوية المحقونة)
- توفير فرصة للعمل مع المريض.

تعتمد المعالجة على كلٍ مما يلي:

- المعالجات الدوائية المتوفرة وتداخلاتها.
- قصة المريض السابقة من العلاج الدوائي أو الاستخدامات الدوائية.
- أدوية المريض الحالية وظروفه.
- المكان أو المركز الذي يتم تقديم الرعاية ضمنه.

يجب البدء بوصف المعالجة المبدلة للأفيونات بالمرضى بالأمراض العقلية من خلال فرق الرعاية المتخصصة بالإدمان، على الرغم من ضرورية استمرارهم بتلقي العناية النفسية المناسبة من خدمات الصحة العقلية.[8] يُقبل أحياناً المرضى بإمراضيات أخرى مع معالجتهم من الاعتماد الأفيوني وكذلك لديهم أمراضاً عقلية لأجنحة المرضى بالعلاجات النفسية ويجب أن يبدأ الأطباء النفسيون عملهم، أو يبدأوا في وصف الدواء فوراً [1] (انظر للفصل المخصص لاحقاً).

يجب أن يتأكد الأطباء من الاعتماد الفيزيولوجي للمرضى على الأفيونات قبل البدء بالمعالجة المبدلة للأفيونات، على سبيل المثال دليل سريري على الانسحاب الأفيوني، فحوص بول إيجابية للدواء ومعالجة أفيونية جارية موثّقة.

يجب أن يتضمن التقييم ما يلي:

- الأفيون الذي يأخذه المريض.
- أي من الأدوية الأخرى تُستخدم، من ضمنها الكحول ومضادات الاكتئاب الأخرى.
- تكرار، كمية، وطريقة إعطاء الأدوية المستخدمة جميعاً.
- وقت آخر استخدام.
- الأمراض المرافقة التي تؤثر على القرارات العلاجية مثل COPD.
- الأدوية الموصوفة والتي يمكن أن تتداخل مع المعالجة المبدلة للأفيونات؛ مثل مثبطات التنفس، وتلك الأدوية التي تطيل فترة QT.
- تجربة سابقة للدواء
- جرعات مفرطة سابقة.
- هل تلقوا نالكسون منزلي مسبقاً.
- وهل يوجد أعراضاً موضوعية لانسحاب الأفيونات باستخدام مقياس موثّق مثل المقياس الموضوعي للانسحاب من الأفيون (OOWS)، مقياس الانسحاب الأفيوني السريري (COWS)؛ انظر الجدول 4.8.
- تحري أماكن الحقن.
- المعلومات الجانبية حول الخدمات الإضافية والأدوية بالنظر للجرعة المستخدمة في الانسحاب الأفيوني والجرعة الأكثر استخداماً.

أعراض الانسحاب من الهيروئين غير المضبوطة تبدأ عادة بعد 4–6 ساعات وتصل إلى ذروتها بعد 32–72 ساعة من آخر جرعة. تهدأ الأعراض بشكل محتمل بعد 5 أيام. تصل أعراض الميثادون غير المسيطر عليها إلى الذروة بين 4 إلى 6 أيام بعد الجرعة الأخيرة ولا تهدأ قبل 10–12 يوماً. تدوم أعراض الانسحاب من البيبرينوفين غير المعالج نموذجياً حتى 10 أيام. تتواجد مقاييس محددة لأعراض الانسحاب الأفيوني مثل؛ COWS[9] و OOWS[10]، والتي يمكن أن تستخدم للمساعدة في تقييم مستويات الاعتماد والانسحاب

الجدول 4.8 مقياس الانسحاب الأفيوني السريري

معدل نبضات القلب عند الراحة: عدد نبضات القلب المقاسة بعد جلوس المريض أو استلقائه لمدة دقيقة:

0- معدل ضربات القلب 80 أو أقل.

1- معدل الضربات 81-100

2- معدل الضربات 101-120

4- معدل الضربات فوق 120

الانزعاج الهضمي: تدوم أكثر من نصف ساعة.

0- لا يوجد أعراض هضمية

1- معص معدي

2- غثيان وبراز رخو

3- إقياء أو إسهال

5- عدة مرات من الغثيان والإقياء

التعرق: على مدار النصف ساعة الماضية وبدون الاعتماد على درجة حرارة الغرفة ونشاط المريض البدني:

0- لم يتم الإبلاغ عن توهج أو عرواءات.

1- إبلاغ موضوعي عن توهج وعرواءات.

2- رطوبة في الوجه أو توهّج في الوجه.

3- نقاط من العرق على الجبهة أو الوجه.

4- جريان العرق على الوجه.

الرعاش: ملاحظة اليدين مفرطة التمدد:

0- لا يوجد رعاش

1- يمكن أن يُشعر بالرعاش ولا يُلحظ.

2- يُلحظ الرعاش بشكل قليل.

4- ارتعاش عضلي أو ارتعاش صريح.

عدم الارتياح: يتم الفحص خلال التقييم:

0- يمكنه الجلوس باعتدال.

1- يوجد صعوبة بالجلوس باعتدال، ولكن المريض يمكنه القيام بالجلوس باعتدال.

3- تبدّل مستمر أو حركات خارجية في الذراع أو الساق.

5- لا يستطيع الجلوس باعتدال أكثر من بضع ثوانٍ.

التثاؤب: تُلحظ خلال التقييم:

0- لا تثاؤب

1- تثاؤب مرة أو اثنتين خلال التقييم.

2- تثاؤب 3 مرات خلال التقييم.

4- تثاؤب عدة مرات خلال الدقيقة.

توسع الحدقة:

0- الحدقات بحجمها الطبيعي بضوء الغرفة.

1- الحدقات أكبر من الطبيعي في ضوء الغرفة.

2- الحدقات متوسعة قليلاً.

5- الحدقات متوسعة لدرجة لرؤية حوف القزحية.

القلق والانزعاج:

0- لا يوجد

1- يبلغ المريض عن انزعاج وقلق محتملين

2- يبدو على المريض الانزعاج والقلق.

4- المريض منزعج وقلق بسدة لدرجة أن اشتراكه بالتقييم صعب.

الآلام العظمية والمفصلية: يُضاف مكون يُعزى لانسحاب الأفيون عندما يعاني المريض من آلام مسبقة.

0- لا يوجد

1- عدم ارتياح خفيف منتشر

2- يبلغ المرضى عن ألم في المفاصل والعضلات

4- يحك المريض المفاصل والعضلات وهو غير قادر على الجلوس بسبب عدم الارتياح

علامة جلد الوز:

0- الجلد ناعم

3- يُشعر بانتصاب أشعار الجلد كأشعار منتصبة بالذراع

5- انتصاب أشعار الجلد بارز

الجريان الأنفي أو الدماع: من دون الاعتماد على نزلة البرد، وأعراض الحساسية:

0- لا يوجد

1- احمرار أنفي أو عينان رطبتان بشكل غير شائع

2- جريان أنفي أو دماع

4- جريان أنفي مستمر أو دموع تجري على الخدود.

النتيجة الكلية:

النتيجة النهائية من مجموع أكثر من 11 مكون.

GI: المعدي المعوي.

النتيجة: 5-12 خفيف، 13-24 معتدل، 25-36 شديد بشكل مخفف، أكثر من 36 انسحاب شديد.

وصف OST بأمان

- استخدم دواء مرخص به لمعالجة الاعتماد على الهيروئين (الميثادون، البيبرينوفين).
- تأكد من اعتمادية المريض على الأفيونات.
- أعطِ جرعة أولية آمنة (انظر أكثر) وعاير بحذر.
- استخدم الإشراف اليومي على الاستهلاك لأول عدة أشهر من المعالجة أو حتى تحقيق الاستقرار (الاستقرار= غياب الأفيونات غير القانونية)
- قلل من جرعات الدواء الفائتة لأول عدة أشهر من المعالجة أو حتى يتم تحقيق الاستقرار

تحريض واستقرار دواء الصيانة لOST

تُوصي NICE بالميثادون والبيبرينوفين كأدوية في المعالجة المبدلة للأفيونات لكي تحافظ على إعطاء صحيح للدواء المبدل. الصيانة الدوائية لكلٍ من الميثادون والبيبرينوفين فعالة في معالجة أعراض متلازمة الانسحاب وإنقاص جرعة الأدوية الأفيونية المخالفة للقوانين.[11] تدرس الأبحاث الأخيرة والتوجيهات الحديثة الدلائل لتفضيل الأحد الدوائين على الآخر. تختلف التأثيرات الدوائية لكل من الميثادون والبيبرينوفين. الميثادون هو حاصر شامل لمستقبلات μ الأفيونية بينما البيبرينوفين حاصر جزئي. يوفّر هذا الاختلاف الدوائي فوائد ومضار لكل دواء ويُعرض ذلك في الجدول 4.9. يُخصص استخدام كل دواء بعينه على كل مريض بالاعتماد على تفضيله، تعامله السابق مع أحد الأدوية، استخدام دوائي متعدد (خصاة عند وجود إمراضيات مرافقة مع البنوديازيبينات والكحول)، خطورة التضليل (لا يأخذ المريض دواءه بل يعطيه للآخرين أو يبيعه)، الخطط الطويلة الأمد للمرضى (يتضمن تتضمن تفضيل المريض لنظام إزالة سمية واحد أو أكثر)، وفي حالة البيربينوفين؛ قدرتهم على الامتناع عن الهيروئين لفترة كافية لتجنب أعراض متلازمة الانسحاب من الأفيونات. يبدو الاحتفاظ بالعلاج في حالة الميثادون أسهل من البيبرينوفين، على الأقل بجرعات أخفض.[7]

أيضاً، صحة المريض البدنية عاملٌ مهم للأخذ بعين الاعتبار هنا؛ على سبيل المثال، تدعم الأدلة الموجودة أن البيبرينوفين يسبب التثبيط التنفسي بشكل أقل من الميثادون للمرضى الأصحاء الذين يستخدموا الأفيونات.[12] يوجد لدى ثُلث مرضى الرعاية الدوائية أرقام في قياس وظائف التنفس متوافقة مع COPD.[13] عموماً، لا يوجد أدلة على أن البيبرينوفين أفضل تحمّلاً في هذه المجموعة من المرضى. في حالات نادرة، يمكن أن يتحسس المرضى من الميثادون أو البيبرينوفين أو أجزاء من مركبات تلك الأدوية.

الميثادون

الفعالية السريرية

الميثادون شادّ أفيوني طويل الأمد. أُظهر أنه علاجٌ صيانة فعّال في الاعتماد الهيروئيني عبر إبقاء المرضى ضمن العلاج، وتخفيض جرعة الهيروئين أكثر من المعالجة المعيضة غير المعتمدة على الأفيونات.[11] تُوصى الجرعات العالية من المثادون 60–100 ملغ باليوم في توجيهات DoH كما أظهر أن ذو عالية أكثر بجرعات أقل في إبقاء المرضى في العلاج وتخفيض استخدام المورفين والكوكائين غير القانوني. بالاعتماد على الدراسة الصغيرة مفتوحة التسمية التي ظهرت، فإن الميثادون له نفس فعالية البيبرينوفين في تقليل إساءة استخدام الأفيونات وإبقاء المرضى ضمن العلاج.[21] يترافق الميثادون مع إنقاص سلوكيات أخذ الدواء المتعلقة بانتقال فيروس نقص المناعة البشري. أوجدت 2017 POATS (n=653) في الولايات المتحدة أن الاتحاد بين البيبرينوفين والنالوكسون فعالٌ في حالة الاعتماد الأفيوني، عندما تم وصفها بجرعة صيانة (مستمرة)، بدلاً من الوصف المتناقص تدريجياً.

معلومات الوصف الدوائي: الميثادون والبيبرينوفين أدويةٌ متحكم بها مع احتمالية عالية للاعتماد عليها. الميثادون تحديداً لديه جرعة مميتة منخفضة. ولهذه الأسباب، يوجد طلبات توثيقية خاصة؛ تتضمن تحديد الاسم وتاريخ الميلاد والعنوان على الوصفة وكتابة الجرعة اليومية والكمية الكلية بالأرقام والكتابة. يجب أن يُشرف على التعليمات كمتطلبات الاستهلاك تحديداً؛ كما يُعرف بالاستهلاك اليومي الخاضع للإشراف.

الجدول 4.9 الاختيار بين الميثادون والبيبرينوفين.

	الميثادون	البيبرينوفين
متلازمة الانسحاب	يبدو أنه ذو مدة أطول وهو الأفضل لبرامج الصيانة	يبدو أنه له متلازمة انسحاب أخفّ من الميثادون لذلك يُستخدم في حالات إزالة السمية[14،15]
الاختلافات في البدء	يترافق مع زيادة معدل الوفيات خلال طور المعايرة، ويحتاج لمعايرة تدريجية على مدار عدة أسابيع للوصول إلى الهامش العلاجي (60–100)ملغ في اليوم.	لا يترافق مع زيادة معدل الوفيات في طور المعايرة، كان قابلاً للوصول إلى الجرعة العلاجية خلال عدة أيام (12–16) ملغ في اليوم (od مرة في اليوم). خطر حدوث متلازمة الانسحاب إذا لم يكن المريض من الأصل في متلازمة الانسحاب.
الاختلافات في الاستمرار في المعالجة	يترافق الميثادون مع معدل استمرارية في العلاج أكثر من البيبرينوفين منخفض الجرعة (أقل من 7 ملغ)	يترافق البيرينوفين مع انحساب أكبر من المعالجة إذا وُصف بجرعات أقلّ وأكثر مرونةً.
الاختلافات في التأثيرات الجانبية	يمكن أن يترافق الميثادون من تطاول QT وتورساس دي بوينت حيث هذا مهمٌ في المرضى الذين يأخذون مضادات ذهان تسبب تطاول فترة QT أو الاستخدام المرافق للكوكائين.	البيبرينوفين مهدئ بشكل أخف من الميثادون، والذي يكون غير مرغوب به من قبل المرضى[1]
الألم المزمن	قد يعاني المرضى الذين يتطلبون تسكين الألم باستخدام الأفيونات من صعوبات عندما يُعالجون بالبيبرينوفين بسبب تأثيره الحاصر، وعلى الرغم من ذلك فلا يُعتبر هذا عائقاً كبيراً في الممارسة السريرية.	يوفر البيبرنوفين تأثيراً حاصراً أكبر من جرعات الميثادون التي تكون أقل من 60 ملغ.[16–18] يمكن إعطاء أفيون إضافي ومعايرته ليكون مناسباً في حالة تعرّض المريض لألم حاد.[19]
الإعطاء مع أدوية أخرى	يمكن أن تبدّل مستويات الميثادون البلازمية الأدوية التي تثبط أو تحرّض CYP3A4 مثل الإيرثرومايسين، عدة SSRIs، ريبافيرين، وبعض الأدوية المضادة للصرع وأدوية فيروس نقص المناعة المكتسب.	يتأثر البيبرينوفين بشكل أقل بالتأثيرات الدوائية، ويُفضّل عند بعض المرضى.
الحمل	يُستخدم بشكل واسع في الحمل	يترافق البيبرينوفين مع أعراض انسحاب أخف عند حديثي الولادة[20] . عموماً، لا يجوز البدء بالبيربرينوفين في حالة الحمل أو حتى التحويل من الميثادون، بسبب خطورة تحريض متلازمة الانسحاب عند الجنين.
التضليل	يُعالج المرضى الذين لديهم خطورة بتفويت الجرعات من الأدوية (قصة سابقة من هذا؛ مثل المعالجة في السجن) بالميثادون بكفاءة أكبر.	أقراص البيبرينوفين تحت اللسانية أقلُ خطورةً من الحقن للمضغوطات. يتوفر بحالة دمج مع النالوكسون (سوبوكسون) ويمنع التحويل إلى حالة الحقن.
التخطيط		إذا لم يكن الاستهلاك الخاضع للإشراف اليومي ممكناً، يمكن أن يكون البيبرينوفين مفضلاً.

يُوصى بالاستهلاك اليومي المضبوط للوصفات الجديدة، كأدنى حد لعدة أشهر.[1] إذا لم يكن ذلك ممكناً، فإن تقسيط الوصفات للتوزيع اليومي يجب أن يُستخدم. لا يجب توزيع حصة أسبوع واحد على مرة واحدة إلى في حالات استثنائية.[1] خلال جائحة الكوفيد، أُتخذ قرار من قبل الصحة العامة الإنكليزية أن خطر التواصل الاجتماعي للاستهلاك الدوائي الخاضع للإشراف يفوق خطر التضليل والجرعة المفرطة، ولذلك الجرعات الموزعة تم التساهل بها في معظم الحالات. لم تكن العواقب لهذا التغيير في الممارسة الطبية واضحةً، فيما إذا كان هذا التغيير سوف يستمر أو سوف يعود تنظيم التوزع القديم.

يجب أن يُوصف الميثادون فقط 1 ملغ في محلول فموي من 1 مل.[1] يجب أن يُكتب عنوان وتاريخ ميلاد المريض على النموذج، الكمية الموصوفة يومياً، وكذلك تكون مكتوبةً بشكل أرقام وكلمات. يجب أن تتم كتابة التوجيهات للإشراف على المعالجة بوضوح. يمكن طحن الأقراص وحقنها لذلك عادةً لا توصف.[1،2،3]

مهم: يجب أن يتم إعلام كل المرضى الذين يبدؤون بالعلاج بالميثادون بالمخاطر التي تتمثل بالسمية وفرط الجرعة، وضرورة التخزين الآمن لأي أدوية ستؤخذ منزلياً.[1، 24–26] التخزين الآمن ضروري، خصوصاً عند وجود أطفال في المنزل، حصلت حالات من الوفيات للأطفال بشكل مأساوي عندما تناولوا الميثادون. يجب أخذ المخاطر بعين الاعتبار من قبل الأطباء على الأطفال في خطط التقييم والعلاج عند إعطاء هذا الدواء للمرضى.

في تحديد جرعة البداية للمرضى المستخدمين للهيروئين أو الأفيونات الأخرى ولكنهم لا يأخذوا الميثادون، فيجب الأخذ بعين الاعتبار السمية الأفيونية، والتي تكون على حساب:

- يتأثر الاعتماد على الأفيونات بعددٍ من العوامل ويؤثر على خطر تعرّض الفرد للسمية.[27] كمية وعدد مرات وطريقة الإعطاء مهمةٌ في تقييم المريض، ولكن يجب الانتباه من المبالغة. يمكن أن يقلُّ الاعتماد للميثادون بشكل كبير خلال 3–4 أيام من دون استخدام الأفيونات، لذلك يجب الحذر بعد هذه المرة، مع إعادة المعايرة بشكل حذر من جرعة البداية.
- يزيد استخدام الأدوية المثبطة للجهاز العصبي المركزي مثل الكحول، البنزوديازيبينات، والأدوية النفسية مثل البريغابلين، من خطر السمية.
- العمر: يزداد خطر الوفاة المرتبط بالدواء بعامل 2.9 في المرضى فوق 45.[28]
- عمر النصف للميثادون، يمكن أن تتطور سمية تراكمية على مدار الإعطاء خلال 3–10أيام.[29،30] ولهذا السبب، يجب تقييم المريض بشكل منتظم لعلامات التسمم وكذلك يجب إيقاف الجرعة عند أي علامات النعاس أو سمية.
- يمكن أن تسبب الجرعات غير المنتظمة بفرط جرعة قاتل تحديداً في الأيام الأولى.[24،25،31،32] حدثت وفيات بعد البدء بجرعة يومية بأقل من 30 ملغ من الميثادون.

يمكن البدء بجرعات قليلة والتي يمكن زيادتها تدريجياً بفترات، إذا أُثبت أن هذه الجرعة غير فعالة. يجب مراجعة جداول التحويل المورفينية مع الميثادون بحذر، حيث يوجد عدد من العوامل الذي يؤثر على القيم في أي وقت، مثل مثلاً التغيرات في جودة الهيروئين المبتاع من الشارع. من الآمن معايرة الجرعة لمنع حدوث أعراض متلازمة الانسحاب.

تكون **الجرعة البدئية** اليومية لمعظم الحالات بين مجال 10–30 ملغ بالاعتماد على مستوى التحمل.[1،33] وإذا لم يكن هذا المستوى محدداً، فيوصى بمجال بين 10–20 ملغ. يُوصى بجرعات تصل حتى 20 ملغ يومياً في جناح الأمراض النفسية أو جناح الطوارئ، بما أن المرضى في هذه الحالة يكونون بحالة جسدية غير طبيعية أو تتم معالجتهم بأدوية نفسية فعالة أخرى للحالة الأخيرة.

ملاحظة: يجب أن يكون بدء النشاط بارزاً خلال نصف ساعة، مع مستوى بلازمي أعظمي يمكن تحقيقه بعد حوالي 2–4 ساعات من الإعطاء.

إعطاء وموازنة الميثادون في مجموعة من الناس

ينطبق هذا على المرضى الذين لم يأخذوا الدواء خلال الأيام الثلاثة الماضية (أولئك الذين بدؤوا بالمعالجة المعيضة للأفيونات ولكن لم يأخذوا الدواء خلال 3 أيام). تترافق المعالجة الأولية لأسبوعين بالميثادون مع خطر متزايد للوفاة بفرط الجرعة.[1،23،34،35،36] ومن المهم تقييم ومراقبة الجرعات وتُجرى المراقبة خلال هذه الفترة. يُجرى التحريض من قبل المختصين في تقديم الرعاية الخاصة بكفاءات كافية بعد تقييم كامل للسموم في البول ودليل أكيد على استخدام الأفيونات وانسحاب منها.

- **الأسبوع الأول**

يجب أن يأتي المرضى الذين لم يُقبلوا في المشفى ثلاث مرات في الأسبوع للتمكن من تقييم الدواء الموصوف ومعايرة الجرعة لأعراض الانسحاب. يجب ألّا تتعدى الزيادة في الجرعة أكثر من 5–10 ملغ يومياً بكل مرة ولا يجب أن تكون أكثر ب 30 ملغ فوق جرعة البدء الأولية.[33] يجب ملاحظة الطور الثابت للتراكيز البلازمية والتي تم تحقيقها فقط بعد تقريباً 5 أيام من زيادة آخر جرعة. يجب أن يُوصف الميثادون كجرعة يومية وحيدة منتظمة؛ عندما يستقر المريض على جرعة منتظمة من الميثادون. لا يجب أن يُوصف على أساس "عند الضرورة" أو بجرعات مختلفة. من الجيد مراقبة الاستهلاك لأول عدة أشهر.

- **الفترة التالية**

يمكن أن تستمر الزيادات التالية من الميثادون ب 5–10 ملغ بعد الأسبوع الأول، ولكن يجب أن توجد فترة أسبوع على الأقل بين كل زيادة ناجحة في الجرعة.[1] يمكن أن يستغرق الوصول إلى الجرعة اليومية العلاجية من 60 –120 ملغ عدة أسابيع.[1] يمكن تحقيق الاستقرار خلال 6 أسابيع ولكن يمكن أن يستغرق وقتاً أطول. عموماً، من المهم التفكير بأن بعض المرضى قد يحتاجون للوصول إلى الاستقرار بشكل أسرع. يحتاج هذا إلى مستوى عالٍ من الإشراف والمراقبة، وهكذا السماح بزيادة الجرعة بشكل أسرع. الجرعة العلاجية من الأفيون هي الجرعة التي تقضي على أعراض متلازمة الانسحاب من الأفيونات وفعالة في إيقاف استخدام الهيروئين، من دون تهدئة زائدة.[37] يجب أن يأخذ الذين يعطوا الأدوية العوامل المختلفة بعين الاعتبار التي يمكن أن تؤثر على اختيار جرعة الميثادون، على سبيل المثال، استخدام الكوكائين المرافق للأمراض، بما أن الكوكائين يقلل مستويات الميثادون، والتقدم بالعمر حيث تظهر مستويات الميثادون المنخفضة مترافقةً مع خطر لجرعة مفرطة في مجموعة الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 45 سنة.[28]

التحذيرات من الميثادون

- **التسمم**

لا يجب أن يُعطى الميثادون لأي مريض يظهر أعراض التسمم، خاصةً بسبب الكحول أو الأدوية المثبطة الأخرى مثل البنزوديازيبينات.[27،38] يرتفع خطر الجرعة المفرطة القاتلة عندما يُعطى الميثادون بالترافق مع الكحول وأدوية مثبطة للتنفس مثل البنزوديازيبينات والبريغابلين، والتي تزيد خطر الجرعة المفرطة.[39،40] يجب التفكير باستخدام الكحول المترافق مع الأدوية الموصوفة والأدوية غير القانونية عندما وصف الميثادون المتتالي بسبب زيادة خطر الجرعة المفرطة المترافقة مع سوء استخدام عدة مواد.[25،31،38،41]

- **خلل الوظيفة الكبدية والكلوية**

يمكن أن يتأثر استقلاب وطرح الميثادون في حالة الجرعة أو الفترة بين الجرعات تم ضبطها بعكس القدوم السريري. بسبب زيادة العمر النصفي البلازمي، يجب إطالة الفترة بين حالات التقييم خلال وصف الجرعة الأولية.

جرعة الميثادون المفرطة

في حالة فرط جرعة الميثادون، يجب إعطاء **النالوكسون** كما وُصف في قسم "الجرعة الزائدة للأفيونات"

الميثادون ومخاطر التورسادس دي بوينت مع تطاول فترة QT

يمكن أن يزيد الميثادون، لوحده أو مع أدوية أخرى تسبب تطاول فترة QT، احتمال تطاول فترة QT على تخطيط القلب الكهربائي، والذي يترافق مع تورسادس دي بوينت ومن الممكن أن يكون مميتاً.[42-44]

مراقبة تخطيط القلب الكهربائي الموصى بها

في عام 2006، أوصت MHRA بمراقبة حذرة للمرضى الذين لديهم عوامل خطورة لتطاول الفترة QT عند أخذ الميثادون وتلك العوامل هي: مرض كبدي أو قلبي، اضطرابات الشوارد، معالجة متزامنة بمثبطات CYP3A4، أو الأدوية التي من المحتمل أن تسبب تطاول فترة QT (بعض مضادات الذهان والإريثرومايسين). يمكن أن تطاول كل من الكوكائين والشادات المصنّعة للمستقبلات الأفيونية (SRCAs) أو "Spice" فترة QT لذلك المرض الذين يُعالجون بالكوكائين والSpice يجب مراقبتهم بحذر.[45،46] بالإضافة لذلك، فإن المرضى الذين يُطل عندهم إعطاء المثادون بجرعة أكثر من 100 ملغ باليوم يجب مراقبتهم عن كثب[47] بسبب ارتباط خطر تطاول فترة QTc مع الجرعة.[42] تتضمن العوامل الأخرى عند المرضى لزيادة خطر تطاول فترة QT؛ اضطراب في الطعام مرافق للمرض، قصة من مرض قلبي أو سكتة دماغية، أو داء كبدي، أو اضطرابات استقلابية مثل انخفاض البوتاسيوم، انخفاض الكالسيوم وحالة إيجابية لفيروس نقص المناعة (بغضِّ النظر عن الأدوية).[48]

هكذا، يجب مراقبة المرضى بعوامل الخطورة المذكورة أعلاه بتخطيط قلبي كهربائي متكرر وتخطيط قلبي على الخط القاعدي. لا يخضع الإطار الزمني لما ذُكر إلى أساس صارم معتمد على الأدلة؛ يمكن أن يكون التفقد السنوي في حال غياب ضخامة القلب العرضية معقولاً بتواتر جيد. من المهم تفقد تأثيرات الأدوية التي تملك فعالية مثبطة للإنزيم CYP3A4 التي تُوصف مع الميثادون، للإعلام بالتحليل للفوائد والمضار عند البدء بالميثادون.[49] يبدو أن البيبرينوفين يرتبط بشكل أقل مع تطاول فترة QTc ولهذا يمكن أن يكون بديلاً أكثر آمناً في هذه الحالة.[50] على الرغم من وجود عدة دراسات، ولذلك يمكن أن يوجد عوامل أخرى تُؤخذ بالحسبان عند اختيار البديل الأفيوني.

تُوثّق التوصيات المختصرة للنشاطات الواجب اتخاذها في الجدول 4.10. اسعَ دوماً وراء النصيحة من المختصين عند وجود الشك بتطاول فترة QT. تقترح مراجعة المراقبة بتخطيط القلب الكهربائي أنه لا يوجد أدلة كافية لفعالية الاستراتيجيات لفحوص التقصي لتطاول QTc في منع الإمراضيات القلبية والوفيات في المرضى الذين يُعالجون بالميثادون وهناك اهتمام في بعض الحالات حول كفاية العمليات المجراة لمنع دخول المرضى أو بقاءهم ضمن برامج الميثادون.[51] يجب أن يكون لدى المرضى الذين يُعالجون بالميثادون أو على وشك أن يبدأوا بالمعالجة في سياق الحالات ضمن المشفى تخطيط قلبي كهربائيECG . يجب عند إعطاء الجرعات العالية للمرضى أو عند وجود عوامل خطر أخرى إجراء تخطيط قلب كهربائي إذا كان بالإمكان، وعند علاجهم ضمن المجتمع. على الرغم من أنه يجب الأخذ بعين الاعتبار فوائد ومضار رفض المريض الذي يعالج ضمن المجتمع للحضور لإجراء تخطيط القلب الكهربائي.

الجدول 4.10 المراقبة بالتخطيط القلبي الكهربائي

	تطاول QTc على الحد الأدنى	العمل	تطاول QTc	العمل	تطاول QTc شديد	العمل
الإناث	أكثر من 470 ميلي ثانية	▪ إعادة تخطيط القلب الكهربائي ▪ الشوارد ▪ حاول تعديل مخاطر QT؛ الكوكائين، Spice جرعة ميثادون، أدوية نفسية ▪ تخطيط قلبي بشكل منتظم حتى الطبيعي	أكثر من 500 ميلي ثانية	▪ إعادة تخطيط القلب الكهربائي ▪ الشوارد ▪ حاول تعديل عوامل خطورة QT ▪ اسعَ وراء الخدمة التخصصية القلبية وللإدمان ▪ قلل جرعة الميثادون ▪ إذا استمر QTc رغم التخفيض يتم التحويل للبيبرينوفين ▪ إجراء تخطيط قلب كهربائي بشكل منتظم حتى الطبيعي	أكثر من 550 ميلي ثانية	▪ استشارة قلبية وللإدمان عاجلة ▪ الشوارد ▪ حاول تعديل عوامل خطر QT ▪ قلل ميثادون وأعد التقييم خلال أسبوع ويتم التحويل للبيبرينوفين للمرضى داخل المشافي.
الذكور	أكثر من 440 ميلي ثانية					

البيبرينوفين

البيبرينوفين (باسم تجاري سوبوتكس) في معظم الدول شادّ دوباميني جزئي مُصنّع مع فعالية داخلية قليلة وإلفة عالية لمستقبلات μ الأفيونية. هذا يعني أنه يسبب نشوة أقلّ حتى بالجرعات المشبعة للمستقبلات ويحصر بشكل متزامن نشاط الأفيونات الأخرى. البيبرينوفين فعالٌ لإدمان الهيروئين إذا وُصف بجرعات ثابتة، على الرغم من أنه ليس فعال بقدر الميثادون بالجرعات المناسبة.[11] يترافق مع احتمال استمرار أقلّ في المعالجة من الميثادون، وتقترح الخبرة السريرية أن البدء بعلاج البيبرينوفين صعبٌ بسبب الفعل المتوازن المطلوب للحفاظ على عملية انسحاب كافية بعد البدء، لكن في حالة الانسحاب الخفيفة التي تمنع الحضور لمركز الرعاية. وُجد أيضاً أنه فعالٌ في تخفيف استخدام الأفيون الموصوف وفعالٌ في تحسين المعالجة في المرضى الذين يأخذون الأفيونات.[21] لا يوجد اختلاف بين البيبرينوفين والميثادون في إتمام معالجة التسمم، ولكن مع شفاء أعراض متلازمة الانسحاب بسرعة مع البيبرينوفين.[52]

البيبرينوفين تحت اللسان

يُمتص النمط الأكثر شيوعاً من البيبرينوفين عبر الطريق تحت اللساني. يستغرق كل قرص 5–10 دقائق ليتحلل ويُمتص. إنه فعالٌ في علاج الاعتماد الأفيوني لأنه:

- يحسن أعراض الاحتياج والانسحاب وتمنعها.
- يقلل تأثيرات الاستخدام الأفيوني بسبب الإلفة العالية للمستقبلات؛ يشير المرضى إلى التأثير الحاصر.[16–18]
- جرعةٌ يومية طويلة الأمد تسمح بالإعطاء اليومي أو المتكرر. مدة التأثير المرتبطة لجرعة البيبرينوفين المعطاة: تعطي الجرعات المنخفضة (2 ملغ) تأثيراً حتى 12 ساعة، تعطي الجرعات الأعلى (16–32 ملغ) تأثيرات طويلة بين 48–72، تسمح بإعطاءه ثلاث مرات أسبوعياً.

الحقن للبيبرينوفين طويل التحرر

حقن البيبرينوفين مديد التحرر تحت الجلد (باسم تجاري البوفيدال في المملكة المتحدة والاتحاد الأوروبي، بعض مناطق في الولايات المتحدة الأمريكية) مرخصٌ به في المملكة المتحدة للحقن الأسبوعي والشهري، على سبيل المثال، أولئك الذين لديهم التزامات بالعمل والدراسة، أو الذين يحتاجون للسفر بشكل منتظم (تجعل الإعطاء اليومي للدواء صعباً) والذين يعانون من الالتزام اليومي للبرنامج الدوائي.

يقدم حقن البيبرينوفين مديد التحرر نفس التأثيرات التي يقدمها البيبرينوفين تحت اللسان، مثل تثبيط أعراض الانسحاب والاعتماد مع الحصار الأفيوني للأفيونات المأخوذة. لديه تأثير ثابت وبعض المرضى يلاحظون انخفاضاً ملحوظاً في الارتفاع والانخفاض في التراكيز المُلاحظة عند استخدام البيبرينوفين تحت اللسان. بدوره، يمكن أن يخفّض الاستخدام الأقصى. مضادات الاستطباب للبيبرينوفين مديد التحرر المحقون هي فرط الحساسية، أو الحساسية للمادة الفعالة أو السواغات، اضطراب في الوظيفة الكبدية، الاعتماد الكحولي، والهذيان الارتعاشي.

الجدول 4.11 جرعة البيبرينوفين الاعتيادية تحت اللسان والجرعات المناسبة الموصى بها لدواء البيوفيدال الأسبوعية والشهرية.

جرعة البيبرينوفين اليومية تحت اللسان	جرعة البيوفيدال الأسبوعية	جرعة البيوفيدال الشهرية
2–6 ملغ	8 ملغ	32 ملغ
8–10 ملغ	16 ملغ	64 ملغ
12–16 ملغ	24 ملغ	96 ملغ
18–24 ملغ	32 ملغ	128 ملغ

العلامات التجارية المختلفة للبيبرينوفين الفموي والتوافر الحيوي

إسبرانور هو الاسم التجاري للبيبرينوفين والذي أُستخدم بشكل كبير في خدمات الإدمان في المملكة المتحدة. يُوضع الإسبرانور على اللسان وليس تحته. تظهر الحرائك الدوائية للبيبرينوفين تنوعاً حيوياً متعلّقاً بكل فرد[53] ويُستوعب التنوع في PK عبر المعايرة العلاجية للمريض ببطء بالاستجابة للعلاج الشخصي. عموماً، التحوّل من البيبرينوفين أو العلامات التجارية الأخرى للبيبرينوفين إلى الإسبرانور، طُوّر الجدول التحويلي التالي بالاعتماد على الخبرة السريرية:

البيبرينوفين تحت اللساني	الإسبرانور المنتشر عبر الفم
8 ملغ	6 ملغ
10 ملغ	8 ملغ
12 ملغ	10 ملغ
16\14 ملغ	12 ملغ
18 ملغ	14 ملغ
22\20 ملغ	16 ملغ
26< ملغ	18 ملغ

بالاعتماد حول عدم التأكد بالنسبة للجرعة المساوية، ومن المؤكد أنه لا يجب التحويل بين العلامات التجارية من دون سبب جيد.

جرعة البدء بالبيبرينوفين

ينطبق نفس مبدأ الميثادون للبيبرينوفين عند البدء بالمعالجة. يجب أن يدرك الأطباء العاملين خارج مراكز العناية بالإدمان أن البيبرينوفين لا يظهر على معدات الفحص الدوائي للبول بالطريقة التي يظهر بها كل من الميثادون والهيروئين والكودئين. يتم فحصه بشكل شائع باستخدام معدات UDS منفصلة والتي لا تكون موجودة خارج مراكز خدمة الإدمان. هكذا، لتأكيد الاستخدام بسرعة، يجب الأخذ بعين الاعتبار إجراء تأكيد بطريقة مراقبة للاستهلاك المتعلق بالأخذ الدوائي، وعينة بولية لإجراء اختبارات معينة. متلازمة الانسحاب العاجل التي تحدث بسبب البيبرينوفين لها أهمية خاصة. تحدث متلازمة الانسحاب العاجل بسبب أن البيبرينوفين هو شاد جزئي بإلفة عالية للمستقبلات. عندما يدخل البيبرينوفين إلى الدماغ بوجود لشاد كامل، مثل الميثادون أو الهيروئين، فإنه ينافسه لمواقع الارتباط للمستقبلات الأفيونية ويستبدل الشاد الكامل. لذلك بعض المستقبلات التي تم تنبيها بشكل كلي سابقاً، تصبح منبهة بشكل جزئي. يلاحظ المريض هذا التغير كأعراض انسحاب أفيوني. إذا كان المريض من الأصل يشعر بأعراض الانسحاب، فإنه سوف يعاني من إضافة شاد جزئي والتي تحفز المستقبلات بشكل محدود كتخفيف من الانسحاب. تعليم المريض عاملٌ مهم في تخفيف المشاكل خلال التحريض. يجب إعطاء أول جرعة من البيبرينوفين عندما يشعر المريض بأعراض الانسحاب الأفيوني (علامة لانخفاض نشاط الدواء الشاد) ولذلك لكي يخفض خطر متلازمة الانسحاب العاجل. بالنسبة للميثادون، عند وجود كل من دليل أكيد على استخدام أفيوني يومي (يتضمن فحص دوائي)، وأعراض انسحاب، عندها من الملزم استخدام البيبرينوفين بوصفة.

توصيات العلاج بالجرعة البدئية:

8 ملغ من البيبرينوفين	المريض بالانسحاب ولكن ليس لديه أي عوامل خطورة
4 ملغ من البيبرينوفين	لا يعاني من أعراض متلازمة الانسحاب وليس لديه عوامل خطورة
2–4 ملغ من البيبرينوفين	المريض لديه عوامل خطورة مرافقة مثل (حالة طبية، سوء استخدام عدة أدوية، عدم القدرة على تحديد شدة الاعتماد، أو حالات نفسية أخرى)

لا يجب إعطاء أكثر من 8 ملغ من البيبرينوفين في اليوم الأول في حال لم يكن في حال لم يكن في القسم التخصصي. تكون جرعة 8 ملغ كافية في بعض الحالات. يمكن أن تزداد إلى 12–16 ملغ في اليوم التالي عند وجود دليل مستمر على الانسحاب أو لا يوجد دليل للتسمم. يمكن تقسيم الجرعات كي يتم تقييمها بشكل سريع وفوري في حال حدوث أي حالة سمية، على الرغم من أن هذا صعب في حال غياب صرف دوائي في المكان نفسه. للصيانة، توصي التوجيهات البرتقالية[1] بجرعة بين 12 و24 ملغ في اليوم. يجب طلب استشارة طبيب متخصص إذا كان هناك شك بأن الجرعة. المطلوبة ستكون أعلى من 16 ملغ، وترفع الجرعة فقط تحت استشارة الأطباء المتخصصين بحالة الإدمان.

عندما يكون المرضى يعالجون بأدوية مثبطة للانفس مثل البنزوديازيبينات، فيجب استخدام الجرعات الأخفض، ويجب مراقبة المريض خوفاً من التسمم والتثبيط التنفسي.

التحول من الميثادون إلى البيبرينوفين

يجب أن يتم هذا تحت إشراف خبراء متخصصين بوصف الدواء. يواجه المرضى الذين يتم تحويلهم من الميثادون إلى البيبرينوفين خطورة تطور أعراض متلازمة الانسحاب والتي يمكن أن تستمر بشكل خفيف من أسبوع إلى أسبوعين. العوامل التي تثير متلازمة الانسحاب مذكورة في الجدول 4.12.

الجدول 4.12 العوامل المؤثرة على متلازمة الانسحاب المسببة بالتحول من الميثادون للبيبرينوفين

الاستراتيجية الموصى بها	المناقشة	العامل
المحاولة للتحول من جرعات الميثادون أقل من 40 ملغ (غالباً أقل أو تساوي 30 ملغ). ويجب ألا تتم محاولة الاحول بجرعات أكثر من 60 ملغ.	أكثر شيوعاً مع جرعات الميثادون فوق 30 ملغ. عموماً، كلما زادت الجرعة كلما كانت أعراض متلازمة الانسحاب المتسببة أشدّ.[54]	جرعة الميثادون
إيقاف الميثادون وتأخير الجرعة الأولى حتى يحصل للمريض انسحاب من الميثادون.	يجب أن تكون الفترة على الأقل 24 ساعة. تقلل زيادة الفترة خطر حدوث متلازمة الانسحاب وشدتها. [55] [56]	الوقت بين الجرعة الأخيرة من الميثادون والجرعة الأولى من البيبرينوفين
يجب أن تكون أول جرعة عموماً 4ملغ، ويجب مراجعة المرضى كل 2–3 ساعات لاحقاً.	الجرعات المنخفضة من البيبرينوفين(2ملغ) غير مناسبة لتستبدل الميثادون. الجرعات الأولى العالية من البيبرينوفين(8ملغ) هي الأكثر احتمالاً لإحداث الانسحاب.	جرعة البيبرينوفين
يجب إعلام المرضى مسبقاً، ويجب أن توجد خطو طوارئ للأعراض الشديدة.	المرضى غير المستعدين للانسحاب المحدث أكثرُ عرضةً ليكونوا متوترين ومتشوشين بسبب تأثيره.	استعداد المريض
يجب إعطاء الأدوية بالتوافق مع خطة التدبير.	الدواء العرضي (الليفوكسيدين) فعالٌ فقط في تخفيف الأعراض.	استخدام أدوية أخرى

التحويل من جرعة الميثادون 40 ملغ (بشكل مثالي أقل أو يساوي 30 ملغ) للبيبرينوفين.

يجب أن يوقف الميثادون بشكل متقطع، ويجب أن تُعطى الجرعة الأولى من البيبرينوفين على الأقل بعد 24 ساعة من آخر جرعة للميثادون.

يُوصى بمعدلات التحويل التالية في بداية المعالجة ولكن يمكن أن يُحتاج جرعات أعلى بالاعتماد على القدوم السريري.

اليوم الثاني: جرعة البيبرينوفين	اليوم الأول: جرعة البيبرينوفين البدئية	آخر جرعة للبيبرينوفين
6–8 ملغ	4 ملغ	20–40 ملغ
4–8 ملغ	4 ملغ	10–20 ملغ
2–4 ملغ	2 ملغ	1–10 ملغ

التحويل من الميثادون جرعة 40–60 ملغ للبيبرينوفين

- يجب أن يتم تخفيض جرعة الميثادون قدر الإمكان من دون الإخلال بتوازن المريض أو جعل حالته فوضوية وبعدها يتم إيقافه باختلال.
- يجب أن تؤخر أول جرعة من البيبرينوفين حتى يظهر المريض علامات واضحة على الانسحاب، عموماً بعد 48 إلى 96 ساعة بعد الجرعة الأخيرة من الميثادون.
- يجب إعطاء جرعة أولية من الميثادون 2–4 ملغ ويجب مراجعة المريض كل 2–3 ساعات.
- إذا بدأ الانسحاب، يجب إعطاء معالجات عرضية.
- إذا لم يكن يوجد أي بدء أو تفاقم للانسحاب، يمكن إعطاء 2–4 ملغ إضافية من البيبرينوفين في نفس اليوم.
- يجب مراجعة المريض في اليوم التالي حيث عندها الجرعة يمكن أن تزداد لتصبح بين 8 و12 ملغ.

التحويل من الميثادون بجرعات أكبر من 60 ملغ إلى البيبرينوفين.

يجب ألا تتم محاولة إجراء هذه التحويلات في المرضى خارج المشفى إلا في ظروف استثنائية ومن قبل متخصصين ذوي خبرة. يمكن إزالة الميثادون جزئياً من المريض وتحويله إلى البيبرينوفين عندما تكون جرعات الميثادون تحت 30 ملغ يومياً. عموماً، إذا كان التحويل من الميثادون بجرعات عالية إلى البيبرينوفين مطلوباً، يجب الأخذ بعين الاعتبار تحويل المريض من وحدة لقبول مرضى العناية بالإدمان متخصصة بهذا المجال عند الإمكانية بذلك.

التحويل من الأفيونات الأخرى الموصوفة إلى البيبرينوفين.

يوفر الدليل استحقاقاً في المعالجة بالأفيونات الموصوفة بحالة الاعتماد الأفيوني مع البيبرينوفين، ووجد أنه من المهم توفير التزام بالدواء وتخفيف سوء وصف الأفيونات.[21] في المملكة المتحدة، توصي التوجيهات البرتقالية بتقسيم الجرعات إلى جرعات صغيرة للتأكد من الجرعة المطلوبة للاستقرار.[1]

البدء بالبيبرينوفين من تسكين الألم المتحكم من المريض

يُستخدم تسكين الألم المتحكم من المريض (PCA) بشكل شائع في تدبير الألم الحاد والشديد. يمكن أن يتلقى المرضى الأفيونات (المورفين أو الفنتانيل) وريدياً عند الطلب، ضمن حدود محددة مسبقاً.[57]

للمرضى الذين وُصف لهم البيبرينوفين مسبقاً قبل أن يكونوا على PCA، يُوصى بالبيبرينوفين تحت اللسان بجرعة 0.4 ملغ، أربع مرات يومياً عندما يخضع المريض لل PCA كبدء للمعالجة المبدلة للأفيونات. الجرعات المتداخلة من البيبرينوفين مهمة لتجنب التراكيز القمية المعتادة، والتي تزيد عطر إحداث متلازمة الانسحاب.

في اليوم الأول، عندما لا يُطلب PCA (اليوم الأول في الجدول 4.13)، البيبرينوفين يمكن أن يُرفع ليصبح 2 ملغ تحت اللسان، مرتين يومياً. اليوم التالي، يمكن زيادة الجرعة ل4 ملغ، مرتين يومياً. يمكن إعطاء البيبرينوفين مرة واحدة يومياً بجرعة 8 ملغ. تعديل الجرعة ضروري أحياناً إذا ساءت الأعراض فوراً بعد إعطاء البيبرينوفين. في هذه الحالة، لا تعطي البيبرينوفين أكثر من ذلك وتواصل مع المختص في حالة الإدمان لطلب نصيحة.

الجدول 4.13 تسكين الألم المتحكم من قبل المريض لإعادة البدء

اليوم	المريض على PCA	جرعة البيبرينوفين تحت اللسان	التكرار
0	نعم	0.4 ملغ	4 مرات في اليوم
1	لا	1 ملغ	مرتين يومياً
2	لا	2 ملغ	مرتين يومياً
3	لا	4 ملغ	مرة يومياً
NB يمكن أن يكون تعديل الجرعة ضرورياً إذا ساءت أعراض متلازمة الانسحاب فوراً بعد البيبرينوفين			

الاستقرار بعد إعطاء جرعة البيبرينوفين

يجب أن يأتي المرضى خارج المشفى بشكل منتظم في أول عدة أيام ليسمحوا للطبيب الذي وصف الدواء بتقييمهم ومعايرة الجرعات المعطاة. يجب رفع الجرعة بمقدار 2–4 ملغ كل مرة، يومياً عند الضرورة، حتى الوصول إلى الجرعة القصوى اليومية بمقدار 32 ملغ. جرعات الصيانة الفعالة الموصى بها يجب أن تكون بين 12–16 ملغ يومياً[1]. ويجب أن يكون المرضى قادرون على تحقيق مستوى الصيانة خلال 1–2 أسبوع من البدء بالبيبرينوفين، عادةً أسرع من الميثادون.

البيبرينوفين بجرعة أقل من الجرعة اليومية

البيبرينوفين مرخص في المملكة المتحدة كدواء يومي. تشير الأدلة العالمية والخبرات إلى أن الزبائن يكونوا مرتاحين بجرعة واحدة كل يومين إلى ثلاثة أيام. [58] [61] قد يكون هذا ذو صلة عند المرضى المعالجين بالبيبرينوفين والذين أُعتبروا غير مناسبين لإيقاف الدواء بسبب خطورة التحوّل. يُوصى بمعدل التحويل التالي:

جرعة البيبرينوفين ليومين = 2× الجرعة اليومية من البيبرينوفين (كحد أقصى 32 ملغ)
جرعة البيبرينوفين لثلاثة أيام = 3× الجرعة اليومية من البيبرينوفين (كحد أقصى 32 ملغ)

الانتباه: في حالة تمكن المرضى من الاستقرار والارتياح على البيبرينوفين (عادة الذين يتحولون من الميثادون)، يجب الانتباه إلى وجود الخيار للتحول إلى الميثادون. يمكن البدء بجرعة الميثادون بعد 24 ساعة من آخر جرعة للبيبرينوفين. يجب معايرة الجرعات بحذر حسب الاستجابة السريرية، والانتباه للتأثير الحاصر المتبقي والذي يمكن أن يدوم لعدة أيام، تعني أن الميثادون يمكن أن يسبب سمية تحدث بشكل لاحق.

المحاذير باستخدام البيبرينوفين

- وظيفة الكبد: تقترح بعض الأدلة أن البيبرينوفين بجرعات عالية يمكن أن يسبب تغيرات في الوظيفة الكبدية في الأفراد بقصة مرض كبدي.[62] يجب قياس وظائف الكبد عند هؤلاء المرضى قبل البدء بالتقصي والمتابعة التي تجرى كل 6–12 أسبوع بعد البدء بالبيبرينوفين. يمكن إجراء اختبارات متكررة للمرضى بخطورة مهمة، مثل مرض كبدي شديد. لا تكون الإنزيمات الكبدية المرتفعة بغياب مرض كبدي مهم سريرياً مضادَ استطبابٍ بالضرورة مع العلاج بالبيبرينوفين.
- التسمم: لا يجب أن يُعطى البيبرينوفين لأي مريض يُظهر أعراض التسمم، خصوصاً بسبب المحول أو أدوية مثبطة أخرى (مثل البنزوديازيبينات، الأدوية المضادة للذهان المهدئة والبيرغابلين[39]). يمكن أن تسبب البيبرينوفين مع الأدوية المهدئة الأخرى تثبيطاً تنفسياً، تهدئة، وغيبوبة، ووفاة. يجب تذكر استخدام الكحول والأدوية غير القانونية المترابطة عند الأخذ بعين الاعتبار الوصف التالي للبيرينوفين بسبب زيادة خطر الجرعة المفرطة مع سوء الاستخدام للمواد المتعددة.

الجرعة المفرطة للبيبرينوفين

يُعتبر البيبرينوفين (كدواء مفرد في الجرعة المفرطة) أكثر أماناً من الميثادون والهيروئين بسبب احتمالية التثبيط التنفسي الأقل ارتباطاً مع الموت بالجرعة المفرطة.[63] عموماً، بالترافق مع الأدوية المثبطة للتنفس الأخرى، التأثيرات تكون أصعب من ناحية التدبير. يمكن أن تُحتاج جرعات عالية من النالوكسون (10–15 ملغ) لعكس تأثيرات البيبرينوفين على الرغم من أن جرعات أخفض مثل (0.8–2 ملغ) قد تكون كافية.[4] كنتيجة لذلك، يكون دعم التهوية مطلوباً في حالات يساهم البيبرينوفين في التثبيط التنفسي (الجرعة المفرطة من الأدوية المتعددة).

البيبرينوفين مع النالوكسون (سوبوكسون)

يجب أن يُعطى الانتباه من قبل الطبيب للبيبرينوفين/نالوكسون والذي يمكن أن يقلل خطر التحوّل. معدلات الامتصاص المختلفة تحت اللسانية والوريدية لتركيبات النالوكسون والبيبرينوفين هي عوامل أساسية بحيث؛ إذا أُعطي النالوكسون عن طريق تحت اللسان سيكون له تأثيرات مهملة. عموماً عند مزجهم مع بعضهم وحقنه، فإن النالوكسون سيكون له تأثير مهم ويقلل تأثير البيبرينوفين بوقت قصير ومن المحتمل أن يسبب انسحاب للمرضى المعتمدين على الأفيونات الحاصرة الشاملة.

تحضيرات الأفيونات الفموية البديلة

يجب أن يبقى الميثادون الفموي والبيبرينوفين بأن يكون الحجر الأساسي في العلاج؛[1] لم تُرخّص خيارات أخرى فموية مثل تحضيرات المورفين بطيئة التحرر (SROM) والديهيدروكودئين لعلاج الاعتماد الأفيوني.

عموماً في بعض الحالات يمكن لطبيب سريري متخصص أن يوصف الديهيدروكودئين بحالات خاصة كعلاج صيانة، بينما المرضى يكونوا غير قابلين لتحمل الميثادون والبيبرينوفين أو في ظروف أخرى استثنائية بالأخذ بعين الاعتبار الصعوبات المترافقة مع العمر النصفي، متطلبات الإشراف والقدرة على التحويل.[1]

أظهرت تحضيرات المورفين الفموي بطيء التحرر (SROM) أنها نافعةٌ في أوروبا كعلاج صيانة لأولئك الذين لم يتحملوا الميثادون، فقط من قبل الأطباء المتخصصين.[1] اقترحت مراجعة الدراسات من SROM أنه لم يوجد أدلة غير كافية لتقييم فعالية هذه المعالجة.

الدياموروفين القابل للحقن لصيانة الوصف الدوائي

يوجد أدلة تجبر على دعم استخدام الصيانة بالدياموروفين القابل للحقن لعلاج المرضى الذين لا يحصلوا على فائدة من OST الخط الأول.[66] بسبب الاختلاف بوصفات الأدوية المعاصرة القابلة للحقن من الأدوية الأفيونية القابلة للحقن غير المُشرَف عليها يجب على المريض ما يلي:

- الحضور شخصياً لصيانة المعالجة بالأفيونات القابلة للحقن بشكل يومي أو متكرر بحسب خطة العلاج.
- حقن جرعة الدواء تحت إشراف فرد ذي كفاءة أو فرد من أفراد الطاقم الطبي.
- لا يجب إعطاء أي أدوية جاهزة قابلة للحقن.

يجب في المملكة المتحدة للطبيب أن يوصف دياموروفين للاعتماد الأفيوني أن يكون حاملاً لشهادة من المكتب الرئيسي. تُوصف المعالجة المبدلة للأفيونات عبر الفم لعدة أيام عندما تكون المعالجة القابلة للحقن غير متوفرة في حال لم تكن عيادة الحقن متوفرة يومياً. تختلف هذه المعالجة عن غرف الحقن والتي هي أماكن آمنة بمعدات معقمة للمرضى الذين يستخدمون أدوية عبر الوريد (عادة ليس ضمن المعالجة)؛ حيث هذه هي جزءٌ من عرض كلي مع تداخلات نفسية اجتماعية مرافقة. على الرغم من إظهار فعاليتها المرتبطة بالسعر،[67] تم تحديد استخدامها بسبب كلفتها العالية.

حالياً، يجب فقط أخذ المرضى الذين لديهم أدوية أفيونية للحقن بعين الاعتبار، مترافقة تلك الأدوية مع تداخلات نفسية اجتماعية، كجزء من عرض كامل من الرعاية. هو خيارٌ للمرضى الذين لم يستجيبوا بشكل مناسب للمعالجة المعيضة للأفيون الفموية وفي منطقة حيث يمكن أن تُدعم بالإشراف الضروري للإستهلاك الخاضع للإشراف.[1] [68] يتم فحص المرضى الذين يخضعون للحقن الخاضع للإشراف في مراكز متخصصة مرتين يومياً. يجب على الأطباء الذين يشرفون على معالجة المرضى، المقبولين بحالة حادة للمشفى ويعالجون بالدياموروفين، أن يحصلوا على استشارة بخصوص السياسات المحلية، بشكل اعتيادي محادثة موثّقة مع طبيب نفسي يشرف على إعطاء الأدوية متخصص بالإدمان حيث يكون هذا الطبيب كافياً للمتابعة في هذه الوصفة.

علاج الاعتماد الأفيوني في جناح الطب النفسي

يمكن أن يحدث فرط الجرعة للأفيونات في المشفى. يجب أن يكون لكل المرضى المقبولين بالمشفى بقصة اعتماد أفيوني أن يكون لديهم نالكسون جاهز عند الحاجة.

في سياق المرضى المقبولين، من الملزم معالجة الانسحاب الأفيوني للسماح للمريض أن يبقى في الجناح وأن يشترك في التداخلات التي تحصل بسبب القبول لسبب نفسي. أكثر وسيلة ذات كفاءة، لعلاج الانسحاب الأفيوني خلال القبول النفسي، استمرار المعالجة المعيضة للأفيونات الموجودة مسبقاً. يجب، من أجل الاستمرار في وصف نفس الجرعة من العلاج المبدل للأفيونات، التأكيد على ما يلي:

- التأكيد من خدمات الإدمان بالاعتبار حول الجرعة الموصوفة.
- التأكيد من الصيدلية التي تم صرف الدواء منها مع الانتباه للجرعة الخاضعة للإشراف وإذا كانت أي جرعات تخفيضية تم إعطاؤها. إذا كانت الجرعة المشرف عليها منذ 3 أيام، سيحتاج المريض لإعادة البدء بالعلاج المبدل للأفيونات لتجنب الجرعة المفرطة (انظر القسم المتعلق ببدء العلاج). يمكن أن يكون المرضى الذين قبلوا في عطلات نهاية الأسبوع قد أخذوا جرعات تخفيضية ليس من الضروري أن يكشفوا عنها إذا لم يتم سؤالهم عنها مباشرةً. يمكن أن يكونوا قد فقدوا التحمل ويحتاجون إعادة البدء بالاعتماد على نصيحة الطبيب المختص بالإدمان.

يحدث الاستمرار في الجرعة المبلغ عنها للمعالجة المبدلة للأفيونات فقط إذا تم تأكيد المعلومات المذكورة آنفاً مع تأكيد ما يلي:

- يبدو المريض نشطاً ومرتاحاً على هذه الجرعة.
- لا يبدو المريض مسموماً بالمواد الأخرى.

إذا وُجد أي شك أو خوف حول أي من العوامل المذكورة أعلاه لا يجب إعطاء المعالجة المبدلة للأفيونات.

الأطباء الحديثون يمكن أن يجدوا أنفسهم يعتنون بالمريض بانسحاب أفيوني في ظروف لم يستطيعوا التأكيد فوراً لكل المعلومات المذكورة آنفاً ووصفوا OST بأمان. الانسحاب الأفيوني، ليس مميتاً، ولكنه مكروهاً ويحمل مخاطر إذا ترافق مع خروج المريض من ذاته من المشفى عندما يكون بحاجة للرعاية داخل المشفى. يمكن أن تكون الأدوية الأخرى مساعدة في تدبير الانسحاب الأفيوني حتى يتم السعي وراء المساعدة المناسبة، على الرغم من وجود فائدة قليلة بمجرد البدء بالعلاج المبدل للأفيونات واستخدامهم خلال تحريض OST لا يكون مُشجعاً بسبب المخاطر المترافقة مع الأدوية المرافقة والمواد المتعددة. ما يلي هي توصيات بالاعتماد على التوصيات السريرية الحالية للمملكة المتحدة لعلاج الاعتماد الدوائي لعلاج بعض الأعراض النوعية. (الجدول4.14):[1]

الجدول 4.14 علاج الاعتماد الدوائي لعلاج أعراض معينة (مأخوذ من سوء الاستخدام الدوائي والاعتماد، التوجيهات البريطانية للتدبير السريري 2017)

العرض	المعالجة
الإسهال	لوبيراميد 4 ملغ ثم 2 ملغ بعد كل براز رخو؛ كحد أقصى 16 ملغ يومياً لخمسة أيام
الغثيان والإقياء	ميتوكلوبراميد 10 ملغ مرتين باليوم وكحد أقصى 5 أيام أو البروكلوروبرازين 5 ملغ مرتين باليوم أو 12.5 ملغ عبر العضل مرتين باليوم
الألم البطني	الميبيفيرين 135 ملغ
التهيج والتوتر والأرق،	ديازيبام حتى 5–10 ملغ مرتين باليوم عندما يُطلب أو زوبيكولون 7.5 ملغ ليلاً للمرضى بقصة اعتماد على البنزوديازيبينات
والألم العضلي والصداع	الباراسيتامول، الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. المراهم الموضعية مفيدة في علاج الآلام العضلية من الانسحاب من الميثادون
Bd مرتين باليوم، td ثلاث مرات باليوم	

المرضى المقبولون للعلاج النفسي الطارئ، لا يجب إزالة السمية من OST، ويجب الاعتبار حول بدء OST في المرضى المعتمدين على الأفيونات والذين لم يبدأوا في المعالجة (بحسب نصيحة مختصي الإدمان المحليين).

البدء بالميثادون في الجناح بالحالات الحادة (أو عبر غير المتخصصين في سياق غير إدماني)

التحريض اليوم الأول:

يجب أن يُظهر المريض أعراضاً موثّقة لأعراض الانسحاب الأفيوني، كما يتم تقييمه بمقياس الانسحاب الأفيوني مثل COWS (الجدول4.3):

- أعطِ جرعة من الميثادون 10 ملغ بمزيج 1ملغ\1مل بالاعتماد على شدة الانسحاب. يجب أن يُعطى بجرعة وحيدة فقط. سيبدأ الميثادون بتأثيره خلال 20–30 دقيقة حتى بصل التركيز الأقصى خلال 4 ساعات.
- استمر بمراقبة أعراض الانسحاب خلال فترات قدرها 4 ساعات وأعطِ جرعة أخرى قدرها 5–10 ملغ كلما طُلب ذلك، أيضاً لاحظ علامات التسمم.
- الجرعة الأولية اليومية (على مدار 24 ساعة) لن تكون بالعادة أكثر من 30 ملغ.
- أعطِ النالوكسون الجاهز كلما طُلب في حالة فرط الجرعة. كن حذراً من التراكم، الجرعات البدئية تصبح تدريجياً سمية إذا استمرت.

اليوم الثاني:

- أعطِ نفس الجرعة كلما تطلبت حالة المريض كما هو الحال في اليوم الأول كجرعة وحيدة أو بجرعات منفصلة.
- استمر بمراقبة أعراض الانسحاب والتهدئة.

الإعطاء المستمر:

- خذ بعين الاعتبار زيادة الجرعة أكثر كل 5–10 دقائق تدريجياً كل 3–4 أيام حتى الشفاء التام لأعراض متلازمة الانسحاب، مع استشارة متخصصي الإدمان.
- عند تحقيق الإدمان، استمر بإعطاء الجرعات المطلوبة.

في سياق المرضى المقبولين داخل المشفى، يُنصح للمريض أن يكون محافظاً على جرعة مستقرة بدلاً من محاولة إزالة السمية.

التبديل من الجرعات الثنائية اليومية إلى الجرعة الوحيدة

يتم تحويل المرضى بحالات حادة للمشافي للطوارئ إلى عيادة الطب النفسي بجرعة منفصلة من الميثادون. تقسيم الجرعات في المجتمع يجمل خطراً للتحول لذلك لا يُشجع عليه إلا في الحمل. قبل بيوم من التخريج، يجب تحويل الجرعة إلى جرعة وحيدة ويجب مراقبة التهدئة والتثبيط التنفسي، حيث تميل تلك الحالات للحدوث في تراكيز الميثادون القصوى.

كل المرضى الذين يُخرَّجون من الجناح يجب تدريبهم على THN[1] ويجب أن يتعاملوا معه ويؤخذ موعد لهم بقسم الخدمات للإدمان قبل تخريجهم.

وصف الأدوية ذات التأثير النفسي في مرضى الاعتماد الدوباميني

يرى الأطباء النفسيون العامّون المرضى المصابين بالإدمان لعلاج الأمراض النفسية المرافقة. وُجدت التوجيهات الحديثة العامة التي تعالج الحالات النفسية المرافقة للأمراض دوائياً من قبل الاتحاد البريطاني للتوجيهات الدوائية النفسية لسوء استخدام المواد.[69] بشكل عام، يجب أن يكون الأطباء حذرين حول وصف الأدوية المصنّفة للاضطرابات النفسية المرافقة للأمراض والتي تتضمن التهدئة بسبب زيادة الخطر التثبيط التنفسي مثل البيرغابالين والذي يترافق بخطر الجرعة المفرطة.[39] البيرغابالين والأولانزيبين لديهم احتمال لسوء الاستخدام في المرضى المعتمدين على الأفيونات.[70،71] يعاني المرضى بالاعتماد الأفيوني من الاكتئاب بشكل غير متناسق، وحوالي نصفهم يطابق معايير الاكتئاب. يتطلبوا 20–50% جرعات أعلى من الميثادون أكثر من المرضى غير المصابين بالإدمان للوصول إلى الاستقرار.[72] لكن الاستقرار يمكن أن يسبق النكس في غالبية الحالات.[73] هنالك أدلة حول التجربة السريرية المحدودة لنوعية منخفضة إلى متوسطة بالاعتماد على الأدوية المضادة للاكتئاب لاستخدامها بالاعتماد الأفيوني والتي تقترح وجود فائدة محدودة بالمقارنة بين المزاج وجرعة الدواء.[69،73] الدراسات الإيجابية كانت بشكل كبير

بين أولئك الذين يستخدمون الأدوية المتعددة مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة؛[74] عموماً، لا يوصى بـTCA عند المرضى بأدوية مسببة لسوء استخدام المواد مع الإمراضيات المرافقة بسبب السمية القلبية.[75] يتضمن الأسلوب الموصى به لعلاج الاكتئاب أولاً استقرار مرضى الذين يُعالجون بالمعالجة المبدلة للأفيونات، ثم إذا استمر الاكتئاب نجرّب SSRIs بسبب الأمان النسبي لها، ولكن تفشل الاستجابة عند المرضى بالأخذ بعين الاعتبار التأثيرات الدوائية المشتركة لمضادات الاكتئاب كخط ثانٍ.[74] السيرتالين الدواء المختار للمرضى المعالجين بالميثادون بسبب أن له تأثيرات متداخلة محدودة.

إزالة سمية الأفيونات وأنظمة الإنقاص

يمكن الاستمرار بصيانة الأفيونات لعدة أسابيع حتى تقريباً لفترة طويلة جداً، بالاعتماد على الحاجة السريرية. يعتمد المرضى على إزالة السمية بعد فترة قصير من الاستقرار وكل المرضى يمكن أن يقرروا بإزالة السمية بعد فترات أطول من وصف الأدوية التي تسبب الاستقرار. يجب أن تكون كل رامج إزالة السمية جزءاً من برامج الرعاية. بالاعتماد على خطر الجرعة الشديدة المفرطة بعد إزالة السمية، يجب أن تدرّب المراكز التي تقدم هذا النوع من العناية المرضى حول هذه المخاطر وتزودهم وتدربهم على استعمال النالوكسون في حالة الجرعة المفرطة وحالة الطوارئ. بالاعتماد على طول فترة إزالة السمية، تصرح توصيات NICE أن تخفيض الجرعة يمكن أن يحصل بالفترة بين عدة أيام إلى عدة أشهر، بوقت أطول للجرعة البدئية التي تأخذ وقتاً أطول لتحدث التأثير، وتشير إلى أن الفترة حتى 3 أشهر مثاليةٌ لتخفيض الميثادون ، بينما البيبرينوفين يُجرى تخفيضه نموذجياً على مدار 14 يوم حتى عدة أسابيع.[76] في الممارسة العملية، يمكن أن يستمر إزالة السمية في المجتمع لفترة أطول وهذا يزيد راحة المريض خلال العملية، المطاوعة في خطة العلاج، والامتناع عن الأدوية الممنوعة خلال إزالة السمية والامتناع عن الأدوية بشكل نهائي بعد إزالة السمية.

إزالة السمية في سياق المرضى المقبولين في المشفى، تشير توصيات NICE، إلى أنه يمكن أن يحدث بفترة أقصر من الذي يحدث ضمن المجتمع (مقترحاً 14–21 يوماً للميثادون و7–14 للبيبرينوفين) وتساعد البيئة الداعمة متلقي الخدمة لتحمّل أعراض متلازمة الانسحاب الظاهرة.[77] في المجتمع، يُحقق الاستقرار على جرعة الأفيون المستبدل أولاً، يُتبع بتخفيف الجرعة بشكل تدريجي، وتُوصف أدوية إضافية بحكمة لأعراض الانسحاب كلما دعت الحاجة لذلك.

يحمل إزالة السمية خطر كبير من النكس وكذلك جرعة مفرطة مميتة. لذلك، إذا تعرّض المريض لإزالة السمية، فيوجد حاجة للعناية المناسبة التالية في المكان، مثل برامج إعادة التأهيل والدعم الاجتماعي. للمرضى الذين لديهم مشاكل طبية طارئة أو نفسية عند القبول، لا يُستطب العلاج بإزالة السمية إلا مع دعم المراكز المتخصصة وتم تجهيز إجراءات العناية التالية في المكان.

انسحاب المواد الأفيونية في أوساط المجتمع

الميثادون (Methadone)

بعد فترة من الاستقرار باستخدام الميثادون أو فترة أطول من المداومة عليه، قد يتفق المريض والواصف على برنامج تخفيض كجزء من خطة الرعاية لتقليل جرعة الميثادون اليومية .سيكون التخفيض المعتاد بمقدار 5 -10ملغ أسبوعيًا أو كل أسبوعين على الرغم من أنه قد يكون هناك اختلاف كبير في التخفيض وسرعة التخفيض .في المجتمع المحلي، يعد تفضيل المريض هو المتغير الأكثر أهمية من حيث تقليل الجرعة ومعدل التخفيض .يجب مراجعة برنامج علاج الإدمان بانتظام وأن يظل مرنًا للتعديلات والتغييرات، مثل الانتكاس بتعاطي المخدرات غير المشروعة أو مخاوف وقلق المريض بشأن سرعة التخفيض .عوامل مثل زيادة تعاطي الهيروين أو غيره من المخدرات أو تدهور الحالة الجسدية أو النفسية أو الاجتماعية للمريض قد تستدعي زيادة مؤقتة أو تثبيت الجرعة أو تباطؤ معدل التخفيض .في نهاية عملية علاج الإدمان، قد يكون تخفيض الجرعة أبطأ :1-2 ملغ/أسبوع .تظهر الدراسات الحديثة أن طول فترة الثبات على علاج المداومة وجداول التخفيض المطولة (حتى عام) تحسن بشكل كبير فرص تحقيق الامتناع عن التعاطي.[78]

البوبرينورفين (Buprenorphine)

تنطبق نفس مبادئ الميثادون عند التخطيط لنظام علاج الإدمان من البوبرينورفين .يجب أن يكون تخفيض الجرعة تدريجيًا لتقليل الانزعاج الناتج عن الانسحاب نظام التخفيض المقترح:

معدل التخفيض(Reduction rate)	الجرعة اليومية من البوبرينورفين (Daily dose)
4 ملغ كل 1-2 أسابيع	فوق 16 ملغ
2-4 ملغ كل 1-2 أسابيع	8-16 ملغ
2 ملغ / أسبوع أو أسبوعين	2-8 ملغ
تقليل بنسبة 0,4-0,8 ملغ / أسبوع	أقل من 2 ملغ

انسحاب المواد الأفيونية في بيئة متخصصة لعلاج الإدمان داخل المستشفى

الميثادون (Methadone)

يجب أن يحصل المرضى على تقييم الجرعة الأولية للميثادون على مدار 48 ساعة من قبل فريق متخصص للمرضى الداخليين .يمكن بعد ذلك تخفيض الجرعة بعد اتباع نظام خطي لمدة تصل إلى 4 أسابيع.[76]

البوبرينورفين (Buprenorphine)

يمكن استخدام البوبرينورفين بشكل فعال لعلاج الإدمان للمرضى الداخليين على المدى القصير باتباع نفس المبادئ المتبعة مع الميثادون.

ALGRAWANY

النالتريكسون في الوقاية من الانتكاس(Naltrexone)

الأدلة على فعالية النالتريكسون كعلاج للوقاية من الانتكاس لدى المتعاطين سيئوالاستخدام للمواد الأفيونية غير حاسمة.[79] ومع ذلك، فقد وجد المعهد الوطني للصحة وجودة الرعاية NICE أن النالتريكسون هو استراتيجية علاجية فعالة من حيث التكلفة في المساعدة على الامتناع عن إساءة استخدام المواد الأفيونية لأولئك الذين يفضلون برنامج الامتناع التعاطي .ويكونون على علم تام بالآثار الضارة المحتملة وفوائد العلاج، ولديهم دافع كبير لمواصلة العلاج ولديهم شريك منسجم داعم .[80] قد يكون لغرس النالتريكسون، غير مرخص حاليًا في المملكة المتحدة UK، دور يلعبه في الحد من استخدام المواد الأفيونية في البيئة السكانية المحفزة لتعاطي المرضى.[81]

تعتبر المراقبة الدقيقة ذات أهمية خاصة عند بدء العلاج بالنالتريكسون بسبب ارتفاع خطر فرط الجرعة المميت في هذا الوقت .قد يرتبط التوقف عن تناول النالتريكسون أيضًا بزيادة فرط الجرعة غير المقصودة من المواد الأفيونية غير المشروعة .وبالتالي، فإن الإشراف على تناول النالتريكسون والاختيار الدقيق لمن وصفه (أولئك الذين يركزون على الامتناع عن التعاطي ويحفزونهم) أمر مهم للغاية .علاوة على ذلك، فإن الأشخاص الذين يتناولون النالتريكسون غالبًا ما يعانون من آثار سلبية ضارة تتمثل في الانزعاج (القلق)، والاكتئاب والأرق، مما قد يؤدي إلى الانتكاس والعودة للاستخدام غير المشروع للمواد الأفيونية أثناء العلاج بالنالتريكسون، أو الفشل في مواصلة العلاج .قد يكون سبب الانزعاج (dysphoria) إما الانسحاب من المخدرات غير المشروعة أو العلاج بالنالتريكسون نفسه، مما يؤكد أهمية وصف النالتريكسون كجزء من برنامج الرعاية الذي يشمل العلاج النفسي والاجتماعي والداعم العام.[80]

البدء بالنالتريكسون (Naltrexone)

يميل النالتريكسون إلى التسبب في استجابة انسحابية حادة لدى المرضى الذين اما يتعاطون حاليًا أدوية أفيونية أو الذين كانوا يتناولون أدوية أفيونية سابقًا ولم تكن هناك فترة "ازالة سمية " كافية قبل إعطاء النالتريكسون.

يعتمد الحد الأدنى الموصى به للفاصل الزمني بين إيقاف المواد الأفيونية والبدء بالنالتريكسون على المادة الأفيونية المستخدمة ومدة الاستخدام والكمية المأخوذة كجرعة أخيرة .سوف تتطلب الناهضات الأفيونية ذات عمر النصف الطويل مثل الميثادون فترة ازالة السمية تصل إلى 10 أيام، في حين أن المواد الأفيونية ذات المفعول الأقصر مثل الهيروين أو المورفين أو الفينتانيل قد تتطلب ما يصل إلى 7 أيام فقط . تشير تجربة استخدام البوبرينورفين إلى أن فترة ازالة السمية التي تصل إلى 7 أيام كافية إذا كانت جرعة البوبرينورفين النهائية أكبر من 2 ملغ، ومدة الاستخدام أقل من أسبوعين . في بعض الحالات يمكن البدء بالنالتريكسون خلال 2-3 أيام من توقف المريض (على سبيل المثال، إذا كانت جرعة البوبرينورفين النهائية أقل من 2 ملغ ومدة الاستخدام أقل من أسبوعين) .

يمكن إعطاء جرعة اختبار من النالوكسون naloxone (0.2-0.8 ملغ، والتي لها نصف عمر أقصر بكثير من النالتريكسون)، للمريض كجرعة في العضل IM قبل بدء العلاج بالنالتريكسون .ستكون أي أعراض انسحاب متسارعة لمدة أقصر مما لو تم التعجيل بها بواسطة النالتريكسون.

يجب إخطار المرضى بمخاطر الانسحاب قبل إعطاء الجرعة .من الجدير استجواب المريض بدقة حول ما إذا كان قد تناول أي مستحضر يحتوي على مواد أفيونية دون علمه (على سبيل المثال، المسكنات التي لا تستلزم وصفة طبية) .

نقاط مهمة بخصوص وصف النالتريكسون (naltrexone)

- تأكد من أن المُراجع على علم تام بالمخاطر المتزايدة نتيجة فرط الجرعة المميت من المواد الأفيونية
- بعد علاج الإدمان وأي فترة من الامتناع عن التعاطي، فإن تحمل الفرد للمواد الأفيونية سينخفض بشكل ملحوظ. في مثل هذا الوقت، يؤدي استخدام المواد الأفيونية إلى زيادة خطر تعرض الفرد لفرط الجرعة بشكل كبير.
- قد يرتبط التوقف عن تناول النالتريكسون أيضًا بزيادة فرط الجرعة غير المقصودة من المواد الأفيونية غير المشروعة، مما يؤكد الحاجة إلى المراقبة الدقيقة ودعم المُراجع في هذا الوقت.

جرعة النالتريكسون (naltrexone)

يجب إعطاء جرعة أولية من النالتريكسون 25 ملغ بعد فترة مناسبة خالية من المواد الأفيونية (وتحدي النالوكسون إذا كان ذلك مناسبًا).يجب مراقبة أعراض انسحاب المواد الأفيونية للمريض لمدة 4 ساعات بعد الجرعة الأولى .يجب أن يكون دواء المعالجة العرضية للانسحاب (مثل لوفيكسيدين lofexidine) متاحًا للاستخدام، إذا لزم الأمر، في اليوم الأول من جرعات النالتريكسون (قد تستمر أعراض الانسحاب لمدة تصل إلى 8-4 ساعات) .بمجرد أن يتحمل المريض هذه الجرعة المنخفضة من النالتريكسون، يمكن زيادة الجرعات اللاحقة إلى 50 ملغ يوميًا كجرعة مداومة.

يمنع استخدام النالتريكسون في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد، ويجب مراقبة اختبارات وظائف الكبد (LFTs) أثناء العلاج.

السيطرة على الألم لدى المرضى على المعالجة البديلة للأفيونات OST

تسكين الألم للمرضى الذين يوصف لهم الميثادون (methadone)

يجب استخدام المسكنات غير الأفيونية بشكل مفضل (مثل الباراسيتامول ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs) في البداية عندما يكون ذلك مناسباً .إذا كان هناك استطباب لمسكن ألم أفيوني (مثل الكودايين والديهيدروكودين والمورفين) بسبب نوع الألم وشدته، فيجب المعايرة وفقًا لذلك لتخفيف الألم بما يتماشى مع بروتوكولات المسكنات المعتادة.

في حالة المرضى الموصوف لهم الميثادون، إذا كان المسكن الأفيوني مناسبًا، فقد يتم وصف مسكن أفيوني غير الميثادون بشكل مشترك، أي أنه ليس من الضروري "ترشيد "متطلبات المريض من المواد الأفيونية بالكامل لدواء واحد .[82] معايرة جرعة الميثادون لإعطاء التسكين قد يكون مناسبًا في ظروف معينة ولكن يجب أن يتم ذلك فقط بواسطة متخصصين ذوي خبرة.

كما هو موضح في مكان آخر من هذا الفصل، قد يكون المرضى الذين يتناولون البوبرينورفين أو النالتريكسون مقاومين نسبيًا للمواد الأفيونية الموصوفة للتسكين، على الرغم من أنه في الممارسة العملية، إذا كان المريض الذي يتناول البوبرينورفين يحتاج إلى علاج لألم حاد، فقد تتم معايرة مادة أفيونية إضافية ضد الاستجابة .[19]إذا تم إيقاف النالتريكسون للسماح بوصف المسكنات الأفيونية، ستكون هناك حاجة إلى مراقبة دقيقة بسبب زيادة خطر الانتكاس و فرط الجرعة.[35،82]

قد يحتاج المرضى الذين لديهم تاريخ من تعاطي المخدرات أيضًا إلى تدبير الألم الحاد في المستشفى بعد الجراحة أو الرضوض أو أي مرض آخر.

الأهداف الأساسية خلال فترة الألم الحاد هي تدبير الألم وتجنب عواقب الانسحاب، لذلك من المهم الحفاظ على الأدوية الأساسية الكافية لتدبير كلا الأمرين .من المهم التواصل مع كل من فريق تدبير الألم للمرضى الداخليين وهيئات خدمات الإدمان المحلية، بالإضافة إلى المناقشة التعاونية مع المريض تكون مهمة .قد يكون المريض معروفًا لدى هيئات خدمات الإدمان، والذي سيكون قادرًا على إبلاغ خطة العلاج، والمساعدة في التحول الموثوق من المخدرات التي تباع في الشوارع (إذا تم تعاطيها أيضًا) إلى المسكنات الموصوفة والمساعدة في التخطيط للانتقال السلس من التدخل في تدبير الألم الحاد إلى علاج الإدمان الناتج عن سوء استخدام المواد الأفيونية.[35]

يمكن العثور على مزيد من التفاصيل في وثيقة بيان إجماعية مُتفَق عليها صادرة عن جمعية الألم البريطانية، والكلية الملكية للأطباء النفسيين، والكلية الملكية للأطباء العاميين GPs ، والمجلس الاستشاري المعني بإساءة استخدام المواد المخدرة.[82]
كما نصحت وثيقة البيان بالرعاية التلطيفية، فإن مبادئ توفير التسكين "لدى متعاطي المخدرات لا تختلف بشكل أساسي عن تلك الخاصة بالمرضى البالغين الآخرين الذين يحتاجون إلى رعاية تلطيفية"، على الرغم من أن زيادة الاتصال بهيئات خدمات الادمان و إساءة استخدام المواد أمر ضروري .أولئك الذين يعتمدون على المواد الأفيونية قد يتلقون علاجًا بالمداومة من هيئات خدمات الادمان وإساءة استخدام المواد "ويجب اعتبار ذلك بمثابة وصفة طبية منفصلة عن وصفة التسكين عند الحضور كمريض خارجي [عيادة الألم]، كما هو موصوف أعلاه أيضًا في سياق حالات الألم المزمنة غير السرطانية .أثناء السماح بإدخال جميع الأدوية والتي عادةً ما يتم تلقيها من وحدة المرضى الداخليين، ولكن مع "خطة واضحة للمتابعة المنفصلة لإساءة استخدام المواد وتلطيف الأعراض ... يتم وضعها عند الخروج باستثناء أثناء المرحلة النهائية من المرض" .[82] مرة أخرى، مزيد من التفاصيل يمكن العثور عليها في وثيقة البيان الإجماعية المُتفَق عليها .[82]
بعد نشر هذه الوثيقة، كانت هناك مخاوف بشأن إمكانية إساءة استخدام بريجابالين، وهو دواء غير أفيوني يستخدم لتسكين لألم المزمن،[70]وإمكانية وصف بريجابالين والمواد الأفيونية لزيادة احتمالية فرط الجرعة .[39] يُنصح بالحذر عند وصف بريجابالين لتسكين الألم المزمن.

الحمل واستخدام المواد الأفيونية (انظر أيضًا قسم" إساءة استخدام المواد أثناء الحمل "في هذا الفصل)

يمكن أن يحدث وصف دواء بديل في أي وقت أثناء الحمل وينطوي ذلك على مخاطر أقل من الاستخدام غير المشروع المستمر للمواد الأفيونيّة. يجب أن يحقق العلاج توازنًا بين تثبيت تعاطي هذه المواد وتقليل جرعة المعالجة البديلة للأفيونات OST من أجل منع متلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة NAS.[1]

يمكن أن تعاني النساء من الاعتماد على المواد الأفيونية في أي مرحلة من مراحل الحمل، ويعتبر التثبيت على الميثادون كبديل هو العلاج المفضل .يمنع استخدام علاج الإدمان في االثلث الأول بسبب خطر الإجهاض التلقائي، وفي الثلث الثالث يرتبط بالولادة المبكرة، وضائقة جنينية والإملاص(أي ولادة جنين ميت بعد الأسبوع 20) .إذا طُلب علاج الإدمان، فسيتم تحقيق ذلك بأمان أكبر في الثلث الثاني من الحمل ولكن يجب أن يتم الإشراف عليه فقط من قبل متخصصين ذوي الكفاءات المناسبة مع مراقبة دقيقة لأي دليل على عدم الاستقرار .ينبغي علاج الإدمان بإنقاص الجرع بشكل متكرر و قليل على سبيل المثال 2-3 ملغ من الميثادون كل 3-5 أيام .[1]يُمنع فرض علاج الإدمان الإجباري لأنه من المحتمل أن يمنع بعض المُراجعين عن طلب المساعدة، وسيعود الأغلبية بعد ذلك إلى استخدام المواد الأفيونية في مرحلة ما خلال فترة الحمل؛ [83]قد يؤدي تقلّب تركيزات المواد الأفيونية في دم

الأم نتيجة الاستخدام المتقطع للمواد الأفيونية غير المشروعة إلى حدوث الانسحاب لدى الجنين أو تعاطي جرعة زائدة.[84،85] يرتبط البوبرينورفين بأعراض انسحاب أقل شدة عند حديثي الولادة .[14]ومع ذلك، لا ينبغي البدء بالبوبرينورفين أثناء الحمل أو التحول إلى الميثادون بسبب خطر حدوث الانسحاب لدى الجنين.

بديل الوصفة أثناء الحمل

وينبغي أن يتم ذلك ضمن فريق متعدد التخصصات (بما في ذلك فريق التوليد وأطباء التخدير وأطباء حديثي الولادة وأخصائيي الإدمان) لتقديم مجموعة شاملة من الرعاية .إن مجموعة الأدلة التي تشير إلى العلاج ضعيفة .[86] في الوقت الحالي، لا يبدو أن الميثادون والبوبرينورفين يختلفان من حيث السلامة .يرتبط الميثادون بالاحتفاظ بالعلاج الأفضل والبوبرينورفين مع تقليل خطورة متلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة NAS .[86] لذلك تقترح أحدث الدلائل الإرشاديّة للسماح للمريضة باختيار أي منهما أو الاستمرار في تناول أي منهما عندما تصبح حاملاً .[1] يجب تجنب السوبوكسون أثناء الحمل .ومع ذلك، لا ينصح بالتغيير من الميثادون إلى البوبرينورفين، بسبب خطر الانسحاب على الجنين .قد يزداد استقلاب الميثادون خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة مما يتطلب جرعات مقسمة.

متلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة (NAS)

سيتطلب غالبية الأطفال حديثي الولادة الذين يولدون علاجًا صائناً بالميثادون وآخرون يحتاجون علاجاً لمتلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة NAS.[83] تتميز متلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة NAS بمجموعة متنوعة من العلامات والأعراض المتعلقة بالجهاز العصبي اللاإرادي والجهاز الهضمي GI والجهاز التنفسي.[84] قد يعاني الرضع من بكاء ذو نبرة حادة ، الرضاعة بجوع ولكن بشكل غير فعال ويكون يقظاً بشكل مفرط . ترتبط متلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة NAS الشديدة بفرط التوتريّة والنوبات، ولكنه غير شائع .تبدأ متلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة NAS بعد العلاج بالميثادون عادةً بعد 48 ساعة .[87]ولكن يمكن أن تتأخر لمدة 7 -10 أيام .[1] في حالة أي أم تستخدم المخدرات أو في المعالجة البديلة للأفيونات OST، من المهم الوصول إلى وحدة رعاية الأطفال حديثي الولادة الخبيرة لمراقبة الوليد وعلاجه كما هو مطلوب . قد تقلل الرضاعة الطبيعية من شدة متلازمة الامتناع الوليدي عند حديثي الولادة NAS (انظر أدناه) .

من المفيد توقع المشاكل المحتملة للنساء الموصوفات على المواد الأفيونية أثناء الحمل فيما يتعلق بتخفيف الألم باستخدام المواد الأفيونية : يجب تدبير هؤلاء النساء في عيادات ما قبل الولادة المتخصصة بسبب زيادة المخاطر المرتبطة بها .قد يوصى بإجراء تقييم ما قبل الولادة من قبل أطباء التخدير فيما يتعلق بتوقع أي مخاطر للتخدير، وأي متطلبات مسكنة ومشاكل في الوصول الوريدي.

الرضاعة الطبيعية

يجب تشجيع النساء الموصوفات للميثادون أو البوبرينورفين على الرضاعة الطبيعية حتى لو استمرن في استخدام المواد الأفيونية[1]غير المشروعة للأسباب التالية:

- فوائد صحية عامة للأم والرضيع
- فوائد محددة في تقليل مدة القبول والحاجة إلى التدخل في متلازمة الامتناع الوليدي NAS [88]
- انتقال تراكيز منخفضة من الميثادون والبوبرينورفين إلى الرضيع[88]

يجب تحذير المرضى من التوقف عن الرضاعة الطبيعية تدريجياً لأن التوقف المفاجئ يمكن أن يسبب تأخر متلازمة الامتناع الوليدي NAS[88]يجب على المرضى الذين يتناولون الكراك كوكايين (crack cocaine) أو جرعات عالية من البنزوديازيبينات تجنب الارضاع الطبيعي.

ALGRAWANY

المراجع

1. Department of Health and Social Care. Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. 2017; https://www.gov.uk/government/publications/drug-misuse-and-dependence-uk-guidelines-on-clinical-management.
2. Ellis K, et al. Routes to recovery. 2007; http://americanradioworks.publicradio.org/features/nola/transcript.html.
3. World Health Organization. Community management of opioid overdose. 2014; http://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en.
4. FDA. FDA advisory committee on the most appropriate dose or doses of naloxone to reverse the effects of life-threatening opioid overdose in the community settings. 2016; https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM522688.pdf.
5. Strang J, et al. Naloxone without the needle – systematic review of candidate routes for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal. *Drug Alcohol Depend* 2016; **163**:16–23.
6. Beletsky L, et al. Prevention of fatal opioid overdose. *JAMA* 2012; **308**:1863–1864.
7. McDonald R, et al. Pharmacokinetics of concentrated naloxone nasal spray for opioid overdose reversal: phase I healthy volunteer study. *Addiction* 2018; **113**:484–493.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Coexisting severe mental illness and substance misuse: community health and social care services. NICE Guidance NG58. 2016; https://www.nice.org.uk/guidance/ng58.
9. Wesson DR, et al. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs* 2003; **35**:253–259.
10. Handelsman L, et al. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987; **13**:293–308.
11. Mattick RP, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2**:CD002207.
12. Comer SD, et al. Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**:1179–1191.
13. Jolley CJ, et al. P214 The prevalence of respiratory symptoms and lung disease in a South London 'lung health in addictions' service. *Thorax* 2016; **71**:A201.
14. Seifert J, et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry* 2002; **35**:159–164.
15. Jasinski DR, et al. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978; **35**:501–516.
16. Bickel WK, et al. Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; **247**:47–53.
17. Walsh SL, et al. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; **274**:361–372.
18. Comer SD, et al. Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self-administration by humans. *Psychopharmacology* 2001; **154**:28–37.
19. Alford DP, et al. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006; **144**:127–134.
20. Jones HE, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010; **363**:2320–2331.
21. Nielsen S, et al. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd011117.
22. Weiss RD, et al. The prescription opioid addiction treatment study: what have we learned. *Drug Alcohol Depend* 2017; **173** Suppl 1:S48–S54.
23. Department of Health Task Force to Review Services for Drug Misusers. Report of an independent review of drug treatment services in England. 1996; http://www.dh.gov.uk.
24. Caplehorn JR. Deaths in the first two weeks of maintenance treatment in NSW in 1994: identifying cases of iatrogenic methadone toxicity. *Drug Alcohol Rev* 1998; **17**:9–17.
25. Zador D, et al. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990–1995. *Addiction* 2000; **95**:77–84.
26. Hall W. Reducing the toll of opioid overdose deaths in Australia. *Drug Alcohol Rev* 1999; **18**:213–220.
27. White JM, et al. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 1999; **94**:961–972.
28. Gao L, et al. Risk-factors for methadone-specific deaths in Scotland's methadone-prescription clients between 2009 and 2013. *Drug Alcohol Depend* 2016; **167**:214–223.
29. Wolff K, et al. The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users. *Br J Clin Pharmacol* 1997; **44**:325–334.
30. Rostami-Hodjegan A, et al. Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: characterization of time-dependent changes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; **48**:43–52.
31. Harding-Pink D. Methadone: one person's maintenance dose is another's poison. *Lancet* 1993; **341**:665–666.
32. Drummer OH, et al. Methadone toxicity causing death in ten subjects starting on a methadone maintenance program. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; **13**:346–350.
33. National Institute for Clinical Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. Technology Appraisal guidance [TA114]. 2007 (last checked February 2016). https://www.nice.org.uk/guidance/ta114.
34. Amato L, et al. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2**:CD003409.
35. Cornish R, et al. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ* 2010; **341**:c5475.
36. Strang J, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003; **326**:959–960.
37. Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *Br J Clin Pharmacol* 2014; **77**:253–263.
38. Farrell M, et al. Suicide and overdose among opiate addicts. *Addiction* 1996; **91**:321–323.
39. Abrahamsson T, et al. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend* 2017; **174**:58–64.
40. Pierce M, et al. Impact of treatment for opioid dependence on fatal drug-related poisoning: a national cohort study in England. *Addiction*

2016; **111**:298–308.
41. Neale J. Methadone, methadone treatment and non-fatal overdose. *Drug Alcohol Depend* 2000; **58**:117–124.
42. Krantz MJ, et al. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002; **137**:501–504.
43. Kornick CA, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 2003; **105**:499–506.
44. Martell BA, et al. The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Ann Intern Med* 2003; **139**:154–155.
45. Mayet S, et al. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev* 2011; **30**:388–396.
46. Hancox JC, et al. Synthetic cannabinoids and potential cardiac arrhythmia risk: an important message for drug users. *Ther Adv Drug Saf* 2020; **11**:2042098620913416.
47. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Risk of QT interval prolongation with methadone. *Curr Prob Pharmacovigilance* 2006; **31**:6.
48. Isbister GK, et al. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2013; **76**:48–57.
49. Cruciani RA. Methadone: to ECG or not to ECG … that is still the question. *J Pain Symptom Manage* 2008; **36**:545–552.
50. Wedam EF, et al. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; **167**:2469–2475.
51. Pani PP, et al. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **6**:CD008939.
52. Gowing L, et al. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**:Cd002025.
53. Strain EC, et al. Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend* 2004; **74**:37–43.
54. Walsh SL, et al. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology* 1995; **119**:268–276.
55. Strain EC, et al. Acute effects of buprenorphine, hydromorphone and naloxone in methadone-maintained volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; **261**:985–993.
56. Strain EC, et al. Buprenorphine effects in methadone-maintained volunteers: effects at two hours after methadone. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; **272**:628–638.
57. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; **101**:S44–S61.
58. Amass L, et al. Alternate-day buprenorphine dosing is preferred to daily dosing by opioid-dependent humans. *Psychopharmacology* 1998; **136**:217–225.
59. Amass L, et al. Alternate-day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence. *Life Sci* 1994; **54**:1215–1228.
60. Johnson RE, et al. Buprenorphine treatment of opioid dependence: clinical trial of daily versus alternate-day dosing. *Drug Alcohol Depend* 1995; **40**:27–35.
61. Eissenberg T, et al. Controlled opioid withdrawal evaluation during 72 h dose omission in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 1997; **45**:81–91.
62. Berson A, et al. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. *J Hepatol* 2001; **34**:346–350.
63. Paone D, et al. Buprenorphine infrequently found in fatal overdose in New York City. *Drug Alcohol Depend* 2015; **155**:298–301.
64. Stoller KB, et al. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology* 2001; **154**:230–242.
65. Ferri M, et al. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **6**: CD009879.
66. Strang J, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction dagger. *Br J Psychiatry* 2015; **207**:5–14.
67. Byford S, et al. Cost-effectiveness of injectable opioid treatment v. oral methadone for chronic heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2013; **203**:341–349.
68. Strang J, et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet* 2010; **375**:1885–1895.
69. Lingford-Hughes AR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; **26**:899–952.
70. Baird CR, et al. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers. *Eur Addict Res* 2014; **20**:115–118.
71. James PD, et al. Non-medical use of olanzapine by people on methadone treatment. *B J Psych Bull* 2016; **40**:314–317.
72. Tenore PL. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. *J Addict Dis* 2008; **27**:49–65.
73. Nunes EV, et al. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004; **291**:1887–1896.
74. Nunes EV, et al. Treatment of co-occurring depression and substance dependence: using meta-analysis to guide clinical recommendations. *Psychiatr Ann* 2008; **38**:nihpa128505.
75. Lingford-Hughes AR, et al. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; **26**:899–952.
76. National Institute for Clinical Excellence. Drug misuse in over 16s: opioid detoxification. Clinical Guidance 52. 2007; https://www.nice.org.uk/guidance/cg52.
77. National Institute for Clinical Excellence. Drug misuse in over 16s: psychosocial interventions. Clinical Guidance [CG51]. 2007; (last checked July 2016). https://www.nice.org.uk/guidance/cg51.
78. Nosyk B, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction* 2012; **107**:1621–1629.
79. Minozzi S, et al. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **4**:CD001333.
80. National Institute for Clinical Excellence. Naltrexone for the management of opioid dependence. Technology Appraisal [TA115]. 2007 (reviewed November 2010); https://www.nice.org.uk/guidance/ta115.
81. Kunoe N, et al. Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009; **194**:541–546.
82. The British Pain Society, et al. Pain and substance misuse: improving the patient experience. A consensus statement prepared by The British Pain Society in collaboration with The Royal College of Psychiatrists, The Royal College of General Practitioners and The

ALGRAWANY

Advisory Council on the Misuse of Drugs. 2007; http://www.britishpainsociety.org/book_drug_misuse_main.pdf.

83. Winklbaur B, et al. Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: a knowledge synthesis for better treatment for women and neonates. *Addiction* 2008; **103**:1429–1440.
84. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome. in RA Hoekelman, et al., ed. Primary pediatric care. St Louis: Mosby 1992; 1367–1378.
85. Winklbaur B, et al. Opioid dependence and pregnancy. *Curr Opin Psychiatry* 2008; **21**:255–259.
86. Minozzi S, et al. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **12**:CD006318.
87. Fischer G, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 2006; **101**:275–281
88. . Holmes AP, et al. Breastfeeding considerations for mothers of infants with neonatal abstinence syndrome. *Pharmacotherapy* 2017; **37**:861–869..

النيكوتين والإقلاع عن التدخين

يعد تدخين التبغ السبب الرئيسي للمرض والوفاة المبكرة في جميع أنحاء العالم والذي يمكن الوقاية منه .تعتبر المداخلات الهادفة للإقلاع عن التدخين فعالة من الناحية السريرية وفعالة من حيث التكلفة للأشخاص الذين يعانون من مرض عقلي أو لا يعانون منه.

في المملكة المتحدة UK ، يوصي المعهد الوطني للصحة وجودة الرعاية NICE بأن يحصل كل شخص يدخن، بما في ذلك أولئك الذين يتلقون رعاية الصحة العقلية في المجتمع والمرضى الداخليين، على الدعم للإقلاع عن التدخين؛ بالنسبة للأشخاص غير القادرين أو غير الراغبين في الإقلاع عن التدخين، يجب أن يتم توفير العلاج لهم للامتناع مؤقتًا عن التدخين أثناء وجودهم في المستشفى.

بالنسبة لأولئك الأشخاص الذين يرغبون في محاولة الإقلاع عن التدخين، هناك ثلاثة أدوية أولية للإقلاع عن التدخين يوصي بها المعهد الوطني للصحة وجودة الرعاية NICE : العلاج ببدائل النيكوتين NRT والفارينيكلينvarenicline والبوبروبيون bupropion ، وكلها تضاعف على الأقل فرصة التوقف عن التدخين بنجاح .ويمكن زيادة معدلات الإقلاع عن التدخين بشكل أكبر إذا تم تزويد المدخن أيضًا بالدعم السلوكي من مُرشِد مدرب لعلاج الاعتماد على التبغ.[2]

يجب تشجيع الأشخاص الذين لا يرغبون أو يشعرون بعدم القدرة على التخلي عن التدخين على تقليل الضرر واستبدال النيكوتين من سجائر التبغ إما ببدائل النيكوتين NRT أو السيجارة الإلكترونية /جهاز التبخير' vaping. [4,3]

يبدو أن فعالية علاجات الإقلاع عن التدخين لا تنخفض لدى المرضى الذين يعانون من مجموعة متنوعة من مشاكل الصحة العقلية.[5]

العلاج ببدائل النيكوتين(NRT)

تم ترخيص العلاج ببدائل النيكوتين NRT للمدخنين الذين تزيد أعمارهم عن 12عامًا لمساعدة أولئك الذين يرغبون في التوقف عن التدخين أو تقليله قبل الإقلاع عن التدخين أو خلال فترة مؤقتة من الامتناع الإجباري عندما يكون الشخص غير قادر على التدخين .ومستطبة أيضًا لدى النساء الحوامل والمرضعات اللاتي يحاولن التوقف عن التدخين. الهدف من العلاج ببدائل النيكوتين NRT لدى أولئك الذين يتوقفون عن التدخين هو المساعدة في الانتقال من تدخين السجائر إلى الامتناع التام عن التدخين .ويتم تحقيق ذلك عن طريق استبدال بعض النيكوتين الذي يتم الحصول عليه من سجائر التبغ بمنتجات العلاج ببدائل النيكوتين NRT مؤقتًا وتقليل أعراض انسحاب النيكوتين والدافعية للتدخين .يمكن للأشخاص الذين توقفوا عن التدخين استخدام العلاج ببدائل النيكوتين NRT بأمان إذا كانوا يرغبون في الاستمرار في استخدام النيكوتين بشكل ترفيهي أو لمنع الانتكاس مرة أخرى إلى التدخين.

جميع المنتجات مُدرجة في قائمة مبيعات الأدوية العامة ويمكن شراؤها دون وصفة طبية (في المملكة المتحدة UK) . تم تصميم العلاج ببدائل النيكوتينNRT للامتصاص الجهازي إما عن طريق الجلد في حالة اللصاقات أو عن طريق الغشاء المخاطي للفم أو الأنف في حالة جميع المنتجات الأخرى .وهذا يعني أن امتصاص النيكوتين من العلاج ببدائل النيكوتينNRT أبطأ بكثير من امتصاص النيكوتين الناتج عن استنشاق سيجارة التبغ، كما أن خطر الإدمان على العلاج ببدائل النيكوتينNRT أقل.[6]

الفعالية السريرية (Clinical effectiveness)

العلاج ببدائل النيكوتين NRT هو العلاج الأكثر دراسة للإقلاع عن التدخين .تم إجراء أكثر من 150 تجربة، متضمنة أكثر من 50000 مدخن .بلغت نسبة الأرجحية (OR) للامتناع عن التدخين باستخدام أي شكل من أشكال العلاج ببدائل النيكوتين مقارنة بالعلاج الوهمي 1.84 .يعدّ الجمع بين بدائل النيكوتين (العلاج ببدائل النيكوتين المركبة) Combination NRT أي (على سبيل المثال الجمع بين اثنين

ALGRAWANY

الجدول 15.4 مستحضرات النيكوتين والجرعة

	تدخين أقل من 20سيجارة \اليوم	تدخين أكثر من 20 سيجارة \اليوم أو الأشخاص الذين يدخنون خلال 30 دقيقة من اسيقاظهم
اللصاقة الموضعية **Topical patch** تركيبة (شكل صيدلاني) على مدار 24 ساعة (21 mg، 14 mg, و7 mg)و تركيبة لمدة 16 ساعة (25 mg، 15 mg ، 10 mg)	إذا كان التدخين أكثر من 20 سيجارة في اليوم، استخدم 21 ملغ (24 ساعة) أو 25 ملغ (16 ساعة) لا يوجد فرق في الفعالية بين تركيبات (الأشكال الصيدلانية) ذات 16 ساعة و 24 ساعة، يجب إزالة لصاقة ذات ال 16 ساعة وقت النوم.	
رذاذ الأنف **Nasal spray** (0,5 mg/T)	بخة واحدة في كل فتحة أنف عند الرغبة الشديدة. ليس أكثر من مرتين في الساعة؛ الحد الأقصى 64 بخاخ / يوم	
رذاذ عن طريق الفم **Oral spray** (1 mg/T)	1-2 بخة عند الرغبة في التدخين؛ لا يزيد عن بختين لكل مرة؛ لا يزيد عن 4 بخات / ساعة؛ الحد الأقصى 64 بخة / يوم	
أقراص مصّ **Lozenge** (4 mg ، 2 mg ، 1 mg)	1 ملغ كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة	جرعة واحدة 2 ملغ أو 4 ملغ كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة. عادة لا يزيد عن 15 قرصًا في اليوم
علكة **Gum** (6 mg ، 4 mg ، 2 mg)	قطعة واحدة 2 ملغ كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة	قطعة واحدة 4 ملغ أو 6 ملغ كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة. لا يزيد عن 15 قطعة 4 ملغ / يوم
جهاز الاستنشاق Sublingual tablet (15mg)	لا يزيد عن 6 خراطيش من 15 ملغ / يوم	
قرص تحت اللسان **Sublingual tablet** (2mg)	1-2 قرص كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة	2 حبة كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة. لا يزيد عن 40 حبة / يوم
شرائط الفم **Mouth strips** (2,5mg)	شريط واحد 2,5 ملغ كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة	شريط واحد كل ساعة لمنع الرغبة الشديدة. لا يزيد عن 15 شريطًا في اليوم

من المستحضرات مثل اللصاقات والمنتجات المعطاة عن طريق الفم/الأنف) أكثر فعالية من استخدام منتج واحد للعلاج ببدائل النيكوتين .إن نسبة الأرجحية OR للامتناع عن التدخين مع مجموعة العلاج ببدائل النيكوتين المركبةNRT Combination مقارنة بمنتجات العلاج ببدائل النيكوتين المفردة هي 1.43 .العلاج ببدائل النيكوتين المركبة له فعالية مماثلة للفارينيكلين، وفعالية أكبر من البوبروبيون **(الجدول4.15)** .[7]

تشير الدراسات التي أجريت على المدخنين من عامة السكان إلى أن كل سيجارة تزوّد المدخن حوالي 1-2.9 ملغ من النيكوتين، بالاعتماد على تكرار التدخين وشدته .[8] تشير نتائج الدراسات التي أجريت على الأشخاص المصابين بالفصام الذين يدخنون إلى أنهم يأخذون نفثًا بشكل متكرر أكثر خلال فترة زمنية أقصر، ونتيجة لذلك، يتم استخلاص المزيد من النيكوتين من السجائر مقارنة بأولئك الذين لا يعانون من حالة صحية عقلية .[9] لذلك فمن المعقول أن هؤلاء المدخنين قد يحتاجون إلى جرعات أعلى من بدائل النيكوتينNRT .

يجب أن يتم امتصاص النيكوتين من المنتجات الفموية من خلال الخدين واللثة والجزء الخلفي من الشفاه .الأسلوب الصحيح هو مضغ العلكة/مص القرص حتى يصبح الطعم قويًا ثم وضعه بين الخد واللثة .عندما يبدأ الطعم في التلاشي، ينصح بتكرار هذه العملية لمدة 20-30 دقيقة .يقوم العديد من مستخدمي العلكة بالضغط على العلكة للأسفل على اللثة (الشدقيّة) لزيادة مساحة سطح التلامس وبالتالي معدل امتصاص النيكوتين .تسمح أقراص المصّ (Lozenges) أيضًا

بامتصاص النيكوتين تحت اللسان، لكن حجمها عادة ما يمنع هذه الطريقة ما لم يتم تقسيم القرص إلى قطع أصغر. الأقراص تحت اللسان أصغر بكثير في الحجم. شرب القهوة والمشروبات الغازية قد يمنع امتصاص النيكوتين من منتجات النيكوتين الفمويّة.[10]

الآثار السلبية

ترتبط الآثار الضارة الناجمة عن استخدام العلاج ببدائل النيكوتين NRT بنوع المنتج، وتشمل تهيج الجلد من اللصاقات وتهيّج داخل الفم والسعال من المنتجات الفموية. قد يحدث الغثيان إذا كان المريض لا يزال يدخن. يمكن توقع حدوث بعض الاضطرابات في النوم في الأيام الأولى من العلاج، على الرغم من أن هذا يعد أيضًا أحد أعراض انسحاب النيكوتين. ليس لدى العلاج ببدائل النيكوتين NRT أي تداخلات معروفة مع الأدوية النفسية.

الفارينكلين (Varenicline)

الفارينكلين هو ناهض انتقائي جزئي لمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية. يحاكي عمل النيكوتين ويسبب إطلاقًا متواصل للدوبامين في مسار الحوف المتوسط (mesolimbic pathway). كما أنه يمنع إطلاق الدوبامين الناتج عن تناول النيكوتين لاحقًا. وهذا يعني أنه إذا تم تناوله على النحو الموصوف، فإن أي محاولة لتدخين سيجارة ستكون أقل فائدة دوائيًا في تحفيز نظام المكافأة وسيشعرالمدخن برضى أقل. يُستَطب الفارينكلين للمدخنين الذين تزيد أعمارهم عن 18 عامًا والذين لديهم الحافز للتوقف عن التدخين.

الفعالية السريرية

في أحدث مراجعة لكوكرين، كانت نسبة الأرجحية (OR) للامتناع المستمرعن التدخين عند تناول الفارينكلين مقارنة بالعلاج الوهمي هي 2.24. كان الفارينكلين أكثر فعالية بالمقارنة مع البوبروبيون نسبة الأرجحية (OR= 1.39) والمنتج الواحد ببدائل النيكوتينNRT نسبة الأرجحية(OR=1.25)، وكان فعالاً بالمثل مقارنة مع العلاج ببدائل النيكوتين المركبة combination NRT.[11،12] لدى المدخنين الذين يعانون من أمراض عقلية خطيرة، أدى الفارينكلين إلى تحسين احتمال التوقف عن التدخين بنسبة 4 – 5 مرات مقارنة بـ الدواء الوهمي.[13,14]

الاستعدادات والجرعة

يجب على الأشخاص الذين يدخنون تحديد التاريخ المُراد التوقف به بين أسبوع وأسبوعين بعد بدء العلاج بالفارينيكلين. يمكن لأولئك الذين لا يرغبون أو لا يستطيعون تحديد الموعد المُراد التوقف به في غضون أسبوع إلى أسبوعين بدء العلاج ثم اختيار تاريخ التوقف الخاص بهم في غضون 5 أسابيع من بدء العلاج. يمكن العثور على أنظمة الجرعات في خوارزمية العلاج للأشخاص الذين يحاولون التوقف عن التدخين في نهاية هذا الفصل. بالنسبة للأشخاص الذين نجحوا في التوقف عن التدخين في نهاية 12 أسبوعًا، يمكن النظر في دورة إضافية من العلاج لمدة 12أسبوعًا بجرعة 1 ملغ مرتين يوميًا للمداومة على الامتناع عن التدخين.

الآثار السلبية

تشمل الآثار الجانبية الشائعة الغثيان والأحلام الغريبة واضطراب النوم والصداع، وكلها تحدث لدى أكثر من واحد من كل عشرة أشخاص. ليس لدى الفارينكلين تداخلات حركية دوائية معروفة مع الأدوية النفسية.

حتى عام 2016، كان الفارينكلين يحمل رمز المثلث الأسود في المملكة المتحدة UK ، مما يشير إلى ضرورة مراقبة إضافية لسلامة الأشخاص الذين يعانون من حالة صحية عقلية .ومع ذلك، فقد تمت إزالة هذا من قبل وكالة الأدوية الأوروبية European Medicines Agency بعد نشر دراسة تقييم الأحداث السلبية في الدراسة العالمية

للإقلاع عن التدخين اختصاراً (**EAGLES**)* ؛ وجدت أن الفارينكلين والبوبروبيون لم يزيدا بشكل ملحوظ من خطر الأحداث السلبية العصبية والنفسية (بما في ذلك القلق والاكتئاب والعدوانية والذهان والسلوك الانتحاري) بالمقارنة مع الدواء الوهمي أو لصاقة النيكوتين في المرضى الذين يعانون من أو بدون تاريخ من الاضطرابات النفسية.[16]

بوبروبيون (Bupropion)

البوبروبيون هو مضاد اكتئاب له تأثيرات دوبامينية و أدرينالية، كما أنه مُناهض لمستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية. مُستطب للمدخنين الذين تزيد أعمارهم عن 18عامًا والذين لديهم الحافز للتوقف عن التدخين.

الفعالية السريرية

في أحدث مراجعة لكوكرين، كان معدل الخطر النسبي (RR) للامتناع عن التدخين باستخدام البوبروبيون مقارنة مع الدواء الوهمي 1.64.[12] كان للبوبروبيون فعالية مماثلة لمنتج واحد ببدائل النيكوتين NRT حيث الخطر النسبي =RR (0.99)، وأقل فعالية في الإقلاع عن التدخين مقارنة بالفارينيكلين (على الرغم من أن إحدى التجارب اقترحت تساوي واضح في النتيجة[17]) ، و العلاج ببدائل النيكوتين المركبة combination NRT .[7] لدى المدخنين الذين يعانون من مرض عقلي خطير، أدى البوبروبيون إلى تحسين احتمالات التوقف بنسبة 3-4 مرات مقارنة مع الدواء الوهمي. [13، 14]

الاستعدادات والجرعة

يجب على الأشخاص الذين يدخنون تحديد "تاريخ الإقلاع "المراد وصول له خلال أول أسبوعين من بدء علاج بالبوبروبيون .يمكن العثور على أنظمة الجرعات في خوارزمية العلاج للأشخاص الذين يحاولون التوقف عن التدخين في نهاية هذا الفصل.

الآثار السلبية

البوبروبيون مضاد استطباب في الأشخاص الذين يعانون من اضطرابات النوبات واضطرابات الأكل والاعتماد على الكحول .يجب أن يكون الأطباء حذرين من احتمال حدوث تحول هوسي لدى المرضى الذين يعانون من الاضطراب الوجداني ثنائي القطب (خطر منخفض جدًا ولكن يمكن أن يحدث18) .وتشمل الآثار الجانبية الشائعة الدوخة، وتغيرات حاسة الذوق، واضطرابات الجهاز الهضمي والأرق، والتي يمكن تقليلها عن طريق تجنب جرعة قريبة من وقت النوم .
على عكس العلاج ببدائل النيكوتين NRT والفارينيكلين، من المعروف أن البوبروبيون يتفاعل مع الأدوية النفسية .يتم استقلابه بواسطة السيتوكروم CYP2B6 .يُنصح بالحذر عند تناول البوبروبيون مع أدوية معروفة بقدرتها على تحفيز السيتوكروم (مثل كاربامازيبين والفينيتوين) أو تثبيط استقلاب السيتوكروم (مثل فالبروات)
حيث قد تتأثر الفعالية السريرية .يثبط البوبروبيون أيضًا مسار CYP2B6، وبالتالي يجب تجنب العلاج المتزامن مع الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة هذا الإنزيم (مثل ريسبيريدون وهالوبيريدول).

السجائر الإلكترونية (vaping)

السجائر الإلكترونية هي أجهزة لتوصيل النيكوتين ولا تحتوي على التبغ ولا تنتج دخانًا .يتم تنظيمها بموجب توجيهات الاتحاد الأوروبي الخاصة بمنتجات التبغ (أي أن هناك ضوابط على المكونات والتغليف والإعلان).يمكن لمصنعي

السجائر الإلكترونية التقدم بطلب إلى وكالة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية MHRA للحصول على ترخيص طبي .حتى الآن، قامت هيئة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية MHRA بترخيص نوع واحد من السجائر الإلكترونية ولكن الشركات المصنعة لم تجعلها متاحة؛ وهذا يعني أنه في وقت كتابة هذا التقرير، لا يمكن وصف أي سيجارة إلكترونية في الاتحاد الأوروبي .تدعم هيئة الصحة العامة في إنجلترا وهيئة الخدمات الصحية الوطنية في إنجلترا NHSولجنة جودة الرعاية استخدام السجائر الإلكترونية وأجهزة التبخير في أوساط المرضى الداخليين للصحة العقلية-19 [21].

الفعالية السريرية

في أحدث مراجعة لكوكرين لتأثير السجائر الإلكترونية في الإقلاع عن التدخين، كانت معدلات الإقلاع عن التدخين أعلى بكثير بالنسبة للأشخاص الذين استخدموا السجائر الإلكترونية التي تحتوي على النيكوتين مقارنة بأولئك الذين استخدموا السجائر الإلكترونية بدون النيكوتين حيث الخطر النسبي (RR =1.71) أو العلاج ببدائل النيكوتين NRT حيث الخطر النسبي (RR =1.69) .[22] منذ عام 2013، كانت السجائر الإلكترونية أكثر الوسائل المساعدة على الإقلاع عن التدخين شعبية في إنجلترا؛ تشير التقديرات إلى أنه في عام 2017، توقف حوالي 50,700 إلى 69,930مدخنًا عن التدخين باستخدام السجائر الإلكترونية، والذين كانوا سيواصلون التدخين لولا ذلك .[23] وهناك دليل مسند ضعيف يشير إلى أنها فعالة أيضًا في مساعدة الأشخاص الذين يعانون من حالة صحية عقلية على تقليل التدخين.[24]

الاستعدادات والجرعة

في أوروبا، تُوضع على الخراطيش أو البودات (pods: المخازن الصغيرة) أو زجاجات السوائل الإلكترونية المملوءة مسبقًا وذات الاستعمال لمرة واحدة كمية النيكوتين (بالملغ)الموجودة في كل ملليلتر (مل)، أو كنسبة مئوية من الوزن لكل حجم (0٪ وزن/حجم) .يتراوح محتوى النيكوتين من صفر (0%) إلى حد أقصى يبلغ 20ملغ/مل أو (2%) . أصبحت أملاح النيكوتين (كبديل للسائل الإلكتروني) شائعة مؤخرًا بين مستخدمي السجائر الإلكترونية؛ تحتوي الأملاح على مستوى درجة حموضة pH أقل، مما يعطي احساساً ألطف في الحلق عند استنشاق الدخان، وبالنسبة لبعض المستخدمين،على مايبدو أنها تسبب إحساسًا مشابهًا أكثر للتدخين في الحلق عند استنشاق الدخان.

بالإضافة إلى ذلك، تسمح أملاح النيكوتين بالتبخر عند درجة حرارة منخفضة وتسمح باستنشاق مستويات أعلى من النيكوتين، [24] مما قد يساعد في التحول من التدخين العادي إلى التدخين الإلكتروني.
السجائر الإلكترونية تأتي في أنواع وأشكال مختلفة .وفيما يلي بعض أنواع السجائر الإلكترونية:

- منتجات تستخدم مرة واحدة (يشار إليها غالبًا باسم "cigalikes")
- مجموعات قابلة لإعادة الاستخدام وقابلة لإعادة الشحن مصممة بخراطيش أو كبسولات قابلة للاستبدال
- مجموعات قابلة لإعادة الاستخدام وقابلة لإعادة الشحن مصممة ليتم إعادة تعبئتها بالسائل من قبل المستخدم (غالبًا ما يشار إليها بالخزانات، ولكن هناك الآن أيضًا بودات (كبسولات) قابلة لإعادة التعبئة متاحة)
- مجموعات قابلة لإعادة الاستخدام وقابلة لإعادة الشحن، يشار إليها غالبًا باسم "mods"(modifiables أي قابلة للتعديل) والتي تسمح للمستخدمين بتعديلها حسب رغبتهم ، على سبيل المثال من خلال ضبط توصيل الطاقة من البطاريات إلى عنصر التسخين.

الآثار السلبية

تهيّج الفم والحلق والسعال والصداع والغثيان هي الأعراض الأكثر شيوعًا لاستخدام السجائر الإلكترونية، وتخف هذه الأعراض بمرور الوقت .تنصح [22]كلية الأطباء الملكية [4] والصحة العامة في إنجلترا[25]ولجنة سمية المواد الكيميائية في الأغذية ومنتجات المستهلكين والبيئة[26]بأن السجائر الإلكترونية/أجهزة التبخير الإلكترونية الخاضعة للرقابة هي بديل أقل ضررًا بكثير لتدخين التبغ بالنسبة للمدخنين المعتمدين والأشخاص المحيطين بهم .من غير المرجح أن تتجاوز المخاطر الصحية الناجمة عن استنشاق البخار من السجائر الإلكترونية على المدى الطويل 5٪ من الضرر الناجم عن تدخين التبغ، وفقًا للكلية الملكية للأطباء[4] .قد لا يقلل التدخين المتزامن واستخدام السجائر الإلكترونية (الاستخدام المزدوج)

ALGRAWANY

من مخاطر الآثار الصحية الضارة، ويجب تشجيع الأشخاص الذين يستخدمون السجائر الإلكترونية على التوقف عن التدخين تمامًا، في حين يجب تشجيع الأشخاص الذين لم يدخنوا أبدًا على عدم التدخين وعدم استخدام السجائر الإلكترونية.[24،26]

جدول 4.16 خوارزمية العلاج لأولئك الأشخاص الذين يحاولون التوقف عن التدخين

الخط الأول للعلاج الدوائي في محاولة الإقلاع عن التدخين هو مزيج من العلاج ببدائل النيكوتين أو الفارينكلين. ينبغي دعم جميع محاولات الإقلاع عن التدخين أسبوعيًا على الأقل من قبل مُرشد مُدرب لعلاج الاعتماد التبغ.

محاولة الاقلاع عن التدخين باستخدام الفارنيليكن (Varenicline)	محاولة الإقلاع عن التدخين باستخدام بدائل النيكوتين المركبة (Combination NRT)
حدد "تاريخ التوقف" المراد الوصول له بين أسبوع وأسبوعين من العلاج بالفارينيكلين. ابدأ بتناول جرعة 0,5 ملغ من الفارينكلين عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا في الأيام 1-3. قم بزيادة الجرعة إلى 0,5 ملغ من الفارينكلين عن طريق الفم مرتين يوميًا في الأيام 4-7. قم بزيادة الجرعة إلى 1 ملغ عن طريق الفم من الفارينكلين مرتين يوميًا في الأيام 8 إلى 84. خذ بعين الاعتبار تناول 1 ملغ من الفارينكلين عن طريق الفم مرتين يوميًا لمدة 12 أسبوعًا إضافيًا للمحافظة على الامتناع عن التدخين لدى الأشخاص الذين نجحوا في التوقف عن التدخين في نهاية ال 12	للأشخاص الذين يدخنون أكثر من 20 سيجارة يوميًا أو الذين يدخنون خلال 30 دقيقة من الاستيقاظ: ابدأ بتطبيق لصاقة بجرعة 21 ملغ (24 ساعة) أو 25 ملغ (16 ساعة) واخذ منتج للعلاج ببدائل النيكوتين عن طريق الفم/الأنف حسب اختيار الشخص. استمر في استخدام اللصاقة لمدة تصل إلى 12 أسبوعًا، حيث نهدف لتقليل جرعة اللصاقة كل 4 أسابيع. استمر في استخدام المنتج عن طريق الفم/الأنف أثناء الشعور بالرغبة.
	للأشخاص الذين يدخنون أقل من 20 سيجارة يوميًا ولا يدخنون خلال 30 دقيقة من الاستيقاظ: ابدأ باللصاقة بجرعة 14 ملغ (24 ساعة) أو 15 ملغ (16 ساعة) و/أو منتج العلاج ببدائل النيكوتين عن
أسبوعًا الأولية من دورة العلاج بالفارينيكلين.	طريق الفم/الأنف حسب اختيار الشخص. استمر في استخدام اللصاقة لمدة تصل إلى 12 أسبوعًا، ونهدف لتقليل جرعة اللصاقة كل 4 أسابيع. استمر في استخدام المنتج عن طريق الفم/الأنف عند الشعور بالرغبة.
يمكن اعتبار البوبروبيون الخط الثاني للعلاج أو يعبر الأشخاص المدخنون عن تفضيلهم للعلاج بالبوبيرون .	
محاولة الاقلاع عن التدخين باستخدام البوبريون (Bupropion)	
حدد "تاريخ التوقف" المراد الوصول له بين أسبوع وأسبوعين من العلاج بالبوبروبيون. ابدأ بجرعة 150 ملغ من البوبروبيون عن طريق الفم يوميًا في الأيام من 1 إلى 6. زيادة الجرعة إلى 150 ملغ من البوبروبيون عن طريق الفم مرتين يوميًا في الأيام 7-49 (مع فاصل زمني لا يقل عن 8 ساعات بين الجرعات) حافظ على الجرعة عند 150 ملغ من البوبروبيون عن طريق الفم في الأيام 50-63 (وإلا، توقف إذا لم يتوقف الشخص عن الاقلاع عن التدخين).	
في المرضى الذين يعانون من **مرض عقلي خطير**، تبين أن كل من الفارينكلين والبوبروبيون يزيدان من احتمالات التوقف عن التدخين بأكثر من 4 مرات مقارنة بالعلاج الوهمي. في المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية متعددة ومتزامنة مستقرة، ,وجد أن لصاقة العلاج ببدائل النيكوتين NRT تُضاعف معدلات الامتناع عن التدخين مقارنة بالعلاج الوهمي. لم يزيد كل من الفارينكلين والبوبروبيون بشكل ملحوظ من خطر التأثيرات السلبية العصبية والنفسية (بما في ذلك القلق والاكتئاب والعدوانيّة والذهان والسلوك الانتحاري) عند مقارنتها بالعلاج الوهمي أو العلاج ببدائل النيكوتين NRT في المرضى الذين يعانون من أو بدون تاريخ من الاضطرابات النفسية. يُنصح دائمًا بمراقبة الصحة العقلية للمريض عند خضوعه لمحاولة الإقلاع عن التدخين	
يجب على الأشخاص الذين يدخنون ويرغبون في استخدام السيجارة الإلكترونية للإقلاع عن التدخين تحديد تاريخ للإقلاع عن التدخين واستخدام السيجارة الإلكترونية للتوقف دفعة واحدة عن طريق استبدال جميع سجائر التبغ الخاصة بهم بسيجارة إلكترونية في أقرب وقت ممكن. وبدلاً من ذلك، يمكنهم تقليل الكمية التي يدخنونها تدريجيًا على مدى عدة أسابيع وزيادة استخدام السجائر الإلكترونية حتى يتحولوا تمامًا الى استخدام السجائر الإلكترونية. على غرار استخدام العلاج ببدائل النيكوتين NRT، انصح مستخدم الخدمة بالبدء بتركيز أعلى من النيكوتين	

الجدول 4.17 خوارزمية العلاج للأشخاص الذين لا يحاولون التوقف، أي هؤلاء الأشخاص الذين يمتنعون مؤقتًا عن التدخين أو يهدفون إلى تقليل استهلاكهم للسجائر

يجب تشجيع أولئك الذين لا يرغبون أو يشعرون بعدم القدرة على الإقلاع عن التدخين على تقليل الضرر واستبدال النيكوتين من سجائر التبغ إما بالعلاج **ببدائل النيكوتين المركبة** أو **السيجارة الإلكترونية**.

السجائر الالكترونية \أجهزة التبخير الالكتروني(vaping devices)	العلاج ببدائل النيكوتين المركبة (Combination NRT)
ليس من الممكن حاليًا وصف السجائر الإلكترونية في هيئة الخدمات الصحية الوطنيةNHS. يجب على الممارسين	
تختلف جرعة النيكوتين التي يستخرجها المبخر vaper من السيجارة الإلكترونية اعتمادًا على الجهاز وحجم سائل السجارة الإلكترونية e-liquid والمكونات الأخرى الموجودة في السائل، وتكرار وحجم وعمق الاستنشاق. كلما كان المدخن اكثر اعتمادًا ، يوصى باستخدام تركيز أعلى من النيكوتين الدليل التقريبي هو أن المدخنين: 20 سيجارة تبغ في اليوم قد تتطلب ما يصل إلى 20 ملغ من النيكوتين / يوم ينبغي للمدخنين أن يتحكموا بأطراف أصابعهم في سيجارتهم الإلكترونية في أوقات الرغبة الشديدة فيها. على غرار العلاج ببدائل النيكوتين للأشخاص الذين يدخنون ، يجب التشجيع على استخدام السجائر الإلكترونية بانتظام بين نوائب التدخين لتعزيز فترات التوقف عن التدخين.	للأشخاص الذين يدخنون أكثر من 20 سيجارة في اليوم أو الذين يدخنون خلال 30 دقيقة من الاستيقاظ: ابدأ باللصاقة بجرعة 21 ملغ (24 ساعة) أو 25 ملغ (16 ساعة) ومنتج العلاج ببدائل النيكوتين عن طريق الفم/الأنف حسب اختيار الشخص. استمر في اعطاء منتجات العلاج ببدائل النيكوتين حتى لو قوبلت بالرفض مبدئياً. يجب أن يتمتع المدخنون بالتحكم بأطراف أصابعهم في منتجات العلاج ببدائل النيكوتين في أوقات الرغبة الشديدة للأشخاص الذين يدخنون أقل من 20 سيجارة يوميًا ولا يدخنون خلال 30 دقيقة من الاستيقاظ: ابدأ باللصاقة بجرعة 14 ملغ (24 ساعة) أو 15 ملغ (16 ساعة) و/أو منتج العلاج ببدائل النيكوتين عن طريق الفم/الأنف من اختيار الشخص. استمر في اعطاء منتجات العلاج ببدائل النيكوتين حتى لو قوبلت بالرفض مبدئياً. يجب أن يتمتع المدخنون بالتحكم بأطراف أصابعهم في منتجات العلاج ببدائل النيكوتين في أوقات الرغبة الشديدة.
الطبيين مراجعة السياسات المحلية الخاصة بحظر التدخين لتحديد نوع السجائر الإلكترونية المسموح بها في أوساط المرضى الداخليين للصحة العقلية الفردية وكيفية الوصول إليها.	

المراجع

1. 1. National Institute for Health and Care Excellence. Smoking cessation – acute, maternity and mental health services. Public Health Guidance
2. 48. 2013 (last checked March 2017); http://guidance.nice.org.uk/PH48.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Stop smoking interventions and services. NICE Guideline [NG92]. 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng92.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Smoking: harm reduction. Public Health Guidance [PH45]. 2013 (last checked March 2017); https://www.nice.org.uk/guidance/ph45.
5. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: tobacco harm reduction. A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. 2016; https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction-0.
6. Tidey JW, et al. Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness. *BMJ* 2015; **351**:h4065.
7. Hajek P, et al. Dependence potential of nicotine replacement treatments: effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Prev Med* 2007; **44**:230–234.
8. Cahill K, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*

ALGRAWANY

2013; Cd009329.

9. Henningfield JE, et al. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin* 2005; **55**:281–299; quiz 322–283, 325.

10. Williams JM, et al. Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. Schizophr Res 2005; 79:323–335

11. Henningfield JE, et al. Drinking coffee and carbonated beverages blocks absorption of nicotine from nicotine polacrilex gum. *JAMA* 1990; **264**:1560–1564.

12. Cahill K, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd006103.

13. Howes S, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **4**:Cd000031.

14. Roberts E, et al. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for smoking cessation in adults with serious mental illness: a systematic review and network meta-analysis. *Addiction* 2016; **111**:599–612.

15. Siskind DJ, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation among people with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; **7**:762–774.

16. Hajek P, et al. Varenicline in prevention of relapse to smoking: effect of quit pattern on response to extended treatment. *Addiction* 2009; **104**:1597–1602.

17. Anthenelli RM, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; **387**:2507–2520.

18. Benli AR, et al. A comparison of the efficacy of varenicline and bupropion and an evaluation of the effect of the medications in the context of the smoking cessation programme. *Tob Induc Dis* 2017; **15**:10.

19. Giasson-Gariepy K, et al. A case of hypomania during nicotine cessation treatment with bupropion. *Addict Sci Clin Pract* 2013; **8**:22.

20. Care Quality Commission. Brief guide: the use of 'blanket restrictions' in mental health wards. 2020; https://www.cqc.org.uk/sites/default/ files/20191125_900767_briefguide-blanket_restrictions_mental_health_wards_v3.pdf.

21. Health and Social Care. Using electronic cigarettes in NHS mental health organisations. 2020; https://www.gov.uk/government/publications/ecigarettes-use-by-patients-in-nhs-mental-health-organisations/using-electronic-cigarettes-in-nhs-mental-health-organisations.

22. NHS England. Long Term Plan. 2020; https://www.longtermplan.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/nhs-long-term-plan-version-1.2.pdf.

23. Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **10**:Cd010216.

24. Beard E, et al. Association of prevalence of electronic cigarette use with smoking cessation and cigarette consumption in England: a timeseries analysis between 2006 and 2017. *Addiction* 2020; **115**:961–974.

25. McNeill A, et al. *Vaping in England: an evidence update including mental health and pregnancy, March 2020: a report commissioned by Public Health England*. London: Public Health England. 2020; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/ attachment_data/file/869401/Vaping_in_England_evidence_update_March_2020.pdf.

26. McNeill A, et al. *Evidence review of ecigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England*. London: Public Health England. 2018; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/ file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf.

27. Committee on Toxicity of Chemicals in Food Consumer Products and the Environment (COT). Statement on the potential toxicological risks from electronic nicotine (and non-nicotine) delivery systems (E(N)NDS – e-cigarettes). 2020; https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2020-09/COT%20E%28N%29NDS%20statement%202020-04.pdf

العلاج الدوائي للاعتماد على المنشطات

المنشطات الأكثر شيوعًا التي يُساء استخدامها هي الكوكايين (على هيئة هيدروكلوريد أو قاعدة حرة"free base") وسلفات الأمفيتامين وهيدروكلوريد الميثامفيتامين .عادة ما يتم نفخ هذه الأدوية (استنشاقها بالأنف، مثل HCl -الكوكايين وSO4-الأمفيتامين)، أو تدخينها (قاعدة الكوكايين)أو حقنها .يعد استخدام المنشطات وإساءة استخدامها والاعتماد عليها أمرًا شائعًا نسبيًا في معظم أنحاء العالم .يمكن تناولها بمفردها أو مع مخدرات أخرى مثل مزيج من الهيروين والكراك "صخرة"كوكايين، أو مسحوق الكوكايين والكحول، أو الميثامفيتامين و غاما-بوتيرولاكتون GBL .[1]

تم تقييم مجموعة واسعة من العوامل الدوائية في علاج إساءة استخدام المنشطات والاعتماد عليها .على الرغم من أن بعضها أظهر مستقبلاً واعدًا بشكل مبكر، إلا أنه لم يتم العثور على أي فائدة مثبتة حتى الآن.[2،3] يعد استخدام المنشطات بالنسبة للكثيرين محدوداً ذاتيًا وذلك بدون الحاجة إلى العلاج الذي يتطلب الاستعداد المسبق عن طريق تقديم المشورة لتقليل الضرر وعن طريق التثقيف النفسي .بالنسبة للمنشطات التي يتم استخدامها مع الكحول أو الهيروين أو غاما-بوتيرولاكتون GBL، فإن العلاج الفعال للاعتماد المتزامن الحدوث قد يؤدي إلى خفض استخدام المنشطات .بالنسبة لأولئك الذين يعتمدون على المنشطات، تشير الأبحاث إلى أن الأساليب التي تتضمن التدبير التصادفيّ أثبتت أنها تحقق أكبر فائدة .بالنسبة للكثيرين، فإن الطريق إلى الامتناع عن التعاطي هو من خلال المساعدة المتبادلة ودعم الأقران مثل هيئة كوكايين أنونمويوس" لامسمّى"**Cocaine Anonymous** ، أو هيئة الكريستال ميث أنونمويوس **Crystal Meth Anonymous** ، أو هيئة التعافي العقلي **Rational Recovery** .يمكن العثور على مزيد من المعلومات حول العلاج الفعال لإدمان الكوكايين في الدلائل الإرشاديّة السريرية في المملكة المتحدة UK. [1]

الكوكايين (Cocaine)

علاج الإدمان

تشمل أعراض الانسحاب المزاج المكتئب والهياج والأرق .هذه الأعراض عادة ما تكون محدودة ذاتياً أي تزول تلقائياً . تجدر الإشارة إلى أنه نظرًا لنصف عمر الكوكايين القصير والطبيعة الشرهة لاستخدام الكوكايين، فإن العديد من المرضى يقومون بعلاج الإدمان بشكل منتظم دون أي علاج دوائي.التخفيف العرضيّ مثل الاستخدام قصير المدى للمنومات قد يكون مفيدًا لدى البعض، لكن هذه العوامل قد تصبح عوامل اعتماد بحد ذاتها لدى بعض المرضى.[1]

العلاج البديل

هناك القليل من الأدلة على العلاج البديل لعلاج إساءة استخدام الكوكايين ولا ينبغي وصفه عادة.[1-3]

الأمفيتامينات (Amfetamines)

يتم إساءة استخدام مجموعة واسعة من الأمفيتامينات، بما في ذلك الأمفيتامين "أمفيتامين الشوارع "والميثامفيتامين والديكسامفيتامين الصيدلاني .من الممكن أن يكون لأي دواء في هذه الفئة احتمالية إساءة الاستخدام.

علاج الإدمان

متلازمة الانسحاب شائعة لدى أولئك الذين يعتمدون .يجب أن يركز العلاج على تخفيف الأعراض، على الرغم من أن العديد من أعراض انسحاب الأمفيتامين (تدني الحالة المزاجية، والخمول، والتعب، وما إلى ذلك) قصيرة الأجل وقد لا

ALGRAWANY

تكون قابلة للعلاج الدوائي .يمكن علاج الأرق بمجموعة جرعات من المنومات، مع الإشارة مرة أخرى إلى خطر الاعتماد على هذه العوامل.[1-3]

المداومة (Maintenance)

لا ينبغي البدء في مداومة الديكسامفيتامين (أو أي دواء منشط آخر) لعلاج الاعتماد على الأمفيتامين لأنه لا يوجد دليل جيد على هذه الممارسة.[1-3]

مرضى الديكسامفيتامين الحاليين

في المملكة المتحدة UK ، لا يزال هناك بعض المرضى الذين تم وصف الديكسامفيتامين لهم كعلاج مداومة لعلاج الإدمان على المخدرات لسنوات عديدة .من الناحية المثالية، يجب علاج الإدمان لدى هؤلاء المرضى تدريجيًا على مدى عدة أشهر .ومع ذلك، بالنسبة للبعض، قد تكون عواقب علاج الإدمان الإجباري أسوأ من الاستمرار في وصف الديكسامفيتامين .في هذه الحالات، قد يكون القرار الأفضل هو الاستمرار في وصف الدواء .يجب أن يتم اتخاذ قرار الاستمرار في وصف الديكسامفيتامين فقط من قبل أخصائي علاج الإدمان[1]

سوء استخدام وتعاطي العقاقير المتعددة (Polysubstance abuse)

بالنسبة لأولئك الذين يعتمدون على المواد الأفيونية والكوكايين، فإن توفير العلاج البديل الفعال لعلاج الاعتماد على المواد الأفيونية إما بالميثادون أو البوبرينورفين يمكن أن يؤدي إلى انخفاض في تعاطي الكوكايين.[1]

الذهان المرتبط بالمنشطات

ترتبط الأعراض الذهانية المرتبطة بالميثامفيتامين بتكرار الاستخدام وشدة الاعتماد على الميثامفيتامين .[4] في كثير من الحالات، وربما في معظم الحالات، يمكن أن تختفي الأعراض الذهانية مع زوال سميّة المنشط، أي على مدار يوم أو نحو ذلك .غالبية المرضى الذين يحضرون في حالة طارئة والذين يعانون من أعراض ذهانية حادة في سياق استخدام الميثامفيتامين مؤخراً يمكن تدبيرهم بالتهدئة، [5]على سبيل المثال الديازيبام 5 -10 ملغ حسب الحاجة كل 4 -6 ساعات للهياج – والتهدئة العلاجية .ومع ذلك، قد يحتاج بعض المرضى إلى علاج أكثر شدة بما يتماشى مع علاج الذهان الحاد في الفصل الثاني Chapter 2 .

تجدر الإشارة إلى أنه و بالرغم من أن الأعراض الذهانية في سياق استخدام المنشطات تكون مترقية مع استمرار الاستخدام؛ إلا أن الأعراض الذهانية تميل إلى البدء مبكرًا في كل تعاطي شره وتستمر لفترة أطول .أبلغ حوالي 25٪ من المرضى وسطياً عن أعراض مستمرة بعد شهر واحد من استهلاك الميثامفيتامين .[6] يرتبط الذهان في سياق سميّة المنشط بأوهام الاضطهاد والهلوسة اللمسية، في حين يتميز الذهان المرتبط بالميثامفيتامين الأكثر استمرارًا بأوهام الاضطهاد والهلوسة السمعية وهو لا يمكن تمييزه إلى حد كبير عن الاضطراب الذهاني الأولي .[6] في قسم الطوارئ، قد يكون من الصعب إجراء تشخيص واضح .ما بين 16% إلى 38% من المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم في البداية بذهان الميثامفيتامين يتم تشخيصهم لاحقًا على أنهم مصابون بالفصام.

في الحالة الحادة، هناك تشخيص تفريقيّ مهم آخر لدى مستخدمي الميثامفيتامين الذين يعانون من الذهان الهياجيّ وهو هذيان انسحاب GBL، حيث نمط استخدام المواد المتعددة المنشطات/GBL منتشر .

هناك تداخل في الأعراض بين التسمم بالمنشطات – فرط النشاط اللاإرادي، والهياج، والهلوسة -هذيان الانسحاب من GBL.يتطلب الأخير جرعات أعلى من البنزوديازيبينات وعلاجًا لفترة أطول (انظر قسم "االاعتماد GHB على و GBL"لاحقًا في هذا الفصل).
كما ذكرنا سابقًا، في حالات الطوارئ، غالبًا ما يكون التهدئة البسيطة باستخدام البنزوديازيبينات للهياج كافيًا في البداية. إذا أُستطبت مضادات الذهان، فيجب أن يؤخذ في الاعتبار زيادة احتمالات ظهور آثار جانبية خارج هرمية بمقدار أربعة أضعاف لدى المرضى الذين يستخدمون الميثامفيتامين.[7] يجب استخدام العوامل ذات الميل المنخفض للتسبب في تأثيرات جانبية خارج هرمية أو اختصاراً EPSEs وهناك أدلة على فعالية الأولانزابين .قد يكون أريبيبرازول مفضلاً للتهدئة السريعة حيث لا ينبغي تناول الأولانزابين والبنزوديازيبينات بشكل مشترك .لا ينبغي أن تستخدم هالوبيريدول .تعد المراجعة المبكرة والمستمرة فيما يتعلق بالاستمرارية أمرًا مهمًا، حيث تختفي الأعراض بالنسبة لمعظم المرضى خلال أسبوعين أو ثلاثة أسابيع ولا يوجد دليل يدعم فائدة الوصفة الوقائية لمضادات الذهان في الذهان المرتبط باسستخدام الميثامفيتامين.[8]

الاكتئاب المرتبط بالمنشطات

يمكن أن يكون انعدام التلذذ (Anhedonia) لدى بعض المرضى شديد وذلك في حالة الامتناع المبكر عن تعاطي المنشطات. بالنسبة للكثيرين، فإن هذا المزاج المنخفض سيزول عفوياً خلال مدة الامتناع عن التعاطي وبواسطة التداخلات النفسية الاجتماعية الداعمة .[1] بالنسبة لأولئك الذين يتحملون العلاجات النفسية والتي تكون فعالة [9] لديهم ولكن قد يكون من الصعب على مرضى الإدمان الوصول إليها بسبب الحواجز المؤسساتيّة.
تم تقييم مضادات الاكتئاب في المقام الأول كعلاج للاعتماد على المادة نفسها وعلاج الاكتئاب كنتيجة ثانوية .هناك بعض الأدلة، في المقام الأول فيما يتعلق بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، في دورها في الحد من أعراض الاكتئاب[10]؛ ومع ذلك، لا ينصح بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في أولئك الذين يعانون من سوء استخدام المواد المصاحبة بسبب السميّة القلبية .[11] لا يوجد دليل يدعم استخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs, وبالفعل ترتبط بتداخلات مهمة مع المنشطات[1] وتزيد من فك الارتباط أو الانسحاب .[9]

المراجع

1. . Department of Health and Social Care. Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. 2017; https://www.gov.uk/government/publications/drug-misuse-and-dependence-uk-guidelines-on-clinical-management.
2. . Siefried KJ, et al. Pharmacological treatment of methamphetamine/amphetamine dependence: a systematic review. CNS Drugs 2020; 1–29.
3. Ronsley C, et al. Treatment of stimulant use disorder: a systematic review of reviews. PloS One 2020; 15:e0234809.
4. Arunogiri S, et al. A systematic review of risk factors for methamphetamine-associated psychosis. Aust N Z J Psychiatry 2018; 52:514–529.
5. Isoardi KZ, et al. Methamphetamine presentations to an emergency department: management and complications. Emerg Med Aust 2019; 31:593–599.
6. Voce A, et al. A systematic review of the symptom profile and course of methamphetamine-associated psychosis: substance use and misuse. Subst Use Misuse 2019; 54:549–559.
7. Temmingh HS, et al. Methamphetamine use and antipsychotic-related extrapyramidal side-effects in patients with psychotic disorders. J Dual Diag 2020; 16:208–217.
8. Shoptaw SJ, et al. Treatment for amphetamine psychosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD003026.
9. Farrell M, et al. Responding to global stimulant use: challenges and opportunities. The Lancet 2019; 394:1652–1667.
10. Pani PP, et al. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. Cochrane Database Syst Rev 2011.
11. Lingford-Hughes AR, et al. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. J Psychopharmacol 2012; 26:899–952.

الاعتماد على غاما هيدروكسي بيوتيريت gamma-Hydroxybutyric (GHB) و غاما-بوتيرولاكتون (GBL)gamma-butyrolactone

يعد استخدام GHB وGBL غير شائع ولكنه مهم من الناحية الطبية، لأنه لدى المستخدمين المعتمدين، يمكن الانسحاب أن يؤدي بسرعة إلى هذيان هياجيّ يهدد الحياة. وتشمل المضاعفات النوبات، وبطء القلب، والسكتة القلبية والفشل الكلوي. يجب أن يكون الأطباء في مستشفيات الأمراض الحادة والنفسية قادرين على التعرف على الانسحاب الحاد وتدبيره.

غالبًا ما يُشار إلى GHB (غاما-هيدروكسي بويترات) و GBL (غاما-بيوتيرولاكتون، وهو طليعة دواء GHB) بالعامية باسم "G". تقلل من القلق وتؤدي الى إزالة التثبيط والتهدئة من خلال العمل على مستقبل GABA-B في المقام الأول. تُستخدم هذه الأدوية بشكل ترفيهي للتواصل الاجتماعي وأحيانًا للمساعدة على النوم .بين الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال، يمكن استخدامها، غالبًا جنبًا إلى جنب مع المنشطات مثل الميفيدرون والميثامفيتامين البلوري، لتسهيل ممارسة الجنس في سياق السلوك الجنسي المحتمل عالي الخطورة .('chemsex')كل من GHBو GBLلهما مؤشر علاجي ضيق، والجرعة الزائدة ليست غير شائعة .الاعتماد نادر، ولكن لدى المستخدمين المعتمدين يبدأ الانسحاب سريعًا ويمكن أن يؤدي إلى هذيان شديد مع أوهام جنون العظمة ومضاعفات تهدد الحياة.

متلازمة الانسحاب[1،2]

يتعاطى المستخدمون المعتمدون جرعات" على مدار الساعة "(مستهلكين جرعات ليلًا ونهارًا، كل 1-3 ساعات أو أكثر بشكل متكرر) .عادة ما تظهر أعراض الانسحاب بعد ساعات قليلة من آخر جرعة .تشبه متلازمة الانسحاب انسحاب الكحول وقد تشمل أعراضًا مثل تسرّع دقات القلب والأرق والقلق والتعرق ورعاش ناعم .[1] إذا لم يتم العلاج، يمكن أن تتطورالحالة إلى هذيان هياجيّ، غالبًا مع مظاهر ذهانية (بما في ذلك أوهام جنون الارتياب أو مايسمى بالبارانويا والهلوسة) تليها لاحقًا ارتعاشات شديدة وصَمل (تصلب) العضلات ونوبات .قد يكون صَمل العضلات شديداً جدًا بحيث يسبب الحمى وانحلال الربيدات (انحلال العضلات المخططة) والقصور الكلوي الحاد .تقل الحاجة إلى الدواء للتحكم في الأعراض خلال 4 – 6 أيام، على الرغم من وجود تقارير عن حالات انسحاب أطول.

تدبير الانسحاب (Withdrawal management)

الدراسات المسندة بالأدلة لعلاج الإدمان محدودة .المبدأ الأساسي لتدبير الانسحاب هو العلاج المبكر وبالتالي منع تطور الهذيان والمضاعفات الأخرى .بمجرد ظهور الهذيان، قد يكون من الصعب السيطرة عليه.[3] مطلوب العلاج المبكر بالبنزوديازيبينات، كما تم استخدام باكلوفين (ناهض GABA-B) والفينوباربيتال بشكل فعال كأدوية مساعدة.[1،4]باكلوفين متاح بشكل حرّ عبر الإنترنت ويمكن الحصول عليه من قبل المستخدمين للانسحاب غير الخاضع للرقابة،[5] وهو أمر ينبغي عدم تشجيعه بشكل لا لبس فيه، نظرا للمخاطر التي ينطوي عليها الانسحاب.
كما تم أيضًا استخدام GHB نفسه بنجاح للمساعدة في الانسحاب.[6] مع تقليل الجرعات المعطاة كل 3 ساعات على مدار ما يصل إلى أسبوعين .قد يكون GHB الصيدلاني أكثر فعالية من البنزوديازيبينات في تدبير الانسحاب.[7]
من غير المرجح أن تكون مقاييس انسحاب الكحول الحالية مفيدة في تقييم شدة الانسحاب .للحصول على إرشادات محدثة حول تدبير انسحاب GHB/GBL، يوصى (في المملكة المتحدة **UK**) بطلب المعلومات من هيئة خدمات

معلومات السموم الوطنية (NPIS)، وتحديدًا خدمة الهاتف NPIS على مدار 24 ساعة ومعلومات السموم في قاعدة بيانات TOXBASE® .

السيناريوهان اللذان يجب أن يكون الأطباء على دراية بهما هما الانسحاب الحاد غير المخطط له والانسحاب الاختياري المخطط له لدى المستخدمين المعتمدين.

الجدول 4.18 تدبير الانسحاب الحاد غير المخطط له

إعداد الوسط (الإطار) Setting	▪ يعد الانسحاب الحاد غير المخطط له حالة طبية طارئة ويجب تدبيره في قسم المرضى الداخليين في مستشفى الأمراض الحادة ▪ قد يتطلب الانسحاب الشديد الإدخال إلى وحدة العناية المركزة
العلاج الدوائي البدئي	▪ ابدأ بإعطاء الديازيبام 20 ملغ فموياً عند ملاحظة أعراض الانسحاب المبكرة ▪ يمكن تكرار الديازيبام خلال فترات من 30 دقيقة إلى 4 ساعات حتى تتم السيطرة على الأعراض ▪ تتطلب معظم حالات انسحاب GBL إعطاء 60-80 ملغ من الديازيبام في أول 24 ساعة ▪ قد يكون من الضروري إعطاء جرعات يومية أعلى تصل إلى 300 ملغ فموياً من الديازيبام ▪ إذا أصبح المريض نعسانًا، أوقف استخدام الديازيبام وراجع التشخيص ▪ قد تساعد الرعاية التمريضية الفردية في تدبير الحالات الشديدة ▪ يجب أن يكون فلومازينيل في متناول اليد إذا لزم الأمر لعكس التأثيرات
العلاج الدوائي المساعد	▪ ابدأ بإعطاء باكلوفين 10 ملغ فموياً ثلاث مرات يومياً مع نظام انسحاب البنزوديازيبين حيث ثبت أن البنزوديازيبينات غير كافية ▪ يمكن معايرة هذا إلى 20 ملغ فموياً ثلاث مرات يومياً في حالات القلق والهياج المستمرة ▪ في حالات الانسحاب الشديد، ضع في اعتبارك إضافة الفينوباربيتال بجرعات تتراوح بين 150-450 ملغ/يوم في الوريد IV * (وحدة العناية المركزة ICU فقط) ▪ في الحالات التي يظل فيها الانسحاب الشديد غير خاضع للضبط، قد تكون هناك حاجة إلى مخدر وريدي IV مثل البروبوفول* (وحدة العناية المركزة فقط ICU). تم أيضًا استخدام Thiopental* المسبب للغيبوبة في حالات الانسحاب المقاومة الشديدة[8].

* لا يمكن عكس التأثيرات المثبطة للجهاز التنفسي للفينوباربيتال والثيوبنتال والبروبوفول، ويجب توفير مرافق التهوية الميكانيكية.

الجدول 4.19 تدبير الانسحاب الاختياري المخطط له

إعداد الوسط (الإطار) Setting	▪ يجب أن يخضع جميع المرضى الذين يخضعون للانسحاب المخطط له للإشراف الطبي ▪ يجب محاولة علاج الإدمان لدى الأشخاص القادرين على الانتقال في المجتمع ؛ أي المرضى الخارجيين فقط في حالة عدم وجود قصة من الهذيان أو الذهان. يجب أن يكون هناك طرف ثالث في المنزل قادر على مراقبة ودعم عملية الانسحاب. يجب أن يكون هناك خيار نقل المريض إلى وحدة المرضى الداخليين إذا لم تتم السيطرة على الأعراض بشكل جيد
قبل الانسحاب (Pre-withdrawal)	▪ ناقش خطة العلاج مع المريض والشخص الذي سيدعمه ▪ شجع المريض على الاحتفاظ بمذكرات لمدة أسبوع عن استخدام GBL، بما في ذلك تكرار الجرعة وكميتها ▪ شجع المريض على التوقف عن تعاطي المخدرات "بأفضل الحال" مثل الميفيدرون والميثامفيتامين الكريستالي، قبل الانسحاب الاختياري ▪ ابدأ باكلوفين 10 ملغ فموياً ثلاث مرات يومياً قبل 3-7 أيام من تاريخ الانسحاب المُراد وصول له ▪ شجع المرضى على تقليل جرعة GBL بقدر ما يمكن تحمله إما عن طريق تقليل كل جرعة بمقدار 0,1 كل 1-2 أيام أو زيادة الفترة الزمنية بين الجرعات

ALGRAWANY

الانسحاب Withdr (awal)	▪ في اليوم الأول من انسحاب الأشخاص القادرين على الانتقال "المرضى الخارجيين" المخطط له ambulatory withdrawal، اطلب من المريض الحضور بعد عدم استخدام GBL لمدة ساعتين على الأقل، وانصحه بالتخلص من المخزون المتبقي من GBL ▪ انصح المرضى الذين سيحتاجون إلى البقاء في العيادة لمدة تصل إلى 4 ساعات في اليوم الأول بأنهم لا يستطيعون قيادة السيارة أثناء الانسحاب، ويجب ألا يشربوا الكحول أو يتناولوا المهدئات الأخرى أثناء الانسحاب ▪ قم بزيادة باكلوفين إلى 20 ملغ فموياً ثلاث مرات يومياً ▪ ابدأ العلاج بالبنزوديازيبين بمجرد ظهور علامات وأعراض الانسحاب - تسرّع دقات القلب، وتعرق راحتي اليدين، والرعاش الناعم، والقلق. ابدأ بإعطاء الديازيبام 20 ملغ، وقم بإعادة التقييم والمراجعة بعد ساعتين وراقب القلق/التهدئة/والثبيط التنفسي أو نقص التهوية. كرر ما يصل إلى 20 ملغ من الديازيبام إذا لزم الأمر . ▪ بمجرد مرور 6 ساعات منذ آخر استخدام لـغاما-بوتيرولاكتون GBL، يمكن إعطاء المريض ما يصل إلى 40 ملغ من الديازيبام، ثم يتم متابعته خلال اليومين التاليين. ▪ في كل زيارة يومية، قم بمراجعة جرعة الديازيبام ومعايرتها تبعاً للأعراض. نادراً ما تكون هناك حاجة إلى الديازيبام بعد 7 أيام. تبلغ الجرعات اليومية الأولية النموذجية من الديازيبام حوالي 40-60 ملغ / يوم مل .
بعد الانسحاب Post-withdra (wal)	▪ استمر في تناول باكلوفين 20 ملغ ثلاث مرات عبر الفم بعد انسحاب البنزوديازيبين المُخفَض خلال 4-6 أسابيع. استخدمت إحدى التجارب القليلة في هذا المجال بنجاح 45-60 ملغ من الباكلوفين يوميًا لمدة 3 أشهر.[9] ▪ بعد الانسحاب، يكون القلق المستمر والأرق أمرًا شائعًا، وهناك خطر كبير للانتكاس. قبل البدء في تدبير الانسحاب الاختياري، يجب وضع خطة لمراقبة ودعم المرضى لمدة لا تقل عن 4 أسابيع لتقليل خطر الانتكاس.

المراجع

1. Kamal RM, et al. Pharmacological treatment in gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) Dependence: detoxification and relapse prevention. *CNS Drugs* 2017; **31**:51–64.
2. Bell J, et al. Gamma-butyrolactone (GBL) dependence and withdrawal. *Addiction* 2011; **106**:442–447.
3. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). Guidance on the clinical management of acute and chronic harms of club drugs and novel psychoactive substances. 2015; http://neptune-clinical-guidance.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/NEPTUNE-GuidanceMarch-2015.pdf.
4. LeTourneau JL, et al. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *Neurocrit Care* 2008; **8**:430–433.
5. Floyd CN, et al. Baclofen in gamma-hydroxybutyrate withdrawal: patterns of use and online availability. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; **74**:349–356.
6. Dijkstra BA, et al. Detoxification with titration and tapering in gamma-hydroxybutyrate (GHB) dependent patients: the Dutch GHB monitor project. *Drug Alcohol Depend* 2017; **170**:164–173.
7. Beurmanjer H, et al. Tapering with pharmaceutical GHB or benzodiazepines for detoxification in GHB-dependent patients: a matched-subject observational study of treatment-as-usual in Belgium and the Netherlands. *CNS Drugs* 2020; **34**:651–659.
8. Vos CF, et al. Successful treatment of severe, treatment resistant GHB withdrawal through thiopental-coma. *Subst Abus* 2020; 1–6.
9. Beurmanjer H, et al. Baclofen to prevent relapse in gamma-hydroxybutyrate (GHB)-dependent patients: a multicentre, open-label, non-randomized, controlled trial. *CNS Drugs* 2018; **32**:437–442.

سوء استعمال البنزوديازيبينات

زاد وصف البنزوديازيبينات خلال ستينيات وسبعينيات القرن العشرين، ويرجع ذلك أساساً إلى تحسين خصائص السلامة الخاصة بها مقارنةً بالباربيتورات .ومع ذلك، سرعان ما لوحظ أن البنزوديازيبينات لديها احتمالية عالية للتسبب في الاعتمادية. الوصفات الطبية التي وصفت في الأصل لاضطرابات أخرى استمرت على المدى الطويل وأدت إلى تطور الاعتمادية. كان هذا شائعاً بشكل خاص لدى المرضى الأكبر سناً والذين يعانون من اضطرابات طيف القلق أو الاكتئاب. في إنجلترا، انخفض وصف البنزوديازيبينات إلى 14.9 مليون وصفة طبية في 2019–2018، من 16.3مليون في 2016–2015.

هناك عدد من البنزوديازيبينات الجديدة أو "المصمم "مثل (إيتيزولام، فلوالبرا–زولام، فلونيترازولام والنورفلوديازيبام). هناك معلومات محدودة متاحة حول الأضرار الصحية والاجتماعية لهذه المواد، ولكن من المرجح أن تكون مشابهة أو أسوأ من البنزوديازيبينات المعترف بها. وتصنف بعض هذه البنزوديازيبينات (فلوالبرا–زولام، فلونيترازولام ونورفلوديازيبام) في الجدول 1 في المملكة المتحدة –البنزوديازيبينات الدوائية موجودة في الجدول 3 أو 4. خارج نطاق الوصفة، يمكن الحصول على البنزوديازيبينات عن طريق السوق غير المشروعة، وتحويل النصوص والشراء عبر الإنترنت (يُعتقد أنه اتجاه صاعد). 2

يمكن اعتبار الاعتماد على البنزوديازيبين إما علاجي المنشأ (جرعات يومية منخفضة موصوفة على مدى سنوات عديدة) أو غير علاجي المنشأ (جرعات عالية، يتم الحصول عليها بطريقة غير مشروعة، وتستهلك بشكل متقطع).

التوقف

قامت مراجعة كوكرين المنشورة سابقاً (التي تم سحبها الآن) بتقييم الأدلة على التدخلات الدوائية للاعتماد الأحادي على البنزوديازيبين، وخلصت إلى أن التخفيض التدريجي لجرعة البنزوديازيبين كان أفضل من التوقف المفاجئ. مراجعة أحدث أكدت أن الانسحاب على مدى فترة تقل عن 6 أشهر مناسب لمعظم المرضى، وتشير إرشادات إساءة استخدام المخدرات والاعتماد عليها في المملكة المتحدة إلى تخفيض حوالي ثُمن الجرعة اليومية كل أسبوعين. علقت إرشادات GP الأسترالية على أن الدليل على "المعدل الأمثل للتناقص التدريجي غير موجود "و"ينبغي تخصيص المعدل الدقيق للتخفيض وفقاً للدواء والجرعة ومدة العلاج[6].

ويدعم التحليل التلوي فعالية التداخلات الموصوفة متعددة النواحي (عادةً ما تشمل التدخلات النفسية /الدعم) في الحد من استخدام البنزوديازيبين عند المرضى الأكبر سناً، وقد أثبتت إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد أن النهج التعليمي البسيط القائم على نظرية الكفاءة الذاتية أدى إلى تشجيع تقليل الاستخدام والتوقف عن استخدام البنزوديازيبينات لدى حوالي ربع كبار السن المستخدمين للبنزوديازيبينات على المدى الطويل. لم تجد مراجعة كوكرين لعام 2018 أي وظيفة إضافية صيدلانية يمكن أن تساعد في تسهيل عملية الانسحاب. يبدو أن بعض الأدوية مرتبطة ببعض التأثيرات المفيدة، لكن جودة الأدلة كانت منخفضة جداً بحيث لا يمكن تقديم أي توصيات سريرية.

قد يستخدم عدد كبير من المرضى الذين يقدمون إلى خدمات الإعتمادية البنزوديازيبينات غير المشروعة بالإضافة إلى المادة الأساسية الذين يسيئون استخدامها. غالباً ما يستهلك الأشخاص الذين يعانون من إدمان البنزوديازيبين غير علاجي المنشأ جرعات أكبر من 100 ملغ من الديازيبام يومياً. على الرغم من أن بعض الخدمات توفر وصفات طبية للبنزوديازيبينات، إلا أنه لا يوجد دليل على أن الوصف البديل للبنزوديازيبينات يقلل في النهاية من إساءة استخدام البنزوديازيبين. إذا تم وصف البنزوديازيبينات، فيجب أن يكون ذلك بشكل مثالي بوصفة قصيرة المدى ومحدودة زمنياً (3–2أسابيع) وبهدف إزالة السمية.

ALGRAWANY

إذا تم وصف البنزوديازيبينات للمرضى لفترة طويلة من الزمن، فقد يكون من الأفضل تحويلها إلى ما يعادلها من الديازيبام لأن مفعولها أطول وبالتالي من غير المرجح أن تترافق مع أعراض الانسحاب .يجب أيضاً علاج الاعتماد على البنزوديازيبين كجزء من الاعتماد على المواد المتعددة عن طريق الانسحاب التدريجي من الدواء. البنزوديازيبينات الموصوفة بجرعة أكبر من 30 ملغ من الديازيبام يومياً قد تسبب ضرراً ولذلك يجب تجنب ذلك إذا كان ذلك ممكناً (مثل هذه الجرعات نادرة في الاعتماد علاجي المنشأ). حققت التدخلات النفسية الاجتماعية بما في ذلك تدبير الطوارئ بعض النجاح في الحد من استخدام البنزوديازيبين. وجدت مراجعة كوكرين أن "هناك أدلة تدعم استخدام العلاج السلوكي المعرفي بالإضافة إلى التخفيض التدريجي لتقليل استخدام BZD على المدى القصير". لا يوجد حالياً أي دليل يدعم استخدام MI. بالإضافة إلى ذلك، هناك بعض الأدلة الناشئة على أن التدخلات البسيطة، مثل الاستشارة المنظمة ورسائل الممارس العام المصممة بشكل فردي، قد تكون تستحق المزيد من الاستكشاف.

الحمل وسوء استخدام البنزوديازيبين

البنزوديازيبينات ليست من الماسخات البشرية الرئيسية ولكن من الأفضل أن يتم التخلص منها تدريجياً قبل الحمل المخطط له. إذا تم وصف البنزوديازيبينات للمرأة وتبين أنها حامل، فيجب سحب الوصفة الطبية تدريجياً خلال أقصر فترة ممكنة، مع الأخذ في الاعتبار مخاطر نوبات الانسحاب والعواقب المحتملة على المرأة الحامل والجنين. يجب إجراء تحليل المخاطر والفوائد وطلب المشورة المتخصصة (انظر قسم "الحمل "في الفصل 7). أما بالنسبة لجميع المرضى، فقد يكون من المناسب للمرأة التي تعتمد على البنزوديازيبينات أن تستقر على الديازيبام، قبل تخفيض الجرعة.

ملخص

- ينبغي سحب البنزوديازيبينات بمعدل حوالي ثُمن الجرعة كل أسبوعين.
- يجب أن يتم التوقف عادةً في غضون 6 أشهر.
- يعد التحول إلى جرعة مكافئة من الديازيبام قبل الانسحاب أمراً شائعاً.
- كثيراً ما يُرى سوء استخدام البنزوديازيبينات في سوء استخدام مواد متعددة حيث قد تكون المواد الأفيونية هي الدواء الأساسي للاعتمادية.

برنامج سحب الديازيبام لحالات الإعتمادية علاجي المنشأ	
أساسي	30 ملغ/اليوم
الأسبوع 2	25 ملغ/اليوم
الأسبوع 4	20 ملغ/اليوم
الأسبوع 6	18 ملغ/اليوم
الأسبوع 8	16 ملغ/اليوم
الأسبوع 10	14 ملغ/اليوم
الأسبوع 12	12 ملغ/اليوم
الأسبوع 14	10 ملغ/اليوم

ثم تنقص بمعدل 2 ملغ/اليوم كل أسبوعين إذا تحمل.

References

1. Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). A review of the evidence of use and harms of Novel Benzodiazepines. London: HomeOffice. 2020;
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/881969/ACMD_report_-_a_review_of_the_evidence_of_use_and_harms_of_novel_benzodiazepines.pdf.
2. Manchester KR, et al. The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. Drug Test Anal 2018; 10:392–393.
3. Denis C, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. Cochrane DatabaseSyst Rev 2006; CD005194.
4. Lader M, et al. Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs 2009; 23:19–34.
5. Department of Health (DoH). Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. London: Department of Health.
2017;https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/673978/clinical_guidelines_2017.pdf.
6. Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B – benzodiazepines.Melbourne, Australia. 2015;
https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Clinical%20Resources/Guidelines/Drugs%20of%20dependence/Prescribing-drugs-of-dependence-in-general-practice-Part-B-Benzodiazepines.pdf.
7. Gould RL, et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry2014; 204:98–107.
8. Tannenbaum C, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: theEMPOWER cluster randomized trial. JAMA Inter Med 2014; 174:890–898.
9. Baandrup L, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane DatabaseSyst Rev 2018; 3:Cd011481.
10. Vicens C, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trialin primary care. Br J Psychiatry 2014; 204:471–479.
11. Darker CD, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. Cochrane Database Syst Rev 2015;Cd009652.

ALGRAWANY

ناهضات مستقبلات القنب الاصطناعية (SCRAs)

تتعلق الأهمية السريرية لـ SCRAs بسميتها الحادة (والتي قد تهدد الحياة)، وعلاقتها بالذهان وميلها إلى إحداث الإعتمادية. يجب أن يكون الأطباء العاملون في أقسام الطوارئ، الطب النفسي وخدمات الإعتمادية قادرين على التعرف على وتدبير التسمم الحاد بالقنب الاصطناعي.

SCRAs هي مجموعة متنوعة تركيبياً من المواد الكيميائية التي تعمل كناهض في مستقبل CB1. التسميات معقدة ومن الصعب تصنيف المجموعة الواسعة من التراكيب الكيميائية. تظهر فئات جديدة من SCRAs بشكل متكرر.

في المملكة المتحدة، تم استخدام SCRAs في الغالب من قبل الفئات الضعيفة مثل الأشخاص الذين لا مأوى لهم والسجناء. ومع ذلك، تشير الأدلة السمية الحديثة بعد الوفاة إلى أن غالبية النزلاء عاشوا في مساكن مستقرة وأخذوا SCRAs كجزء من نمط أكثر عمومية لاستخدام المواد المتعددة.

والأكثر شيوعاً، يتم إذابة SCRAs في الكحول ورشها على المواد النباتية، ثم تدخينها. قد يوجد أكثر من مركب SCRA في عبوة عشبية واحدة، وفي وقت كتابة هذا التقرير، كان هناك أكثر من 700 اسم شارع لـ SCRAs، وأكثرها شيوعاً هي "Spice" و "K2". العديد من المرضى قد لا تعترف باستخدام SCRA على الرغم من استخدامها مؤخراً.

تعد SCRAs أكثر فعاليةً في عملها عند مستقبل CB1 ويمكن أن تكون أطول أمداً من رباعي هيدروكانابينول (THC)، المكون الرئيسي ذو التأثير النفساني في القنب. لديهم أيضاً إجراءات متنوعة غير CB1، والتي يمكن أن تؤثر على تأثيراتها السريرية.

يختلف التسمم الحاد عن تسمم رباعي هيدروكانابينول وأكثر خطورةً منه ويرتبط بالأضرار الجسدية التي يمكن أن تهدد الحياة. 7،8 في المملكة المتحدة، ترتفع الوفيات المرتبطة بـ SCRAs، ويكون ذلك بشكل أكبر مع ابتلاع مادة متعددة على النقيض مع الوفيات المبلغ عنها في جميع أنحاء العالم، حيث تكون SCRAs عادةً المادة الوحيدة.

وفيات SCRA في المملكة المتحدة:

- تحدث عن طريق الانهيار المفاجئ مع توقف القلب أو الجهاز التنفسي.
- الأغلبية لا تتم مشاهدتها.
- تحدث الأغلبية في أولئك الذين لا يعانون من مشاكل صحية جسدية موجودة مسبقاً
- تم اكتشاف المواد الأفيونية بعد الوفاة لدى أكثر من 40% من الأشخاص

ترتبط SCRAs بالسمية القلبية وعلى الأقل بعض الإطالة في فترة QT. لذلك، فكر في إجراء تخطيط كهربائية القلب لأولئك الذين يستخدمون SCRAs، وخاصةً أولئك الذين يوصف لهم الميثادون. يوجد تقرير حالة عن عكس ناجح لجرعة زائدة من SCRA مع النالوكسون، والتي افترض البعض أنها تتعلق بالتفاعل بين أنظمة المواد الأفيونية والقنب. وتشير التقديرات إلى أن خطر الحاجة إلى علاج طارئ أعلى بـ 30 مرة من تلك المرتبطة بـ استخدام القنب.12 SCRAs يمكن أن يعجل الذهان يستمر بعد التسمم. أبلغ حوالي 15٪ من المستخدمين عن أعراض الإعتمادية ومتلازمة الانسحاب المشابهة لانسحاب القنب.

التسمم الحاد بـ SCRA

يجب التعرف على التسمم الحاد بـ SCRA سريرياً لأن اختبار المخدرات في البول لـ SCRAs غير ممكن في الحالة الحادة بسبب تنوعها البنيوي. يمكن أن تكون الفحوصات المخبرية مفيدة ولكنها قد لا تعطي نتائج ضمن إطار زمني ذي معنى

سريرياً. تم تفصيل ميزات التسمم SCRA في الجدول 4.20 وتستند إلى سلسلة من العروض التقديمية لوحدات الطوارئ.14،8،7،5 تختلف العروض التقديمية وحدوث أعراض معينة بشكل كبير، مما قد يعكس تنوعها الكيميائي. ويبدو أن السمات الأكثر شيوعاً هي الهياج، الغثيان وتسرع القلب. عادةً ما يكون التسمم قصير الأمد حيث يتم تلاشي 78٪ خلال 8 ساعات. عادةً ما تكون النوبة الذهانية مفاجئة – 41٪ من تظاهرات مرضى التسمم الحاد إلى A&E ارتبطت بأعراض ذهانية.

الجدول 4.20 سمات التسمم الحاد بـ SCRA

الجهاز المتأثر	
الجهاز الدوراني	تسرع القلب ارتفاع ضغط الدم بطء القلب انخفاض ضغط الدم ألم في الصدر – يمكن أن يساهم بنقص تروية عضلة القلب توقف القلب
الجهاز الهضمي وأعضاء البطن	غثيان الإقياء – غالباً ما يكون غزيراً ألم بطن السمية الكبدية إصابة الكلى الحادة – نخر أنبوبي حاد والتهاب الكلية الخلالي الحاد
الجهاز العصبي	هياج قلق عدوانية تخليط أعراض ذهانية – يمكن أن تستمر بعد التسمم النوبات غيبوبة جامود مع المواقف
أخرى	احتقان الملتحمة انحلال الربيدات

تدبير التسمم الحاد بـ SCRA

- يجب رعاية المرضى في بيئة مناسبة
- مراقبة تخطيط القلب للكشف عن نقص التروية ولا نظميات القلب
- تحاليل الدم - غازات الدم، U&Es، الكرياتين كيناز وLFTs
- العلاج الداعم بالبنزوديازيبينات
- السوائل الوريدية والأكسجين الإضافي ومضادات الإقياء
- نادراً ما تستخدم مضادات الذهان أو المخدرات.

بشكلٍ مطمئنٍ، لم يرتبط استخدام مضادات الذهان أو البنزوديازيبين في تسمم SCRA بآثار قلبية وعائية ضارة ولم ترتبط مضادات الذهان بزيادة حدوث النوبات.

ALGRAWANY

تدبير الذهان المرتبط بـ SCRA

تعد الأعراض الذهانية من الآثار الشائعة للتسمم بـ SCRA ويمكن أن تدوم أكثر من مرحلة التسمم الحاد بنسبة 30%.

الذهان المرتبط بـ SCRA:

- له أعراض إيجابية أكثر بروزاً من الذهان المرتبط بالقنب
- لديه أقل أعراض سلبية بارزة مقارنةً بالذهان المرتبط بالقنب
- أقل احتمالية للإصابة بمظاهر الهوس
- يرتبط عادةً بالتفكير في الانتحار
- قد يكون الدخول إلى الطب النفسي ضرورياً لتدبير الاضطرابات السلوكية
- يتطلب جرعات أعلى من مضادات الذهان مقارنةً بالذهان المرتبط بالقنب (يعني جرعة تعادل 11 ملغ هالوبيريدول، في حين أن الجرعة المتوسطة لدى مستخدمي القنب كانت 6 ملغ / يوم وأولئك الذين لا يعانون من إمراضية مرافقة 3 ملغ / يوم) [17]
- يتطلب علاجاً أطول من الذهان المرتبط بالقنب.

لعلاج الاضطرابات السلوكية الحادة (ABD) الناجمة عن SCRAs، راجع قسم "الاضطراب السلوكي الحاد (ABD) في حالات القبول الحادة" في هذا الفصل.

تدبير الاعتماد على SCRA والانسحاب

تم الإبلاغ عن اعتماد SCRA في دراسات الحالة والمسوحات وقد يكون من المتوقع أن يحدث بمعدلات أعلى من الاعتماد على الحشيش نظراً للفعالية العالية لـ SCRA. يوصى باستخدام أساليب علاج الإعتمادية النفسي والاجتماعي العامة لاعتماد SCRA باستخدام تقنيات إجراء المقابلات التحفيزية ومفكرات الدواء بهدف التخفيض ببطء. يجب أن يتم نصح المرضى بالتحول إلى الحشيش كبديل أقل فعالية (وبالتالي أقل ضرراً) بحذر نظراً للتقارير التي تفيد بأن الحشيش لا يخفف من انسحاب SCRA ومع وجود فهم كامل للمريض للآثار القانونية – حيازة الحشيش يعد جريمة، في حين أن حيازة معظم SCRAs ليست كذلك.

المرضى الذين يعانون من الاستخدام اليومي لعدة أشهر يعانون من متلازمة الانسحاب الفيزيولوجية،

- تستمر عدة أيام، وتتضمن ما يلي:
- نوم مضطرب
- أحلام غريبة
- الأرق
- القلق
- حنين
- الارتجاف
- ارتعاش العضلات
- زيادة معدل ضربات القلب وضغط الدم

تم الإبلاغ عن أن العلاج بالبنزوديازيبينات فعال وغير فعال. كانت جرعة منخفضة من الكيوتيابين (50 ملغ) فعالة في حالة فشل البنزوديازيبين.[19]

References

1. Potts AJ, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. Clin Toxicol (Phila) 2020; 58:82–98.
2. Alam RM, et al. Adding more 'spice' to the pot: A review of the chemistry and pharmacology of newly emerging heterocyclic synthetic cannabinoidreceptor agonists. Drug Test Anal 2020; 12:297–315.
3. Yoganathan P, et al. Synthetic cannabinoid-related deaths in England, 2012–2019. OSF 2020.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Synthetic cannabinoids. 2020; https://www.emcdda.europa.eu/topics/synthetic-cannabinoids_en.
5. Abouchedid R, et al. Analytical confirmation of synthetic cannabinoids in a cohort of 179 presentations with acute recreational drug toxicityto an Emergency Department in London, UK in the first half of 2015. Clin Toxicol (Phila) 2017; 55:338–345.
6. Fattore L. Synthetic cannabinoids – further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. Biol Psychiatry 2016;79:539–548.
7. Tait RJ, et al. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. Clin Toxicol(Phila) 2016; 54:1–13.
8. Hoyte CO, et al. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. Ann EmergMed 2012; 60:435–438.
9. Giorgetti A, et al. Post-mortem toxicology: a systematic review of death cases involving synthetic cannabinoid receptor agonists. FrontPsychiatry 2020; 11:464.
10. Hancox JC, et al. Synthetic cannabinoids and potential cardiac arrhythmia risk: an important message for drug users. Ther Adv Drug Saf2020; 11:2042098620913416.
11. Jones JD, et al. Can naloxone be used to treat synthetic cannabinoid overdose? Biol Psychiatry 2017; 81:e51–e52.
12. Winstock A, et al. Risk of emergency medical treatment following consumption of cannabis or synthetic cannabinoids in a large global sample.J Psychopharmacol 2015; 29:698–703.
13. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). Guidance on the clinical management of acute and chronic harms of club drugs andnovel psychoactive substances 2015; http://neptune-clinical-guidance.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/NEPTUNE-Guidance-March-2015.pdf.
14. Monte AA, et al. Characteristics and treatment of patients with clinical illness due to synthetic cannabinoid inhalation reported by medicaltoxicologists: a toxic database study. J Med Toxicol 2017; 13:146–152.
15. Gurney SM, et al. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. Forensic Sci Rev 2014; 26:53–78.
16. Hobbs M, et al. Spicing it up – synthetic cannabinoid receptor agonists and psychosis - a systematic review. Eur Neuropsychopharmacol2018; 28:1289–1304.
17. Bassir Nia A, et al. Psychiatric comorbidity associated with synthetic cannabinoid use compared to cannabis. J Psychopharmacol 2016;30:1321–1330.
18. Nacca N, et al. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. J Addict Med 2013; 7:296–298.
19. Castaneto MS, et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. Drug Alcohol Depend 2014;144:12–41.

ALGRAWANY

الاضطرابات السلوكية الحادة الناجمة عن المخدرات (ABD) في حالات القبول الحادة

ABD أو "الهذيان المتحمس" هو متلازمة الهذيان، العدوانية والاستجابات الفيزيولوجية غير المعترف بها والتي قد تهدد الحياة. المخدرات غير المشروعة هي السبب الأكثر شيوعاً، ولا سيما الكوكائين والمنشطات ذات التأثير النفساني الجديدة (NPS) بما في ذلك القنب الاصطناعي ("التوابل") والمنشطات مثل الميفيدرون. انسحاب المواد والأسباب الطبية للهذيان يمكن أن تسبب أيضاً ABD.[2]

الهدف من هذا القسم هو لفت الانتباه إلى النهج المطلوب للأشخاص الذين يمثل سلوكهم خطراً على أنفسهم أو على الآخرين بسبب التأثير الحاد للمواد غير المشروعة. لم يتم التعرف على "الاضطراب السلوكي الحاد" أو "الهذيان المثير"، فكلا المصطلحين مثير للجدل إلى حدٍ كبيرٍ، واستخدامهما في هذا القسم لا يعني أن هناك مساراً متوقعاً للظروف والمواقف التي يحتمل أن تكون مدرجة ضمن هذه التشخيصات. على وجه التحديد، قد يحدث أو لا يحدث التدهور الفيزيولوجي، ولكن هذا التدهور لا يرتبط بشكل قاطع بالتغير السلوكي الناتج عن الاستخدام الحاد للمواد غير المشروعة أو عن استخدام المواد نفسها. يعد التدخل المبكر وخفض التصعيد أمراً بالغ الأهمية للعلاج الفعال والآمن. ينبغي تجنب التقييد الجسدي حيثما أمكن ذلك بسبب المخاطر الكبيرة التي تهدد الحياة قبل ذلك.

الفيزيولوجيا المرضية

ينتج عن الهذيان الارتباك واستجابة "القتال أو الهروب"، ويؤدي المجهود البدني من أجل "الهروب" إلى ارتفاع الحرارة وإطلاق الكاتيكولامينات. يؤدي ارتفاع الحرارة بدوره إلى انحلال الربيدات (مع ارتفاع الكرياتين كيناز)، بالإضافة إلى تفاقم الهذيان. زيادة الكاتيكولامينات الودية تطيل فترة QT القلبية وقد "تصعق" عضلة القلب. النشاط العضلي الزائد، الكاتيكولامينات المرتفعة، ارتفاع الحرارة، والتجفاف يساهم في الحماض الاستقلابي وإنتاج ثاني أكسيد الكربون. يتجلى هذا مع تسرع التنفس وقد ينذر بانهيار الجهاز القلبي الوعائي على وشك الحدوث.

التعرف على المرض

لا توجد أعراض مرضية، ولكن وجدت دراسة مستقبلية أن الأعراض الأكثر شيوعاً كانت السلوك العنيف، زيادة تحمل الألم والنشاط المستمر. التنفس السريع، نقص التعب، الحمى، فرط حس اللمس يتم الإبلاغ عنها أيضاً بشكل متكرر.

التدبير

خفف من حدة الترقي لفظياً وحاول ضمان السلامة البيئية للأفراد والآخرين – قد تساعد إشارات توجيه الهذيان القياسية. قلل من الاتصال الجسدي وكن مدركاً أن ضبط النفس قد يؤدي إلى تفاقم ارتفاع الحرارة وإطلاق الكاتيكولامين، مما يؤدي إلى سوء النتائج. التسكين مهم لتهدئة العدوانية وتقليل إدامة توليد الحرارة وإطلاق الكاتيكولامين. هناك أدلة تدعم استخدام IM من: البنزوديازيبينات، بما في ذلك الديازيبام، لورازيبام، الميدازولام؛[10] مضادات الذهان، بما في ذلك

هالوبيريدول، دروبيريدول، أولانزابين وكلوربرومازين؛ [10،11]، واجتماعها. مطلوب الحذر بسبب خطر الإصابة بمتلازمة الذهان الخبيث.

سجل النبض، ضغط الدم ودرجة الحرارة ريثما يكون ذلك آمناً. عادةً ما تكون دريئات الأدوية البولية ذات صلاحية محدودة لـ NPS ولكن العديد من المخابر السريرية يمكنها تحديد المركبات المسببة. من غير المرجح أن يكون تخطيط كهربائية القلب (ECG) قابلاً للتطبيق حتى يتم تخدير الأفراد. يتطلب التقييم والعلاج الكاملان النقل العاجل بسيارة الإسعاف إلى قسم الطوارئ (ED).[13] قد تكون هناك حاجة إلى تمريض نفسي لاحتواء الفرد ودعمه. في حالات الضعف الجنسي، يعد الكيتامين العضلي هو المهدئ المفضل، مع تأثير استجابة للجرعة يمكن التنبؤ به عند 2–4 مغ / كغ. [14] خافضات الحرارة هي عوامل تبريد غير فعالة، وقد تكون هناك حاجة إلى سوائل وريدية مبردة، وبخاخات الماء والثلج للجسم بأكمله.

النتائج

معدلات الوفيات غير معروفة، والمصدر الوحيد للبيانات المتاحة هو الملاحظات غير العلمية. في بعض الأحيان قد يتم نسيان التدهور الفيزيولوجي المرتبط باستخدام NPS أو لا يتم توقعه. يرتبط خطر الوفاة بمدة ارتفاع الحرارة ودرجة الحرارة القصوى التي تم الوصول إليها: درجات الحرارة التي تزيد عن 42 درجة مئوية عادةً ما تكون لها نتائج سيئة للغاية. ويرتبط مؤشر كتلة الجسم > 25 كغ/م2 بنتائج أسوأ. في الحالات غير المميتة، تكون معظم الحالات قصيرة الأمد، وتختفي تماماً خلال 48 ساعة، ولكن يمكن أن يحدث تلف على المدى الطويل في القلب، الكلى والكبد.

References

1. Tracy DK, et al. Acute behavioural disturbance: a physical emergency psychiatrists need to understand. B J Psych Advances 2020:1–10
2. Kennedy DB, et al. Delayed in-custody death involving excited delirium. J Correct Health Care 2018; 24:43–51.
3. Bunai Y, et al. Fatal hyperthermia associated with excited delirium during an arrest. Leg Med (Tokyo) 2008; 10:306–309.
4. Borek HA, et al. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of 'bath salts' containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. Ann EmergMed 2012; 60:103–105.
5. Otahbachi M, et al. Excited delirium, restraints, and unexpected death: a review of pathogenesis. Am J Forensic Med Pathol 2010;31:107–112.
6. Wittstein IS, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005; 352:539–548.
7. Hall CA, et al. Frequency of signs of excited delirium syndrome in subjects undergoing police use of force: descriptive evaluation of a prospective,consecutive cohort. J Forensic Leg Med 2013; 20:102–107.
8. Baldwin S, et al. Distinguishing features of excited delirium syndrome in non-fatal use of force encounters. J Forensic Leg Med 2016;41:21–27.
9. Stratton SJ, et al. Factors associated with sudden death of individuals requiring restraint for excited delirium. Am J Emerg Med 2001;19:187–191.
10. Isbister GK, et al. Randomized controlled trial of intramuscular droperidol versus midazolam for violence and acute behavioral disturbance:the DORM study. Ann Emerg Med 2010; 56:392–401 e391.
11. Page CB, et al. A prospective study of the safety and effectiveness of droperidol in children for prehospital acute behavioral disturbance.Prehosp Emerg Care 2019; 23:519–526.
12. O'Connor N, et al. Pharmacological management of acute severe behavioural disturbance: a survey of current protocols. Aust Psychiatry2017; 25:395–398.
13. Wetli CV, et al. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. Am J Emerg Med 1996; 14:425–428.
14. Li M, et al. Evaluation of ketamine for excited delirium syndrome in the adult emergency department. J Emerg Med 2019.
15. Baldwin S, et al. Excited delirium syndrome (ExDS): situational factors and risks to officer safety in non-fatal use of force encounters. Int JLaw Psychiatry 2018; 60:26–34.

ALGRAWANY

التفاعلات بين "أدوية الشوارع" والأدوية النفسية الموصوفة

تعد التفاعلات المحتملة بين عقاقير سوء الاستخدام والأدوية المؤثرة عقلياً الموصوفة شائعة، لأسباب ليس أقلها ارتفاع معدلات وصف المؤثرات العقلية لدى هؤلاء المرضى. المعلومات حول التفاعلات الضارة مستمدة إلى حد كبير من تقارير الحالة و الافتراضات النظرية ونادراً ما تكون من التحقيق المنهجي. يمكن العثور على ملخص للتفاعلات الرئيسية في الجدول 4.21. في جميع المرضى الذين يسيئون استخدام المخدرات في الشوارع:

- تعد الإصابة بالتهاب الكبد B وC شائعة. قد يؤدي تلف الكبد المرتبط إلى انخفاض القدرة على استقلاب أدوية أخرى وزيادة الحساسية للتأثيرات الضارة.
- تعد الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية أمراً شائعاً. 2،3 تشارك الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية في التفاعلات الحركية الدوائية مع عدد من الأدوية الموصوفة وغير الموصوفة. على سبيل المثال، يمكن أن يقلل الريتونافير من استقلاب الذهول ويعجل الانسمام، ويمكن لعدد من مضادات الفيروسات القهقرية أن يزيد أو ينقص من استقلاب الميثادون.
- يمكن استخدام الأدوية الموصوفة بنفس طريقة استخدام الأدوية غير المشروعة (أي بشكل متقطع وغير منتظم). لا ينبغي إعطاء كميات كبيرة من الأدوية الموصوفة للمرضى الخارجيين.
- الآثار الإضافية أو التآزرية لمثبطات الجهاز التنفسي قد تلعب دوراً مساهماً في الوفيات الناجمة عن جرعة زائدة من الميثادون أو منبهات المواد الأفيونية الأخرى.6 هناك حاجة إلى الحذر في وصف الأدوية المهدئة مثل البنزوديازيبينات.

الجدول 4.21 التفاعلات بين "مخدرات الشوارع "والمؤثرات العقلية

	الحشيش cannabis	الهيروين/الميثادون	الكوكايين، الأمفيتامين، النشوة، MDA، 6-APD	الكحول	الكيتامين
اعتبارات عامة General considerations	▪ عادةً ما يتم تدخينه في السجائر (يحفز CYP1A2) ▪ يمكن أن يكون مهدئاً ▪ تسرع القلب المرتبط بالجرعة ▪ يثبط THC/CBD ال CYP3A4 وCYP2C19 وCYP2D68	▪ يمكن أن تؤدي إلى التسكين / قصور الجهاز التنفسي ▪ إطالة فترة QTc باستخدام الميثادون (انظر قسم "الميثادون")	▪ المنشطات (يمكن أن يكون الكوكائين مهدئاً بجرعات أعلى) ▪ اضطرابات النظم القلبية ممكنة ▪ نقص تروية الدماغ/القلب بسبب الكوكائين – قد يكون مميتاً ▪ عقار MDMA (3.4 ميثيلين ديوكسي ميثامفيتامين) يثبط CYPs 2D6/3A4 ▪ ارتفاع الحرارة/الجفاف مع عقار النشوة[10]	▪ مهدئ ▪ احتمالية تلف الكبد ▪ يستحث الانزيمات المختلفة	▪ المسكنات تسبب فقدان الوعي بسهولة ▪ قد تكون بداية التأثيرات سريعة إذا تم استنشاقها أو حقنها.
مضادات الذهان القديمة	▪ مضادات الذهان تقلل من التأثيرات العقلية لجميع أدوية التعاطي تقريبًا عن طريق منع مستقبلات الدوبامين (الدوبامين هو الناقل العصبي الدوار المسؤول عن "المكافأة"، على سبيل المثال. هالوبيريدول وMDMA11) ▪ قد يزيد المرضى الذين توصف لهم مضادات الذهان من استهلاكهم للمواد غير المشروعة للتعويض ▪ قد يكون المرضى الذين تناولوا عقار النشوة أكثر عرضة لمرض EPS ▪ من الأفضل تجنب مضادات الذهان السامة للقلب أو المهدئة للغاية، على الأقل في البداية. Sulpiride هو الخيار الأول الآمن إلى حد معقول ▪ يزيد الميثامفيتامين من خطر الإصابة بـ EPS مع هالوبيريدول 1				
مضادات الذهان من الجيل الثاني	▪ خطر التخدير إضافي ▪ تدخين الحشيش في التبغ يمكن أن يقلل من مستويات الأولانزابين والكلوزابين في البلازما عن طريق تحفيز CYP1A213 ▪ قد يقلل كلوزابين من استهلاك الحشيش والكحول ▪ نتيجة تثبيط THC/CBD لـ CYP1A2 غير معروفة	▪ خطر التخدير إضافي ▪ تقرير حالة عن تسارع انسحاب الميثادون بسبب الريسبيريدون 15 ▪ تقرير معزول عن الكيوتيابين الذي يزيد من مستويات الميثادون، وخاصة في أولئك الذين يعانون من بطء الاستقلاب الغذائي الكبدي CYP2D61	▪ مضادات الذهان قد تقلل من الرغبة الشديدة والنشوة الناجمة عن الكوكائين17-21 ▪ قد يؤدي أولانزابين إلى تفاقم الاعتماد على الكوكايين 22 ▪ قد يزيد كلوزابين من مستويات الكوكائين ولكنه يقلل من الاستجابة الذاتية	▪ زيادة خطر انخفاض ضغط الدم عند تناول عقار الأولانزابين (وربما حاصرات بيتا الأخرى)	▪ تركين زائد

الجدول 4.21 (تتمة)

	▪ الحشيش cannabis	▪ الهيروين/الميثادون	▪ الكوكايين، الأمفيتامين، النشوة، MDA،6-APD	▪ الكحول	▪ الكيتامين
▪ **مضادات الاكتئاب**	▪ تم الإبلاغ عن اضطرابات النظم القلبية (مراقبة النبض والحذر باستخدام TCAs24) ▪ التأثيرات المعقدة وغير المتوقعة لتحريض CYP (التبغ) وتثبيط CYP (THC/CBD)	▪ تجنب مضادات الاكتئاب المهدئة للغاية ▪ يمكن لبعض مثبطات عودة استقطاب السيروتونين الانتقائية أن تزيد مستويات بلازما الميثادون 25 (السيتالوبرام هو مثبطات عودة استقطاب السيروتونين الانتقائية المفضلة ولكن لاحظ الخطر الضئيل لإطالة فترة QTc الإضافية) ▪ تقرير حالة عن متلازمة السيروتونين التي تحدث عند وصف سيرترالين مع الميثادون لمريض الرعاية التلطيفية2	▪ تجنب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (خطر اضطرابات النظم القلبية) اعتبار MAOIs مضاد استطباب(ارتفاع ضغط الدم) ▪ يمكن أن يكون الجمع بين الموكلوبيميد وعقار النشوة قاتلاً قد تزيد مثبطات عودة استقطاب السيروتونين الانتقائية من تركيزات MDMA28 في البلازما ولكنها تقلل من التأثيرات الذاتية 29 خطر SSRIs زيادة مستويات الكوكائين، وخاصة فلوكستين 30 الاستخدام المتزامن لمثبطات عودة استقطاب السيروتونين الانتقائية أو الأريبيبرازول واللاموتريجين مع الكوكائين أو المنشطات الأخرى (خاصة MDA و6-APD) يمكن أن يعجل بمتلازمة السيروتونين 31،32 ▪ قد تعزز مثبطات عودة استقطاب السيروتونين	▪ تجنب مضادات الاكتئاب المهدئة للغاية ▪ تجنب مضادات الاكتئاب السامة في OD ضعف المهارات الحركية النفسية (وليس مثبطات عودة استقطاب السيروتونين الانتقائية)	▪ مثبطات CYP3A4 (مثل فلوكستين/باروكستين) سوف تطيل نصف عمر الكيتامين احذر من ارتفاع ضغط الدم مع SNRIs وreboxetine
▪ **مضادات الكولين**	▪ من المحتمل إساءة الاستخدام. حاول تجنب ذلك إن أمكن (باستخدام دواء من الجيل الثاني إذا كان هناك حاجة إلى مضاد للذهان) ▪ يمكن أن يسبب الهلوسة،الشماق والضعف الإدراكي				
▪ **الليثيوم**	▪ سام جداً إذا تم تناوله بطريقة غير منتظمة	▪ ضع في اعتبارك دائماً آثار الجفاف (وخاصةً ما يسببه من مشاكل مع الكحول أو عقار النشوة).	▪ سام جداً إذا تم تناوله بطريقة غير منتظمة	▪ ضع في اعتبارك دائماً آثار الجفاف (وخاصةً ما	▪ سام جداً إذا تم تناوله بطريقة غير منتظمة
▪ **كاربامازيبين (CBZ) فالبروات**	▪ قد يقلل CBZ من تركيزات رباعي هيدروكانابينول (THC) عن طريق	▪ يخفض CBZ مستويات الميثادون 35 (خطر إذا توقف CBZ فجأة) ▪ يبدو أن فالبروات أقل عرضةً للتفاعل	▪ يحفز CBZ ال CYP3A4، مما يؤدي إلى تكوين أسرع للنوركوكائين (سام للكبد وأكثر سمية للقلب من الكوكائين) 36	▪ مراقبة LFTs	▪ يقلل CBZ من تركيزات بلازما الكيتامين عن طريق تحريض CYP3A4
▪ **البنزوديازيبينات**	▪ مراقبة مستوى التسكين	▪ الإفراط في التعاطي (واحتمال حدوث قصور في الجهاز التنفسي) ▪ الاستخدام المتزامن يمكن أن يؤدي إلى جرعة زائدة عرضية ▪ التفاعل الدوائي المحتمل (زيادة مستويات الميثادون)	▪ الإفراط في التعاطي (إذا تم تناول جرعات عالية من الكوكائين) يستخدم على نطاق واسع بعد تسمم الكوكائين ▪ إزالة تسمم سوء الاستخدام في المستقبل	▪ الإفراط في التهدئة (وقصور الجهاز التنفسي) ممكن ▪ تستخدم على نطاق واسع في إزالة	▪ المبالغة في الجرعات والقصور في الجهاز التنفسي

AL GRA WANY

References

1. Zapelini Do Nascimento D, et al. Potential psychotropic drug interactions among drug-dependent people. J Psychoactive Drugs 2020; 1–9.
2. Vocci FJ, et al. Medication development for addictive disorders: the state of the science. Am J Psychiatry 2005; 162:1432–1440.
3. Tsuang J, et al. Pharmacological treatment of patients with schizophrenia and substance abuse disorders. Addict Disord Their Treatment2005; 4:127–137.
4. Bracchi M, et al. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. AIDS 2015;29:1585–1592.
5. Gruber VA, et al. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. Curr HIV/AIDS Rep 2010;7:152–160.
6. Department of Health and Social Care. Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. 2017; https://www.gov.uk/government/publications/drug–misuse–and–dependence–uk–guidelines–on–clinical–management.
7. Pfizer Limited. Summary of product characteristics. Ketalar 10 mg/ml Injection. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12939.
8. Arellano AL, et al. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. CNSNeurol Disord Drug Targets 2017; 16:554–566.
9. Abbott KL, et al. Adverse pharmacokinetic interactions between illicit substances and clinical drugs. Drug Metab Rev 2020; 52:44–65.
10. Gowing LR, et al. The health effects of ecstasy: a literature review. Drug Alcohol Rev 2002; 21:53–63.
11. Liechti ME, et al. Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans. EurNeuropsychopharmacol 2000; 10:289–295.
12. Matthew BJ, et al. Drug-induced parkinsonism following chronic methamphetamine use by a patient on haloperidol decanoate. Int JPsychiatry Med 2015; 50:405–411.
13. Zullino DF, et al. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. Int Clin Psychopharmacol2002; 17:141–143.
14. Green AI, et al. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. Schizophr Res 2003; 60:81–85.
15. Wines JD, Jr., et al. Opioid withdrawal during risperidone treatment. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:265–267.
16. Uehlinger C, et al. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. J ClinPsychopharmacol 2007; 27:273–278.
17. Poling J, et al. Risperidone for substance dependent psychotic patients. Addict Disord Treat 2005; 4:1–3.
18. Albanese MJ, et al. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. J Psychiatr Pract 2006; 12:306–311.
19. Sattar SP, et al. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. J Psychiatry Neurosci 2004;29:452–457.
20. Grabowski J, et al. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind trial. J Clin Psychopharmacol 2000;20:305–310.
21. Kishi T, et al. Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlledtrials. J Clin Psychiatry 2013; 74:e1169–e1180.
22. Kampman KM, et al. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 2003; 70:265–273.
23. Farren CK, et al. Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. Drug Alcohol Depend 2000; 59:153–163.
24. Benowitz NL, et al. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on drug distribution and metabolism. Antipyrine, pentobarbital, and ethanol.Clin Pharmacol Ther 1977; 22:259–268.
25. Hemeryck A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. Curr DrugMetabol 2002; 3:13–37.
26. Bush E, et al. A case of serotonin syndrome and mutism associated with methadone. J Palliat Med 2006; 9:1257–1259.
27. Vuori E, et al. Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and moclobemide. Addiction 2003; 98:365–368.
28. Rietjens SJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): interindividual differencesdue to polymorphisms and drug-drug interactions. Crit Rev Toxicol 2012; 42:854–876.
29. Papaseit E, et al. MDMA interactions with pharmaceuticals and drugs of abuse. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2020; 16:357–369.
30. Fletcher PJ, et al. Fluoxetine, but not sertraline or citalopram, potentiates the locomotor stimulant effect of cocaine: possible pharmacokineticeffects. Psychopharmacology 2004; 174:406–413.
31. Silins E, et al. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk.Aust N Z J Psychiatry 2007; 41:649–655.
32. Kotwal A, et al. Serotonin syndrome in the setting of lamotrigine, aripiprazole, and cocaine use. Case Rep Med 2015; 2015:769531.
33. Soto PL, et al. Citalopram enhances cocaine's subjective effects in rats. Behav Pharmacol 2009; 20:759–762.
34. GW Pharma Ltd. Summary of product characteristics. Sativex oromucosal spray. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/602.
35. Miller BL, et al. Neuropsychiatric effects of cocaine: SPECT measurements. in A Paredes, Gorelick, eds. Cocaine: physiological and physiopathologicaleffects. 1st edition. New York: Haworth Press 1993; 47–58.
36. Roldan CJ, et al. Toxicity, cocaine. 2004. http://www.emedicine.com/med/topic400.htm.

ALGRAWANY

أدوية سوء الاستخدام – ملخص

يعد اختبار البول للكشف عن المخدرات غير المشروعة أمراً روتينياً في العديد من أجنحة الطب النفسي وفي العيادات الخارجية وعيادات الأطباء. من المهم أن تكون على دراية بمدة اكتشاف الأدوية في البول وغيرها من المواد والأدوية شائعة الاستخدام والتي يمكن أن تعطي نتيجة إيجابية كاذبة. بعض النتائج الإيجابية الكاذبة لا يمكن التنبؤ بها (أي لا تتعلق بالتشابه الكيميائي)، على سبيل المثال، يمكن للأميسولبرايد أن يعطي نتيجة إيجابية كاذبة للبوبرينورفين. النتائج الإيجابية الكاذبة هي على الأرجح مع مجموعات المقايسة المناعية في نقطة الرعاية. إذا كانت النتيجة الإيجابية لها آثار على حرية المريض، وينكر المريض استخدام المواد، فيجب إرسال عينة ثانية إلى المختبر لإجراء اختبار نهائي بواسطة التحليل اللوني السائل وقياس الطيف الكتلي LC–MS.

الجدول 4.22 ملخص أساسي للأدوية التي يتم إساءة استخدامها

الدواء	العلامات/الأعراض الجسدية للتسمم	تغيرات الحالة النفسية الأكثر شيوعاً [2]	أعراض الانسحاب	مدة الانسحاب	مدة الكشف في البول [3,4]	مواد أخرى تعطي نتيجة اختبار البول إيجابية [5–7]
المنشطات من نوع الأمفيتامين	تسرع القلب، زيادة ضغط الدم، فقدان الشهية، رعاش، والأرق	هلاوس سمعية بصرية/ لمسية/ شمية، جنون العظمة، ابتهاج	التعب، الجوع، الاكتئاب، الهياج، الرغبة الشديدة، الانسحاب الاجتماعي	الذروة 7–34 ساعة؛ يستمر لمدة أقصاها 5 أيام	يعتمد على نصف العمر، في الغالب 48–72 ساعة	مستحضرات السعال ومزيلات الاحتقان، بوبروبيون، كلوروكين،
GHB/GBL	النعاس، الغيبوبة، عدم الاستجابة للتنبيط	الاجتماعية، الثقة	الرعاش، تسرع القلب، جنون العظمة، الهذيان، الذهان، الهلوسة البصرية	3–4 أيام	من الصعب اكتشافه، ولا يتم فحصه بشكل روتيني	غير معروف يتم قياسه عادةً (وبشكل موثوق) بواسطة LC–
البنزوديازيبينات	التسكين، التثبيط	الاسترخاء، الهلوسة البصرية، الارتباك، واضطراب النوم	القلق، الأرق، الهذيان، النوبات، الهلوسة السمعية البصرية/الشمية، والذهان	عادةً ما تكون قصيرة الأجل ولكنها قد تستمر من أسابيع إلى	ما يصل إلى 28 يوماً: اعتماداً على نصف عمر الدواء المتناول	نيفوبام، سيرترالين، زوبيكلون، ايفافيرينز
الحشيش 11–17	تسرع القلب، عدم التنسيق، عيون حمراء، هبوط ضغط الدم الوضعي	الشماق، الذهان، التشوهات الإدراكية، اضطراب الذاكرة/الحكم، زيادة مضاعفة في خطر الإصابة بالفصام	الأرق، الهياج، الأرق، والقلق	غير مؤكد من المحتمل أقل من شهر (أطول عند المتعاطين بشدة)	الاستخدام الفردي: 3 أيام؛ الاستخدام المكثف المزمن: حتى 30 يوماً	"التدخين" السلبي للحشيش ايفافيرينز ،ايبوبروفين، نابروكسين

الجدول 4.22 (تتمة)

الدواء	العلامات/الأعراض الجسدية للتسمم	تغيرات الحالة النفسية الأكثر شيوعاً [2]	أعراض الانسحاب	مدة الانسحاب	مدة الكشف في البول [3,4]	مواد أخرى تعطي نتيجة اختبار البول إيجابية [5–7]
منبهات مستقبلات الكانابينُويد (SCRAs)	تسرع القلب، ارتفاع ضغط الدم، احمرار العينين، والهياج	القلق، الهياج، العدوانية، الأعراض الذهانية، وتغيم الوعي	القلق، اضطراب النوم، الصداع	غير مؤكد	من الصعب اكتشافه باستخدام طرق الفحص التقليدية بسبب عدم التجانس الكيميائي	تنوع كيميائي كبير بالنسبة لكاشفات البول، على سبيل المثال. يتم تجميع AB–fubinaca و ADB–fubinaca AB–chminaca 3–
الكوكائين	تسرع القلب / تسرع التنفس، زيادة ضغط الدم / الصداع، الجهاز التنفسي، الاكتئاب، ألم في الصدر	النشوة، الذهان المصحوب بجنون العظمة، نوبات الهلع/القلق، الأرق/الإثارة	التعب، الجوع، الاكتئاب، الهياج، الرغبة الشديدة والانسحاب الاجتماعي	12–18 ساعة	تصل إلى 96 ساعة	الطعام/الشاي الذي يحتوي على أوراق الكوكا الكودئين الايفيدرين / السودوبلدرين
الهيروئين	حدقات دبوسية، جلد رطب، قصور الجهاز	النعاس، النشوة، الهلوسة	اتساع حدقة العين، غثيان، إسهال، آلام	الذروة بعد 36–72 ساعة	تصل إلى 72 ساعة	ديفينوكسيلات، نالتريكسون، نالوكسون، المسكنات الأفيونية، الطعام/الشاي الذي
الميثادون	حدقات دبوسية، قصور الجهاز التنفسي، وذمة رئوية	على النحو الوارد أعلاه	كما هو مذكور أعلاه ولكن أكثر اعتدالاً وأطول أمداً	تصل الذروة بعد 4–6 أيام، ويمكن أن تستمر لمدة 6 أسابيع	ما يصل إلى 7 أيام مع الاستخدام المزمن	ديفونيكسيلات، نالتريكسون، نالكسون، المسكنات المورفينية، الأطعمة أو الشاي الحاوي على بزرة الخشخاش، أميسولبريد، دفينهيدرامين، 4–كينولنات، ترامادول

الجدول 4.22 (تتمة)

الكيتامين [19–22]	زيادة معدل ضربات القلب، زيادة ضغط الدم، خفقان، دوخة، إزعاج في البطن، أعراض بولية سفلية، رنح	ضعف الوعي، الانفصال، الهلوسة، انتشار الأنا	التعب، ضعف الشهية، النعاس، الرغبة الشديدة، القلق، خلل النطق، الأرق، الخفقان، الرعاش، التعرق	48 ساعة	الكيتامين – ما يصل إلى يومين نوركيتامين – ما يصل إلى 14 يوماً	كيتيابين
LSD [23]	متغير اتساع حدقة العين زيادة معتدلة في معدل ضربات القلب وضغط الدم، احمرار، تعرق، فرط اللعاب، زيادة ردود الفعل الوترية	النشوة، الاستبطان، الأوهام، الهلوسة الزائفة، الإحساس المتغير بالوقت، عمليات التفكير المتغيرة، الإدراك المتغير للجسم، ذكريات حية لذكريات مهمة	لا شيء	غير قابل للتطبيق	ما يصل إلى 4 أيام	أمبروكسول، أميتريبتيلين، برومفينيرامين، بوبروبيون، بوسبيرون، سيفادرين، كلوربرومازين، ديسيبرامين، ديلتيازيم، دوكسيبين، إرغونوفين، فنتانيل، فلوكستين، هالوبيريدول، إيميبرامين، لابيتالول، ليسرجول، ميثيلفينيديت، ميتوكلوبراميد، بروكلوربيراكسين،

هذا الجدول هو ملخص أساسي.

لمزيد من التفاصيل حول المواد المتفاعلة في اختبار البول، انظر مولر وآخرون.[24]

BP, blood pressure; GHB/GBL, gamma-hydroxybutyrate gamma-butyrolactone; HR, heart rate; LSD, lysergic acid diethylamide; N/A, not applicable

ALGRAWANY

References

1. Couchman L, et al. Amisulpride and sulpiride interfere in the C&DIA DAU buprenorphine test. Ann Clin Psychiatry 2008; 45 Suppl 1.
2. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0. 2017; https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch.
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US). Substance abuse: clinical issues in intensive outpatient treatment.Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 47. 2006.
4. Mayo Medical Laboratories. Approximate Detection Times. 2016; http://www.mayomedicallaboratories.com/test-info/drug-book/viewall.html.
5. Brahm NC, et al. Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. Am J Health Syst Pharm 2010;67:1344–1350.
6. Saitman A, et al. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. J Anal Toxicol 2014; 38:387–396.
7. Liu CH, et al. False positive ketamine urine immunoassay screen result induced by quetiapine: A case report. J Formos Med Assoc 2017;116:720–722.
8. Shoptaw SJ, et al. Treatment for amphetamine psychosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD003026.
9. Farley TM, et al. False-positive phencyclidine (PCP) on urine drug screen attributed to desvenlafaxine (Pristiq) use. BMJ Case Rep 2017;2017:bcr-2017-222106.
10. Busardò FP, et al. Ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) for determination of GHB,precursors and metabolites in different specimens: application to clinical and forensic cases. J Pharm Biomed Anal 2017; 137:123–131.
11. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry 2001; 178:116–122.
12. Hall W, et al. Long-term cannabis use and mental health. Br J Psychiatry 1997; 171:107–108.
13. Murray RM, et al. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. World Psychiatry2016; 15:195–204.
14. Marconi A, et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. Schizophr Bull 2016;42:1262–1269.
15. Arseneault L, et al. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. Br J Psychiatry 2004; 184:110–117.
16. Budney AJ, et al. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. Am J Psychiatry 2004; 161:1967–1977.
17. Bonnet U, et al. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. Subst Abuse Rehabil 2017; 8:9–37.
18. Tebo C, et al. Suspected synthetic cannabinoid receptor agonist intoxication: does analysis of samples reflect the presence of suspected agents?Am J Emerg Med 2019; 37:1846–1849.
19. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). Guidance on the clinical management of acute and chronic harms of club drugsand novel psychoactive substances. 2015; http://neptune-clinical-guidance.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/NEPTUNE-Guidance-March-2015.pdf.
20. Chen WY, et al. Gender differences in subjective discontinuation symptoms associated with ketamine use. Subst Abuse Treatment Prev Policy2014; 9:39.
21. Critchlow DG. A case of ketamine dependence with discontinuation symptoms. Addiction 2006; 101:1212–1213.
22. Adamowicz P, et al. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detectionwindow considerations. J Anal Toxicol 2005; 29:376–382.
23. Passie T, et al. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. CNS Neurosci Ther 2008; 14:295–314.
24. Moeller KE, et al. Clinical interpretation of urine drug tests: what clinicians need to know about urine drug screens. Mayo Clin Proc 2017;92:774–796.

إساءة استخدام المواد أثناء الحمل[1]

إن إساءة استخدام المواد أثناء الحمل لها آثار ضارة عديدة. وتشمل هذه انخفاض الوزن عند الولادة والخداج، متلازمات الانسحاب الوليدية المختلفة ومجموعة من المشاكل التطورية، العاطفية والسلوكية في النسل

الكحول

من المعروف أن استهلاك الكحول أثناء الحمل له عواقب وخيمة على النسل. يجب تشجيع النساء الحوامل اللاتي يسيئون استخدام الكحول على التوقف عن تناول الكحول ومعالجة أعراض الانسحاب باستخدام البنزوديازيبينات، ويفضل أن يكون ذلك كمرضى داخليين.

لم يثبت أن الأكامبروسيت والديسفلفرام والنالتريكسون آمنون أثناء الحمل ولكن قد يكون استخدامها مفضلاً على زيادة خطر الانتكاس لدى الأفراد غير المعالجين (انظر أيضاً قسم "الاعتماد على الكحول" في هذا الفصل).

التبغ

يجب تشجيع المرضى على التوقف عن التدخين تماماً لأن الاستمرار في التدخين يزيد من خطر الإجهاض والولادة المبكرة وولادة جنين ميت. قد يكون التدخين الإلكتروني هو المفضل ولكن لم يتم إثبات سلامته. توصي NICE بـ . لا ينصح باستخدام البوبروبيون والفارينيكلين. NRT

المواد الأفيونية (انظر الحمل لفترة أطول في قسم "الاعتماد على المواد الأفيونية" في هذا الفصل). استخدام المواد الأفيونية أثناء الحمل قد لا يكون ماسخاً بشكل مباشر ولكن خطر NAS[7] في المستخدمين العاديين يتجاوز 70 ٪

يفضل استخدام الميثادون أو البوبرينورفين الموصوف على إساءة استخدام المواد الأفيونية غير المشروعة لأنه يوفر إمكانية تقليل الجرعة ويقلل من الأضرار المرتبطة بالاستخدام غير المشروع. حتى عندما لا يكون تخفيض الجرعة ممكناً، فإن استخدام هذه البدائل يقلل من خطر الولادة المبكرة.

قد تزيد متطلبات الميثادون في الثلث الثالث من الحمل، ويفترض أن يكون ذلك بسبب زيادة حجم التوزيع. هناك أدلة متزايدة على أن استخدام البوبرينورفين ينتج NAS أقل خطورة من الميثادون[8,9].

توصي معظم السلطات بعدم محاولة الانسحاب من المواد الأفيونية عادةً عند النساء الحوامل[4,10]. ينبغي تشجيع النساء على العلاج ببدائل المواد الأفيونية المستقرة بشكل عام للرضاعة الطبيعية وفطام أطفالهم بعناية بعد عدة أسابيع.

القنب ومنبهات مستقبلات الكانابينُويد

يرتبط استخدام القنب أثناء الحمل بمجموعة واسعة من النتائج الضارة في الحمل وفي النسل. وينبغي تشجيع الامتناع عن ممارسة الجنس. لا توجد علاجات دوائية متوفرة حالياً.

البنزوديازيبينات

لم يتم تحديد سلامة البنزوديازيبينات أثناء الحمل بشكل واضح (انظر الفصل 7). من المعروف أن استخدام الثلث الثالث من الحمل يسبب "متلازمة الطفل المرن".

ALGRAWANY

توصي معظم الإرشادات 3,9 بسحب البنزوديازيبينات ببطء باستخدام أدوية طويلة المفعول مثل الديازيبام، كما يجب أخذ إزالة التسمم من المرضى الداخليين بعين الاعتبار.

المنشطات

يرتبط تعاطي الكوكائين والأمفيتامينات بمجموعة من التشوهات الخلقية وكل من الخداج وانخفاض الوزن عند الولادة. لا توجد تدخلات دوائية فعالة، وإزالة السمية هو الهدف الأساسي، ربما كمريض داخلي.[4]

References

1. 1. Wilson CA, et al. Alcohol, smoking, and other substance use in the perinatal period. BMJ 2020; 369:m1627–m1627.
2. 2. Mayet S, et al. Drugs and pregnancy – outcomes of women engaged with a specialist perinatal outreach addictions service. Drug Alcohol Rev2008; 27:497–503.
3. 3. Kaltenbach K, et al. Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy and developmental outcome. Neurobehav Toxicol Teratol 1986;8:353–355.
4. 4. World Health Organisation. WHO guidelines approved by the guidelines review committee. Guidelines for the identification and managementof substance use and substance use disorders in pregnancy. Geneva. 2014.
5. 5. Cohen A, et al. Substance misuse in pregnancy. Obstetr Gynaecol Reprod Med 2017; 27:316–321.
6. 6. National Institute for Clinical Excellence. Pregnancy and complex social factors: a model for service provision for pregnant women withcomplex social factors. Clinical guideline [CG110]. 2010 (last checked August 2018); https://www.nice.org.uk/Guidance/CG110.
7. 7. Winklbaur B, et al. Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: a knowledgesynthesis for better treatment for women and neonates. Addiction 2008; 103:1429–1440.
8. 8. Jones HE, et al. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER)–approach, issues and lessons learned. Addiction2012; 107 Suppl 1:28–35.
9. 9. U.S. Department of Health & Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). 2020; https://www.samhsa.gov.
10. 10. McAllister-Williams RH, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception,in pregnancy and postpartum 2017. J Psychopharmacol 2017; 31:519–552.
11. 11. Jansson LM, et al. Perinatal marijuana use and the developing child. JAMA 2018; 320:545–546.

القسم الثاني

العلاج الدوائي لمجموعات خاصة من المرضى

الفصل الخامس

الأطفال والمراهقون

مبادئ ممارسة كتابة الوصفات لمرحلة الطفولة والمراهقة

- استهدف الأعراض، وليس التشخيص

التشخيص قد يكون صعباً عند الأطفال والمراضة المرافقة شائعة جداً. العلاج يجب أن يستهدف الأعراض المفتاحية. في حين أن التشخيص العملي مفيد في تحديد التوقعات والمساعدة على التواصل مع المرضى والوالدين، ينبغي ألا يغيب عن البال أن تطور المرض قد يستغرق بعض الوقت.

- الجوانب الفنية لوصفات طب الأطفال

ينص قانون الأدوية لعام 1968 والتشريعات الأوروبية على أن يستخدم الأطباء الأدوية بدون تصريح أو بدون ترخيص أو استخدام أدوية غير مرخص بها. غير أن الأفراد الواصفين دوماً مسؤولون عن ضمان وجود معلومات كافية لدعم نوعية الدواء وفعاليته وسلامته والقصد منه قبل إصداره. ومن المسلم به أن الاستخدام المستنير للأدوية غير المرخصة، أو الأدوية المرخص بها في التطبيقات غير المرخص بها (الاستخدام "خارج التصريح")، كثيراً ما يكون ضرورياً في ممارسة طب الأطفال.

- كتابة الوصفات الطبية في المملكة المتحدة: تضمين السن هو مطلب قانوني في حالة الأدوية التي لا توصف إلا للأطفال الذين تقل أعمارهم عن 12 عام، ولكن من المفضل التصريح عن السن لجميع الوصفات الطبية للأطفال.

- ابدأ بجرعة أقل، تابع ببطء وراقب الفعالية والتأثيرات الجانبية

في رعاية المرضى الخارجيين، عادة ما تبدأ الجرعة أقل "بعبارة ملغ / كغ في اليوم" مقارنة بجرعة الكبار. قم بزيادة الجرعة تدريجيًّا حسب الحاجة، وانتهِ بجرعة كافية للسيطرة على الأعراض مع الحد الأدنى من التأثيرات الجانبية (التأثيرات الجانبية أكثر شيوعاً عند الأطفال والمراهقين). في الرعاية السريرية الروتينية، تعد المراقبة المنتظمة للفعالية والتأثيرات الجانبية أمرًا ضروريًا، وذلك لتأكيد ضرورة العلاج وأنه يجب أن يستمر.

- في حالة المرض الشديد، غالباً ما يكون هناك حاجة لأدوية متعددة

العلاج الأحادي مثالي. ولكن، قد يكون المرض الذي يبدأ في مرحلة الطفولة شديدًا وربما يتطلب العلاج بأساليب نفسية اجتماعية بالمشاركة مع أكثر من دواء واحد. يُعنى بالصيدلة المشتركة استخدام أدوية مختلفة لاضطرابات

The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry, Fourteenth Edition. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes and Allan H. Young.
© 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd.

أو أعراض مختلفة، بينما الصيدلة المتعددة تطلق على استخدام أدوية متعددة للتحكم بنفس المشكلة. بما أن الأطفال غالباً ما يعانون من حالات متزامنة متعددة، فإن الصيدلة المشتركة تكون شائعة.

- إتاحة الوقت لإجراء محاولة علاجية كافية

الأطفال بشكل عام أشد مرضًا من نظرائهم البالغين وغالباً سيحتاجون إلى فترات أطول من العلاج قبل الاستجابة. المدة العلاجية الكافية لأولئك الذين يحتاجون إلى رعاية داخلية قد تكون 8 أسابيع لمرضى للاكتئاب أو الفصام.

- عند الإمكانية، قم بتغيير دواء واحد على حدة

قم بإجراء تغييرات على دواء واحد على حدة وحاول إزالة دواء عند إضافة دواء جديد إن أمكن.

- مراقبة النتيجة في أكثر من بيئة واحدة

لعلاج الأعراض (مثل المنشطات لاضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط **[ADHD]**) ضع في اعتبارك أن التعبير عن المشكلات قد يكون مختلفًا عبر البيئات (مثل المنزل والمدرسة)؛ الجرعة المعايرة وفقاً لتقارير الوالدين قد تكون عالية جداً بالنسبة للوقت اليومي في المدرسة.

- ضرورة التثقيف الدوائي للمريض والأسرة

بالنسبة لبعض المرضى النفسيين من الأطفال والمراهقين، فإن الحاجة للدواء ستكون مدى الحياة. ولذلك فإن التجارب الأولى مع الأدوية تعتبر حاسمة بالنسبة للنتائج والالتزام على المدى الطويل. إن التثقيف فيما يتعلق بالمشاكل والأدوية والتأثيرات الجانبية والالتزام بالدواء هي أمور يجب معالجتها. كما ينبغي تشجيع المرضى وأولياء أمورهم على طلب التغييرات في نظامهم العلاجي.

مصادر مفصلة

For detailed description of prescribing and adverse effects of CNS Drugs in Children and Adolescents, see:

1. British Medical Association et al. *British National Formulary for Children 2020/2021* (September 2020). London: Pharmaceutical Press; 2020.
2. Elbe D, et al. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*. 4th revised edn. Oxford, UK: Hogrefe Publishing; 2019.
3. Gerlach M, et al. *Psychiatric Drugs in Children and Adolescents. Basic Pharmacology and Practical Applications*. Vienna: Springer-Verlag Wien;2014.
4. Martin A, et al. *Pediatric Psychopharmacology: Principles and Practice*. Second Edition. New York, USA: Oxford University Press; 2011.

الاكتئاب عند الأطفال والمراهقين

المشكلات التشخيصية

يعاني ما يقرب من 15% من الشباب من الاكتئاب عند سن 18 عامًا، وغالبًا ما يعاني هؤلاء الشباب من ضعف وظيفي بارز وخطر التعرض للأذى.[1] مقارنةً مع البالغين المصابين بالاكتئاب، يميل الشباب المصابون بالاكتئاب لمعاناة المزيد من التهيج، وفقدان الطاقة، والأرق وتغير الوزن، ومشاكل أقل في انعدام التلذذ والتركيز.[2]
هذه الأعراض يمكن أن تتداخل وتظهر بشكل مشابه لاضطرابات أخرى، أو قد يتم التقليل من شأنها وتُرد بشكل خاطئ إلى التطور النموذجي للمراهقين جاعلةً التشخيص صعباً. لذلك، يجب أن يتم أخذ التقييمات من قبل أطباء يفهمون التنوعات التطورية ويمكنهم تحديد الاكتئاب بدقة عند الشباب.[3]

التوجيه السريري

في الاكتئاب الخفيف لدى الأطفال والمراهقين، توصي إرشادات المعهد الوطني البريطاني للصحة وجودة الرعاية**(NICE)**[4] و الأكاديمية الأمريكية للطب النفسي للأطفال والمراهقين **(AACAP)**[3] باعتبار الرعاية الداعمة والتداخل النفسي خط علاجي أول، ولا ينبغي وصف الأدوية المضادة للاكتئاب.
في الاكتئاب المعتدل إلى الشديد توصي هذه الإرشادات بتقديم العلاج النفسي إما بمفرده أو بالمشاركة مع الأدوية المضادة للاكتئاب. بالإضافة، فإن قواعد **(AACAP)** الإرشادية توصي بأنه يمكن النظر في تناول الأدوية المضادة للاكتئاب وحدها، خاصة إذا كان التظاهر شديدًا والمريض غير قادر على المشاركة في العلاج بالكلام، أو إذا كانت التداخلات النفسية غير متوفرة، أو إذا كان هذا هو تفضيل المريض وعائلته.
تم تقديم هذه الإرشادات المتعلقة بالأدوية المضادة للاكتئاب بشكل رئيسي بواسطة ثلاث تجارب معشاة مضبوطة كبيرة، والتي وجدت أدلة على فعالية مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **(SSRIs)** في علاج الاكتئاب لدى الشباب: دراسة العلاج عند المراهقين المصابين بالاكتئاب **(TADS)**،[5] علاج الاكتئاب المقاوم عند المراهقين **(TORDIA)**،[6] ومضادات الاكتئاب لدى المراهقين والعلاج النفسي التجريبي **(ADAPT)**.[7] على سبيل المثال، وجدت **(TADS)** أنَّ معدل الاستجابة 61% fluoxetine خلال المرحلة الحادة (12 أسبوع)، والتي كانت أعلى بشكل ملحوظ مقارنة بالعلاج الوهمي Placebo بمعدل استجابة 35%، فيكون عدد المرضى اللازم للعلاج **(NNT)=4**.[5] قدمت المراجعات المنهجية والتحليلات الجمعية التالية - التي تحتوي هذه التجارب وغيرها من التجارب - أدلة إضافية تثبت أن مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **(SSRIs)** فعالة ومقبولة بشكل كبير في علاج الاكتئاب لدى الشباب.[8,9]
وجدت معظم الدراسات تأثيرات متواضعة نسبيًا، حيث أعطت **(NNT)=10** في دراسة التحليل الجمعي،[10] ربما بسبب ارتفاع معدلات الاستجابة للعلاج الوهمي Placebo.[11] إن الأدلة الحالية غير واضحة حول ما إذا كانت أدوية **(SSRIs)** وحدها، أو العلاج النفسي وحده، أو العلاج المشترك هي الأكثر فعالية لعلاج الاكتئاب لدى الأطفال والمراهقين.
وجدت **(TADS)** أن fluoxetine بمفرده أو بالمشاركة مع العلاج السلوكي المعرفي قد يسرع الاستجابة للعلاج، وأن إضافة العلاج السلوكي المعرفي قد يقلل من التأثيرات الجانبية بما في ذلك الانتحار، وبالتالي تعزيز سلامة fluoxetine.[5,12] ومع ذلك، لم تكرر دراسات أخرى هذه النتيجة، ولم تجد التحليلات الجمعية سوى أدلة محدودة على أن العلاج المركب أكثر فعالية من الأدوية المضادة للاكتئاب وحدها بالنسبة للشباب المشمولين في التجارب.[13,14]

كتابة الوصفة العلاجية للأطفال والمراهقين المصابين بالاكتئاب

قبل الوصف

- اجراء تقييم شامل: تحديد التشخيص السريري للاكتئاب. استبعاد التشاخيص التفريقية، بما في ذلك الاضطرابات النفسية (مثل اضطراب ثنائي القطب) والاضطرابات السريرية (مثل اضطرابات الغدد الصم) والتأثيرات المتعلقة بالأدوية (مثل الآثار الجانبية للستيروئيدات). تحديد أي حالات مرضية أو نفسية أو طبية مصاحبة. النظر في مضادات استطباب مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية والتفاعلات المحتملة. تقييم مخاطر إيذاء النفس والآخرين. الإحاطة بالعوامل التي يمكن أن تؤهب وتسرع وترسخ الاكتئاب، مثل التاريخ العائلي للاضطرابات النفسية (بما في ذلك الاكتئاب واضطراب ثنائي القطب) والضغوطات المحيطة (بما في ذلك الإيذاء والتجارب السلبية الأخرى). إذا تم تحديد أي مشاكل متزامنة، فيجب معالجتها وترتيب أولوياتها بناءً على صياغة شاملة.
- قياس الخطورة الأساسية: تشمل مقاييس أعراض الاكتئاب مقياس تقييم اكتئاب الأطفال المنقح المشرف عليه من الطبيب **(CDRS-R)**[16,15] واستبيان الحالة المزاجية والمشاعر المبلغ عنها من قبل الطفل والوالدين **(MFQ)**[17] أو مقياس القلق والاكتئاب المنقح لدى الأطفال **(RCADS)**.[18] تشمل مقاييس الضعف الوظيفي مقياس التقييم العالمي للأطفال **(CGAS)**.[19]
- الحصول على موافقة مستنيرة: مناقشة طبيعة الاكتئاب ومساره وعلاجه، التأثيرات الجانبية المحتملة للأدوية، التأخير في ظهور آثار العلاج، التخطيط لمراقبة الدواء والحفاظ عليه وآثار التوقف المحتملة.
- وضع خطة السلامة: في جميع الظروف باستثناء الظروف الاستثنائية، يجب أن يكون أحد الوالدين أو مقدم الرعاية مسؤولاً عن التخزين الآمن لأدوية الطفل أو المراهق. قم بتقديم المشورة للمريض ووالديه/مقدم الرعاية عن المحترفين أو الخدمات التي يجب عليهم الاتصال بها إذا تعرضوا لتأثيرات جانبية خطيرة أو خطر الأذى أو تفاقم الأعراض.

ماذا نصف

- يعتبر fluoxetine دواء الخط الأول الموصى به لعلاج الاكتئاب لدى الأطفال والمراهقين.[3,4] وهو يمتلك أقوى إسناد بالدليل حالياً لفعاليته[8,20-22] وقد صرحت هيئة **(NICE)** البريطانية أنه مضاد الاكتئاب الوحيد الذي تظهر أدلة التجارب السريرية أن فوائده تتفوق على مخاطره.[4] يجب أن يبدأ تناول الfluoxetine بجرعة منخفضة قدرها 10 ملغ يوميًا ويمكن زيادتها بعد أسبوع واحد إلى الحد الأدنى للجرعة العلاجية البالغة 20 ملغ يوميًا. يمكن أن تؤخذ جرعات أعلى (تصل إلى 40-60 ملغ يوميًا) في الاعتبار، خاصة عند الأطفال الأكبر سنًا ذوي وزن الجسم المرتفع و/أو عندما تعتبر الاستجابة السريرية المبكرة أولوية في حالة المرض الشديد.[4-7] قد يكون نصف العمر الطويل ل fluoxetine مفيدًا للمراهقين، حيث سيكونون أقل عرضة لاختبار تأثيرات التوقف في حالة تأخير الجرعة أو فواتها.[23] تمت الموافقة على fluoxetine من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية **(FDA)** لعلاج الاكتئاب لدى المرضى الذين أعمارهم 8 سنوات فما فوق.
- كما وجد أن Sertraline وescitalopram أكثر فعالية في علاج الاكتئاب لدى الشباب من العلاج الوهمي،[8,22] ويمكن اعتبارهما بدائل إذا لم يتم تحمل fluoxetine. وينبغي أن يبدأ تناول Sertraline وescitalopram

بجرعات منخفضة (25-50 ملغ يومياً و5-10 ملغ يومياً، على الترتيب) ومعايرتها إلى جرعات علاجية (50-200 ملغ يومياً و10-20 ملغ يومياً، على الترتيب). قد يكون نصف العمر لSertraline، وescitalopram، وبعض مضادات الاكتئاب الأخرى أقصر لدى الشباب منها لدى البالغين، لذلك يمكن الأخذ بعين الاعتبار مضاعفة الجرعة اليومية، خاصة بالجرعات المنخفضة، لمنع أعراض التوقف.[24] تمت الموافقة على escitalopram من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية **(FDA)** لعلاج الاكتئاب لدى المرضى الذين أعمارهم 12 سنة فما فوق.

- الاستجابة الجزئية أو المعدومة لمثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **(SSRIs)** بمفردها: بالنسبة للأطفال والمراهقين الذين يعانون من أعراض اكتئابية كبيرة تؤدي إلى الضيق أو الضعف على الرغم من التجربة العلاجية الكافية، يجب التفكير في الجمع بين **SSRIs** والعلاج النفسي.[21,25]
- أدوية الاكتئاب المقاوم للعلاج (الاستجابة الجزئية أو المعدومة لمثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية والعلاج النفسي): بالنسبة للأطفال والمراهقين الذين يعانون من أعراض اكتئابية كبيرة تؤدي إلى الضيق أو الضعف على الرغم من التجارب العلاجية الكافية بمثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (fluoxetine) والعلاج النفسي، يجب التفكير في تحويل المريض إلى **SSRI** مختلف (Sertraline، citalopram[4] أو escitalopram).[25] يستند هذا التوجيه إلى دراسة **(TORDIA)**، وهي التجربة المعشاة المضبوطة الوحيدة التي فحصت الفعالية المقارنة لاستراتيجيات العلاج المختلفة للاكتئاب المقاوم لـ **SSRI** لدى الشباب.[6] وجدت هذه التجربة تحسن العديد من المرضى المشاركين عند التحول إلى **SSRI** آخر أو venlafaxine، وتم ملاحظة تحسن أكبر عندما تم دمج هذا التبديل الدوائي مع العلاج السلوكي المعرفي المتزامن. كان التحول إلى **SSRIs** فعالاً تمامًا مثل التحول إلى venlafaxine ولكن كان له آثار جانبية أقل خطورة، لذلك يُفضل التبديل إلى **SSRI** آخر.
- إذا كانت الاستجابة للأدوية المذكورة أعلاه محدودة بالرغم من التجارب العلاجية الكافية، يجب التفكير بزيادة علاج **SSRI** بدواء آخر مثل الجيل الثاني من مضادات الذهان أو lithium - على وجه الخصوص، ويجب التفكير في زيادة العلاج إذا كانت هناك استجابة جزئية لـ **SSRI**. وبدلاً من ذلك، يجب الأخذ بعين الاعتبار تحويل العلاج إلى مضاد اكتئاب من فئة مختلفة، على سبيل المثال الmirtazapine (وخاصة الmirtazapine إذا كان النوم سيئًا). أخيرًا، إذا لم تكن هناك استجابة لهذه الأدوية وكان اكتئاب المريض شديدًا جدًا، فيمكن التفكير في العلاجات التداخلية، مثل التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر الجمجمة، أو العلاج بالصدمات الكهربائية أو الesketamine.[25]
- توصي **NICE** بعدم وصف الparoxetine، أو الvenlafaxine، أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، أو نبتة سانت جون لعلاج الاكتئاب لدى الشباب، بسبب الآثار الجانبية والتفاعلات المحتملة.[4]
- إن مكملات الأحماض الدهنية أوميغا 3 لها فائدة ضئيلة أو معدومة لدى البالغين المصابين بالاكتئاب،[25] وعلى الرغم من وجود تجربة أولية معشاة مضبوطة على الشباب اقترحت وجود فائدة،[26] إلا أن تجربة أكبر لاحقة لم تثبت فعاليتها.[27] لذلك فإن مكملات أوميغا 3 لا يوصى بها للاكتئاب عند الشباب.
- يلخص الصندوق 5.1 العلاج الدوائي للاكتئاب لدى الأطفال والمراهقين.

الصندوق 5.1 ملخص العلاج الدوائي للاكتئاب عند الأطفال والمراهقين[3,4,21,25]

	الدواء	جرعة البدء	مجال الجرعة العلاجية
الخط الأول	fluoxetine (مصادق عليه من قبل **FDA** لعمر 8 سنوات فما فوق)	10 ملغ/يوم	20-60 ملغ/يوم
الخط الثاني	Sertraline أو	25-50 ملغ/يوم	50-200 ملغ/يوم
	*citalopram	5-10 ملغ/يوم	10-40 ملغ/يوم
الخط الثالث	escitalopram (مصادق عليه من قبل **FDA** لعمر 12 سنة فما فوق)	5-10 ملغ/يوم	10-20 ملغ/يوم
الخط الرابع	الأخذ بعين الاعتبار تعزيز مضادات الاكتئاب بمضادات الذهان من الجيل الثاني أو **lithium أو **mirtazapine (يكون التخدير مطلوباً)		

* ينصح بالحذر في أمراض القلب أو الكبد.
** لا توجد تجارب معشاة مضبوطة متاحة لدى الشباب (ولكن هناك أدلة من تجارب البالغين).

بعد الوصف

الطور الحاد

- راقب التأثيرات الضارة بانتظام، على سبيل المثال أسبوعيًا خلال الأسابيع الأربعة الأولى. بشكل عام، يتحمل الأطفال والمراهقون **SSRIs** بشكل جيد. تشمل الآثار الضارة المحتملة تلك التي يعاني منها البالغون، والموضحة في الفصل 3. بالإضافة إلى ذلك، فإن الشباب الذين يتناولون **SSRIs** لديهم خطر متزايد للانتحار والتحول إلى الهوس (انظر "قضايا محددة" أدناه). لذلك يجب مراقبة خطر الأذى والمزاج والسلوك عن كثب ومعالجتها.[3,4,21,25]
- بعد أربعة أسابيع من علاج **SSRI** بجرعة علاجية، قم بتقييم الاستجابة بما في ذلك شدة الاكتئاب باستخدام المقاييس المنجزة عند خط الأساس. معظم التأثيرات العلاجية تظهر قبل أربعة أسابيع.[9]
- إذا كانت الاستجابة جزئية أو معدومة، ففكر في إمكانية سوء الالتزام بالعلاج، أو التشخيص غير الدقيق، أو المراضة المشتركة، أو عوامل المحافظة القابلة للتعديل.
- إذا لم يفسر أي من هذه العوامل استمرار أعراض الاكتئاب ولم يكن لدى الشاب آثار ضارة، فكر في زيادة الجرعة. قم بإعادة تقييم كل أربعة أسابيع.[3,25]
- إذا ظهرت آثار ضارة، فكر في تقليل الجرعة إلى أعلى جرعة يمكن تحملها.
- في حالة الاستجابة الجزئية أو عدم الاستجابة بعد ثمانية أسابيع من الجرعة العلاجية القصوى الموصى بها (أو الأعلى تحملًا) من **SSRIs**، ففكر في التغييرات الدوائية الموضحة أعلاه.

طور الالتزام

- الاستمرار في تناول الدواء لمدة 6-12 شهرًا بعد التعافي لتقليل خطر النكس. فكر في مرحلة التزام أطول إذا كانت نوبات الاكتئاب متكررة أو مزمنة.[3,4,21,25]

طور التوقف

- يمكن النظر في التوقف بعد طور الالتزام. من الأفضل القيام بذلك خلال فترة إجهاد منخفض. وتخفيض الأدوية ببطء (انظر للقسم في الفصل 3) لتقليل خطر أعراض التوقف.[3,4,21,25]

قضايا محددة

- العمر: الأدلة للتوصيات المذكورة أعلاه أقوى بالنسبة للمراهقين منها بالنسبة للأطفال، لذا يجب توخي الحذر بشكل أكبر عند التفكير في وصف الدواء للأطفال. لم يتم إجراء أي بحث يحقق في استخدام الأدوية المضادة للاكتئاب لدى الأطفال في مرحلة ما قبل المدرسة، ولا ينصح باستخدام الأدوية لهذه الفئة العمرية.[4,8]
- الانتحار: تم ربط الأدوية المضادة للاكتئاب بزيادة خطر الانتحار لدى الشباب، مما أدى إلى تحذيرات الصندوق الأسود الصادرة عن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، ووكالة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية في المملكة المتحدة، والوكالة الأوروبية للأدوية في عام 2003. وقد وجدت العديد من التحليلات الجمعية دليلاً على هذا الارتباط مع الانتحار[8,10] وخاصة بالنسبة لدواء venlafaxine،[20,22] بالإضافة إلى وجود صلة مع العدوانية.[28] ومع ذلك، فإن خطر التفكير بالانتحار أو المحاولات الانتحارية قليل، على سبيل المثال، وجد التحليل الجمعي أن المعدل المطلق المجمع لدى المشاركين المعالجين بمضادات الاكتئاب يبلغ 2% وفي أولئك الذين يتلقون العلاج الوهمي بنسبة 1%، مما يعطي (NNH)=112.[10] بالإضافة إلى ذلك، لم يكن هناك أي صلة بين استخدام مضادات الاكتئاب وعمليات الانتحار المنجزة. والأهم من ذلك، أن الاكتئاب غير المعالج يعد عامل خطر كبير للانتحار. بعد تحذير إدارة الغذاء والدواء بشأن استخدام مضادات الاكتئاب لدى الأطفال، انخفض استخدام مضادات الاكتئاب، وزاد الاكتئاب غير المعالج، وزادت معدلات الانتحار[29,30]. نظرًا لمخاطر الاكتئاب غير المعالج، بما في ذلك الانتحار المنجز وضعف الأداء، وأن العديد من المرضى يستفيدون من **SSRIs** أكثر من أولئك الذين يعانون من هذه التأثيرات الجانبية الخطيرة، يُعتقد أنه من المرجح أن تفوق فوائد مضادات الاكتئاب، وخاصة fluoxetine هذه المخاطر في حالات الاكتئاب المعتدلة إلى الشديدة. ومع ذلك، ينبغي مراقبة خطر الأذية بعناية.[3,4,21,25]
- الانقلاب للهوس: يحدث التحول إلى الهوس لدى ما يقدر بنحو 6% من الشباب الذين يتناولون مضادات الاكتئاب سنويًا، ويبدو أن الخطر أعلى عند الأطفال منه عند البالغين.[31] ومع ذلك، لا يوجد دليل واضح على أن هذا التحول يحدث بسبب مضادات الاكتئاب. يجب التمييز بين هذه الأعراض وبين التأثيرات الجانبية المنشطة أو الاستجابة المثبطة العابرة لبدء تناول الأدوية المضادة للاكتئاب أو زيادة الجرعة، والتي تتميز بالاندفاع والأرق والتهيج.[3]

المصادر

1. Avenevoli S, et al. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; **54**:37–44.e32.

2. Rice F, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *J Affect Disord* 2019; **243**:175–181.

3. Birmaher B, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; **46**:1503–1526.

4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in children and young people: identification and management. NICE Guideline [NG134]. 2019; www.nice.org.uk/guidance/ng134.

5. March J, et al. Fluoxetine, cognitive behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**:807–820.

6. Brent D, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2008; **299**:901–913.

7. Goodyer I, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; **335**:142.

8. Hetrick SE, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**:CD004851.
9. Varigonda AL, et al. Systematic review and meta-analysis: early treatment responses of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; **54**:557–564.
10. Bridge JA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a metaanalysis
of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; **297**:1683–1696.
11. Walkup JT Antidepressant efficacy for depression in children and adolescents: industry- and NIMH-funded studies. *Am J Psychiatry* 2017; **174**:430–437.
12. Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term
effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2007; **64**:1132–1143.
13. Cox GR, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents.
Cochrane Database Syst Rev 2014; Cd008324.
14. Dubicka B, et al. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; **197**:433–440.
15. Poznanski EO, et al. *Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R)*. Los Angeles, Calif.: Western Psychological Services 1996.
16. Mayes TL, et al. Psychometric properties of the Children's Depression Rating Scale-Revised in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*
2010; **20**:513–516.
17. Angold A, et al. Development of a short questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents. *Int J Methods Psychiatr Res* 1995; **5**:237–249.
18. Chorpita BF, et al. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale. *Behav Res Ther* 2000; **38**:835–855.
19. Shaffer D, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983; **40**:1228–1231.
20. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network
meta-analysis. *Lancet* 2016; **388**:881–890.
21. Goodyer IM, et al. Practitioner review: therapeutics of unipolar major depressions in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2019; **60**:232–243.
22. Zhou X, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; **7**:581–601.
23. Wilens TE, et al. Fluoxetine pharmacokinetics in pediatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2002; **22**:568–575.
24. Findling RL, et al. The relevance of pharmacokinetic studies in designing efficacy trials in juvenile major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; **16**:131–145.
25. Dwyer JB, et al. Annual research review: defining and treating pediatric treatment-resistant depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2020; **61**:312–332.
26. Nemets H, et al. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:1098–1100.
27. Marangell LB, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003; **160**:996–998.
28. Sharma T, et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016; **352**:i65.
29. Gibbons RD, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents.
Am J Psychiatry 2007; **164**:1356–1363.
30. Libby AM, et al. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007; **164**:884–891.
31. Baldessarini RJ, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2013; **148**:129–135.

اضطراب ثنائي القطب عند الأطفال والمراهقين

التوجيه السريري

قبل الوصف

- ضع تشخيص سريري مستنير بواسطة تقييم مضبوط بالوسائل التشخيصية، إن أمكن ذلك.
مع محاولة مراقبة نمط الأعراض مستقبلياً بواسطة مذكرات للمزاج أو النوم. وفي حال الشك فيجب طلب المشورة الاختصاصية في وقت باكر.
- اشرح التشخيص للمريض وعائلته مع أخذ الوقت والجهد الكافيين للتثقيف النفسي. وهذا في الغالب يحسن التزامهم. ويوجد دليل على أنه يخفض معدلات النكس على الأقل عند البالغين.[1]
- قياس الأعراض الأساسية للهوس (مثل مقياس تقييم الهوس عند الشباب[2] **YMRS**)
والاكتئاب (مثل مقياس تقييم الاكتئاب عند الأطفال[3] **CDRS**) والضعف (مثل الانطباع السريري العالمي نسخةBD[4]). مع استخدام هذه المقاييس لوضع أهداف علاجية واضحة وواقعية.
- قياس الطول، الوزن، محيط الخصر، النبض، تخطيط القلب الكهربائي، ضغط الدم والحصول على الدراسات الدموية اللازمة (سكر الدم الصيامي، HbA1c، الشحوم أثناء الصيام، تعداد دم كاملFBC، البولة والشوارد، كرياتنين كيناز، اختبار وظائف الكبد والبرولاكتين).

ماذا نصف

- لعلاج الهوس والهوس الخفيف لدى الشباب، تقترح إرشادات **NICE** اتباع نفس التوصيات مثل البالغين:
يمكن استخدام مضادات الذهان من الجيل الثاني (**SGAs**) كعلاج الخط الأول، ويمكن إضافة مثبتات المزاج (**MS**) بعد فشل تجربتي علاج (**SGA**)[5].
- يبدو أن SGAs تظهر فعالية أكبر على المدى القصير (حجم التأثير 0.65 = [ES] مقارنة بالعلاج الوهمي) من محسنات المزاج **MS** (0.20 = ES مقارنة بالعلاج الوهمي) لدى الشباب، وفقًا للتحليل الجمعي[6].
- يبدو أن **SGAs** تسبب زيادة كبيرة في الوزن والنعاس لدى الشباب مقارنة بالبالغين[6]. على الرغم من أن تقييم زيادة الوزن يصبح معقدًا بسبب النمو الطبيعي المتوقع في هذا الوقت من الحياة.
- يجب تجنب استخدام Valproate تماماً عند الفتيات.
- قد يكون الالتزام بlithium واختبارات مستوياته الدموية صعباً عند المراهقين.
- بشكل عام، يوصى باستخدام **SGAs** كخط أول لعلاج الهوس الحاد لدى الأطفال والمراهقين (انظر الجدول 5.1)، على غرار التوصيات عند البالغين.

بعد الوصف

- تقييم وقياس الأعراض بشكل منتظم لتحديد الفعالية.
- مراقبة الوزن والطول في كل زيارة وتكرار جميع اختبارات الدم الصيامي كل 3 أشهر (ثم كل 6 أشهر).
وقدّم المشورة بشأن نمط حياة صحي وممارسة الرياضة.

- تتراوح مدة معظم تجارب الأدوية ما بين 3 إلى 5 أسابيع. ويجب أن يوجه هذا الأمر القرارات المتعلقة بمدة تجربة دواء واحد على المريض. يجب أن يؤدي الغياب التام للاستجابة خلال أسبوع إلى أسبوعين إلى التحول إلى **SGA** آخر.
- في حالة عدم الاستجابة، تحقق من الامتثال وقياس المستويات (عند الإمكانية) وفكر في زيادة الجرعة. فكر في الاستخدام المتزامن لـ **SGA** و **MS**.
- مطلوب استقراء حكيم للأدلة من البالغين[7] بسبب قاعدة الأدلة المحدودة للغاية لدى الشباب المصابين بضغط الدم. وهذا يشمل مدة العلاج والوقاية[5,6,8].
- يجب أن يتبع الالتزام بالعلاج إرشادات البالغين. ويجب التفكير في استخدام lithium في وقت مبكر من العلاج، إما عن طريق التحول إلى العلاج الوقائي الأحادي بـlithium أو كعامل مساعد لأدوية قوية ناجحة.

قضايا محددة

- يعد الاكتئاب ثنائي القطب تحديًا سريريًا شائعًا وقد تمت دراسة علاجه بشكل أقل بكثير لدى الشباب مقارنةً بالبالغين (انظر الجدول 5.2). يجب استخدام مضادات الاكتئاب بحذر وفقط في وجود عامل مضاد للهوس. هناك أدلة محدودة على فائدة مضادات الاكتئاب في الاكتئاب ثنائي القطب لدى البالغين [9]. بسبب ندرة التجارب على الشباب، نحن مضطرون إلى الاستقراء من دراسات البالغين[5] ويوصى باستخدام تركيبة fluoxetine/olanzapine أو الـquetiapine كعلاج الخط الأول، جنبًا إلى جنب مع lurasidone الذي تدعمه الأدلة من التجارب التي أجريت على الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 10-17 عامًا.[10-12]
- لا تزال العلاقة الدقيقة بين اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه (**ADHD**) واضطراب ثنائي القطب (**BD**) موضع نقاش. تشير بعض الأدلة إلى أن المنشطات لدى الأطفال المصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه وأعراض الهوس قد تكون جيدة التحمل[13] وأنها قد تكون آمنة وفعالة للاستخدام بعد استقرار المزاج.[13] ويطلب الحذر والخبرة في وصف هذه الأدوية (انظر الجدولين 5.3 و 5.4).
- قدم الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية (**DSM-5**) فئة جديدة من اضطراب خلل تنظيم المزاج التخريبي (**DMDD**) لكشف الأطفال شديدي الانفعال (الذين يتم تشخيصهم بشكل خاطئ على أنهم مصابون باضطراب ثنائي القطب في الولايات المتحدة). لا يوجد حتى الآن علاج محدد لاضطراب(**DMDD**)؛ lithium غير فعال،[14] ولكن يمكن النظر في **SSRIs** وخيارات العلاج النفسي، مثل تدخلات الأبوة والأمومة.[15]

علاجات أخرى

- هناك أدلة للبالغين والأطفال على أن العلاجات المساعدة بما في ذلك التثقيف النفسي والعلاج السلوكي المعرفي وخاصة التداخلات التي تركز على الأسرة، يمكن أن تعزز العلاج وتقلل من معدلات نكس الاكتئاب في اضطراب ثنائي القطب.[16]
- إن استخدام التحفيز المغناطيسي المتكرر عالي التردد عبر الجمجمة(**rTMS**) لدى المراهقين الذين يعانون من الاكتئاب أحادي القطب المقاوم للعلاج مدعوم فقط من خلال دراسات مفتوحة ولم يتم إجراء أي تجربة معشاة مضبوطة ذات شواهد في الشباب الذين يعانون من الاكتئاب أحادي القطب أو ثنائي القطب. ولذلك، لا يزال استخدامه يعتبر تجريبيا. كانت إحدى الدراسات العشوائية التي تم التحكم فيها بشكل صوري للـ(**rTMS**) في القشر الفصي الجبهي الأيمن غير فعالة في علاج الهوس الحاد لدى الشباب، كإضافة إلى العلاج الدوائي القياسي (N=26).[18]
- إحدى التجارب الصغيرة تدعم الاستخدام المساعد للmelatonin (6 ملغ/يوم) في البالغين المصابين بالهوس.[19] الأدلة ليست كافية للتوصية باستخدام الmelatonin في الأطفال ولكنها كافية للسماح بافتراض السلامة في هذه الفئة العمرية أثناء نوبات الهوس.

الجدول 5.1 ملخص أدلة RCT للأدوية المستخدمة في الشباب المصابين بالهوس ثنائي القطب

الدواء	معلومات
lithium	يتم التخلص من lithium بسرعة نسبية لدى الأطفال، لذلك ستكون هناك حاجة إلى جرعتين يوميًا، خاصة عند استخدام مستحضرات تحرر سائلة أو غير معدلة التحرر[20]. أظهرت تجربة عشوائية مزدوجة التعمية محكومة بالدواء الوهمي[21] انخفاضًا كبيرًا في تعاطي الأدوية والتقييمات السريرية بعد 6 أسابيع، في 25 من المراهقين الذين يعانون من **BD** وسوء استخدام المواد المصاحبة. في تجربة التوقف عن العلاج الوهمي مزدوجة التعمية (N=40) على مدى أسبوعين، لم يتم العثور على فرق كبير في معدلات النكس بين lithium والعلاج الوهمي[22]. أظهرت دراسة لاحقة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي(N=81)، على مدى 8 أسابيع، تغيرًا أكبر بكثير في نتيجة **YMRS** لدى الشباب المعالجين بlithium، ولكن مع ظهور تمايز عن مجموعة الدواء الوهمي فقط بعد 6 أسابيع من العلاج. كانت هناك زيادة كبيرة في thyrotropin مع lithium، ولكن لا يوجد فرق في زيادة الوزن[23]. لم يختلف lithium و Divalproex في تجربة التزام دوائي مدتها 18 شهراً لدى الشباب (N=60)، الذين استقروا في البداية على العلاج الدوائي المركب المكون من lithium و thyrotropin[24]. ومع ذلك، نظرًا للأدلة المقنعة لالتزام lithium والوقاية منه لدى البالغين، نوصي الأطباء باعتبار استخدامه لدى المراهقين بدلاً من Valproate. وجد التحليل الجمعي أن lithium "أدنى بشكل واضح" من الrisperidone في حالة الهوس. وجدت دراسة صغيرة مدتها 6 أشهر أن معدلات النكس أعلى لدى أولئك الذين توقفوا عن تناول lithium مقارنة بأولئك الذين استمروا فيه.[26] دراسة طبيعية أخرى مدتها 8 أشهر أظهرت أن lithium فعال وجيد التحمل[27].
Valproate	في دراسة RCT (N=150)[28]، لم يؤدِ Divalproex ER (معاير للاستجابة السريرية أو 80-125 ملغ/ل) إلى اختلافات كبيرة في متوسط **YMRS** مقارنة مع الدواء الوهمي في 4 أسابيع (انظر أيضًا أقسام الrisperidone والquetiapine أدناه)
Oxcarbazepine	دراسة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي (N=116) لم تظهر فروق ذات دلالة إحصائية بين الplacebo والOxcarbazepine (متوسط الجرعة 1,515 ملغ/يوم) في تقليل تصنيف الهوس عند 7 أسابيع[29].
olanzapine	أظهرت دراسة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي (N=161)[30] أن olanzapine (5-20 ملغ/يوم) أكثر فعالية بشكل ملحوظ من العلاج الوهمي في متوسط تخفيض النتيجة في **YMRS** على مدى فترة 3 أسابيع. لاحظ زيادة الوزن المرتفعة في مجموعة العلاج (كانت زيادة الوزن 3.7 كيلوغرام بالنسبة للolanzapine مقابل 0.3 كيلوغرام للعلاج الوهمي) وما يرتبط بها من زيادة كبيرة في نسبة الغلوكوز أثناء الصيام والكوليسترول الكلي وAST وALT وحمض البول.
risperidone	أظهرت دراسة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي (N=169) أن الrisperidone (بجرعات 0.5-2.5 أو 3-6 ملغ) أكثر فعالية بشكل ملحوظ من العلاج الوهمي في متوسط تخفيض النتيجة في **YMRS** في متابعة لمدة 3 أسابيع.[31] يبدو أن الجرعة تؤدي إلى نفس الفوائد مع انخفاض خطر الآثار الجانبية. يبدو أن الجرعة الأخفض تؤدي إلى نفس الفوائد مع انخفاض خطر الآثار الجانبية. كان النعاس والتعب شائعين في أذرع العلاج. لاحظ أن متوسط زيادة الوزن في مجموعات العلاج (0.7 كيلوغرام مقابل 1.7 كيلوغرام للذراع المنخفض و1.4 كيلوغرام للذراع ذي الجرعات العالية). في دراسة علاج هوس السن المبكر(**TEAM**) حدثت معدلات استجابة أعلى (والآثار الجانبية الاستقلابية) مع الrisperidone (متوسط الجرعة 2.57 ملغ) مقابل lithium (المستوى المتوسط 1.09 مليمول/لتر) و divalproex sodium (المستوى المتوسط 113.6ملغ/ل).[32] أظهرت المتابعة العشوائية لهذه الدراسة مرة أخرى تفوق الrisperidone كعلاج بديل لغير المستجيبين ل lithium و divalproex sodium ، وكعلاج إضافي للمستجيبين جزئيًا للدوائين.[33] ومع ذلك، فإن هذه النتائج تحتاج إلى تفسيرها بحذر لأن تعريف الهوس كان واسعًا ومختلفًا عن تعريف الاضطراب ثنائي القطب من قبل معظم الأطباء في المملكة المتحدة. هناك أسباب مماثلة تثير الحذر عند النظر في تجربة مزدوجة التعمية أخرى محكومة بالعلاج الوهمي تظهر نتائج أفضل بكثير للrisperidone (متوسط الجرعة 0.5 ملغ) مقابل حمض الفالبرويك (المستوى المتوسط 81 ملغ/لتر) في الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3 و7 سنوات والذين يُفترض أنهم مصابون بالهوس.[34]

(يتبع)

الجدول 5.1 *(تتمة)*

الدواء	معلومات
quetiapine	أظهرت دراسة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي (N=277)[35] أن الquetiapine (بجرعات 400 ملغ/يوم أو 600 ملغ/يوم) أفضل بكثير من العلاج الوهمي في تقليل متوسط درجات **YMRS** عند 3 أسابيع. وتشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعا النعاس والتخدير. وكانت زيادة الوزن 1.7 كيلوغرام في مجموعة الquetiapine مقابل 0.4 كيلوغرام في المجموعة التي تناولت الدواء الوهمي. الquetiapine فعال كدواء مساعد للValproate مقارنة بالValproate وحده (N=30، 6 أسابيع)[36] وكان فعالاً مثل Valproate في تجربة مزدوجة التعمية (N=50، 4 أسابيع)[37].
Aripiprazole	أظهرت دراسة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي[38,39] أن Aripiprazole (بجرعات 10 ملغ/يوم أو 30 ملغ/يوم) أفضل بكثير من العلاج الوهمي في تقليل متوسط درجات **YMRS** في كل من 4 أسابيع (N=296)[38] و 30 أسبوع (N=210)[39] مع ملاحظة حدوث ارتفاع ملحوظ في الآثار الجانبية خارج الهرمية في مجموعات العلاج (خاصة الجرعة الأعلى). كانت زيادة الوزن أعلى بشكل ملحوظ في مجموعات العلاج مقارنة بالعلاج الوهمي (3.0 كيلوغرام مقابل 6.5 كيلوغرام للجرعة المنخفضة و6.6 كيلوغرام للجرعة العالية) في الأسبوع 30 ولكن ليس في الأسبوع 4.
Ziprasidone	أظهرت تجربة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي (N=237)[40] أن دواء Ziprasidone (بجرعات مرنة 40-160 ملغ) أكثر فعالية بشكل ملحوظ من العلاج الوهمي في تقليل متوسط نتائج YMRS عند 4 أسابيع. كان التخدير والنعاس من أكثر الآثار الجانبية شيوعًا، في حين كان محايدًا استقلابيًا مع عدم تطاول فترة QTc.
Asenapine	أظهرت دراسة مزدوجة التعمية، مضبوطة بالعلاج الوهمي، لمدة 3 أسابيع (N=350) تفوقًا إحصائيًا للAsenapine على الدواء الوهمي لكل جرعة من الجرعات المستخدمة (2.5 أو 5 أو 10 ملغ مرتين في اليوم)، مع وجود اختلاف ملحوظ خلال وقت باكر في اليوم الرابع. تم الإبلاغ عن آثار جانبية، بما في ذلك زيادة الوزن بأكثر من 7٪ من خط الأساس (8-12% في مجموعة الAsenapine مقابل 1.1% في مجموعة العلاج الوهمي)، والتغيرات الاستقلابية (زيادة الأنسولين الصيامي، والدهون، والغلوكوز)، وكذلك التخدير والنعاس، نقص الحس وتنميل الفم[41].

ALT: ألانين ترانس أميناز، AST: أسبارتات أمينوترانسفيراز، ER: مفعول مديد، MS: مثبتات مزاج
RCT: تجربة معشاة مضبوطة، YMRS: مقياس تقييم الهوس عند الشباب.

الجدول 5.2 ملخص أدلة RCT للأدوية المستخدمة في الشباب المصابين بالاكتئاب ثنائي القطب

الدواء	معلومات
quetiapine	في البالغين، هناك أدلة أفضل بكثير على العلاجات الفعالة (انظر القسم الخاص بالاكتئاب ثنائي القطب)، مثل الquetiapine.[42,43] ولكن من المثير للدهشة، أن دراسة صغيرة أجريت على 32 مراهقًا،[44] تليها دراسة RCT ذات شواهد أكبر (N=193)[45] فشلت في إظهار الفعالية. حصلت هذه الدراسة الأخيرة على استجابة عالية للعلاج الوهمي، وهو ما لم يكن موجودًا في دراسات الquetiapine للبالغين[46] والتي قد تعكس المشكلات التي تمت ملاحظتها من قبل حول النمط الظاهري لاضطرابات المزاج والدراسات متعددة المواقع.[47]
تركيبة olanzapine fluoxetine/	إن التجربة العشوائية مزدوجة التعمية المضبوطة بالعلاج الوهمي الوحيدة ذات النتائج الإيجابية لعلاج الاكتئاب ثنائي القطب لدى الشباب هي دراسة كبيرة (N=255) لتركيبة fluoxetine/olanzapine (إما 25/6 ملغ أو 50/12 ملغ يوميًا) لمدة 8 أسابيع.[48] وكانت الاختلافات بين المجموعة كبيرة في الأسبوع 1 وجميع الزيارات اللاحقة. وكانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي زيادة الوزن (4.4 كيلوغرام لمجموعة fluoxetine / olanzapine مقابل 0.5 كيلوغرام للعلاج الوهمي)، والنعاس وارتفاع نسبة الدهون في الدم. توصي إرشادات **NICE**[5] بتركيبة fluoxetine/olanzapine، جنبًا إلى جنب مع quetiapine، كعلاج الخط الأول للاكتئاب ثنائي القطب لدى الشباب، كما هو الحال عند البالغين. على الرغم من أن تركيبة fluoxetine/olanzapine غير متوفرة حاليًا كمستحضر منفرد في المملكة المتحدة، إلا أنه يمكن تحقيق تأثيراتها من خلال الجمع بين olanzapine وfluoxetine (على سبيل المثال 20/5 ملغ أو 40/10 ملغ).

الجدول 5.2 *(تتمة)*

الدواء	معلومات
lurasidone	لقد ثبت أن lurasidone فعال في علاج الاكتئاب ثنائي القطب لدى البالغين[49-51] ولا يبدو أنه يسبب زيادة في الوزن واضطرابات استقلابية أخرى. إنه آمن وفعال في علاج الفصام لدى المراهقين[52] وقد ثبت أنه فعال لدى الأطفال (10-17 سنة) على حد سواء بشكل حاد[10] وفي متابعة لمدة عامين.[12] تراوحت الجرعة من 18.5(20) ملغ إلى 74(80))ملغ لكن أغلبية صغيرة تلقت أقل جرعة. قد يكون lurasidone مضاد الذهان المفضل لدى الأطفال بسبب قدرته على التحمل الجيد.[53]
Lamotrigine	Lamotrigine له تأثيرات متواضعة فقط، إن وجدت، في الاكتئاب ثنائي القطب لدى البالغين؛[54] ولم تتم دراسته في دراسات RCT لعلاج الاكتئاب ثنائي القطب الحاد لدى الأطفال والمراهقين، وبالتالي، لا ينصح به كخط أول. علاوة على ذلك، فشلت دراسة عشوائية مضبوطة بالعلاج الوهمي لانسحاب Lamotrigine المساعد في علاج الاضطراب ثنائي القطب لدى الشباب، والتي استمرت لأكثر من 36 أسبوعًا، في إظهار أي فائدة في منع الوقت اللازم لحدوث حدث ثنائي القطب.[55]

RCT: تجربة معشاة مضبوطة.

الجدول 5.3 علاجات الخط الأول الموصى بها للهوس الحاد*

الدواء	معلومات
Aripiprazole	**10 ملغ يومياً**
Risperidone	**2.5-0.5 ملغ يومياً**
Olanzapine	**20-5 ملغ يومياً**
Quetiapine	**حتى 400 ملغ يومياً**
Asenapine	**10-2.5 ملغ مرتين يومياً**

*** استمر في اتباع نظام الجرعات الفعال للغاية كعلاج وقائي، مع مراعاة الحاجة إلى lithium**

الجدول 5.4 أدوية الخط الأول الموصى بها لاكتئاب ثنائي القطب*

الدواء	معلومات
Lurasidone	**18.5(20) ملغ - 74(80) ملغ يومياً**
/olanzapine fluoxetine	**25/6 – 50/12 ملغ يومياً**
Quetiapine	**حتى 300 ملغ يومياً**

*** استمر في اتباع نظام الجرعات الفعال للغاية كعلاج وقائي، مع مراعاة الحاجة إلى lithium**

المصادر

1. Colom F, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**:402–407.
2. Young RC, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; **133**:429–435.
3. Poznanski EO, et al. Preliminary studies of the reliability and validity of the children's depression rating scale. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984; **23**:191–197.
4. Spearing MK, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997; **73**:159–171.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management: Clinical Guidance [CG185] 2014 (last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
6. Correll CU, et al. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar disorders* 2010; **12**:116–141.
7. Geddes JR, et al. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; **381**:1672–1682.
8. Diaz-Caneja CM, et al. Practitioner review: Long-term pharmacological treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; **55**:959–980.
9. Pacchiarotti I, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *AmJPsychiatry* 2013; **170**:1249–1262.
10. DelBello MP, et al. Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; **56**:1015–1025.
11. Singh MK, et al. Lurasidone in children and adolescents with bipolar depression presenting with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo–controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2020; **30**:590–598.
12. DelBello MP, et al. 159 Safety and efficacy of lurasidone in children and adolescents with bipolar depression: results from a 2-year open-label extension study. *CNS Spectr* 2020; **25**:301–302.
13. Goldsmith M, et al. Antidepressants and psychostimulants in pediatric populations: is there an association with mania? *PaediatrDrugs* 2011; **13**:225–243.
14. Dickstein DP, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; **19**:61–73.
15. Vidal-Ribas P, et al. The status of irritability in psychiatry: a conceptual and quantitative review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; **55**:556–570.
16. Miklowitz DJ. Evidence-based family interventions for adolescents and young adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2016; **77 Suppl E1**:e5.
17. Wall CA, et al. Magnetic resonance imaging-guided, open-label, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; **26**:582–589.
18. Pathak V, et al. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in adolescent mania: a randomized sham-controlled study. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* 2015; **13**:245–249.
19. Moghaddam HS, et al. Efficacy of melatonin as an adjunct in the treatment of acute mania: a double-blind and placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2020; **35**:81–88.
20. Grant B, et al. Using Lithium in Children and adolescents with bipolar disorder: efficacy, tolerability, and practical considerations. *Paediatr Drugs* 2018; **20**:303–314.
21. Geller B, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; **37**:171–178.
22. Kafantaris V, et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; **43**:984–993.
23. Findling RL, et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2015; **136**:885–894.
24. Findling RL, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; **44**:409–417.
25. Duffy A, et al. Efficacy and tolerability of lithium for the treatment of acute mania in children with bipolar disorder: a systematic review: a report from the ISBD-IGSLi joint task force on lithium treatment. *Bipolar disorders* 2018; **20**:583–593.
26. Findling RL, et al. Lithium for the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; **58**:287–296.e284.
27. Masi G, et al. Lithium treatment in bipolar adolescents: a follow-up naturalistic study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; **14**:2749.
28. Wagner KD, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; **48**:519–532.
29. Wagner KD, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:1179–1186.

30. Tohen M, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007; **164**:1547–1556.
31. Haas M, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorders* 2009; **11**:687–700.
32. Geller B, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**:515–528.
33. Walkup JT, et al. Treatment of early-age mania: outcomes for partial and nonresponders to initial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; **54**:1008–1019.
34. Kowatch RA, et al. Placebo-controlled trial of valproic acid versus risperidone in children 3–7 years of age with bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; **25**:306–313.
35. Pathak S, et al. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, doubleblind, placebo-controlled trial. *JClinPsychiatry* 2013; **74**:e100–e109.
36. Delbello MP, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; **41**:1216–1223.
37. Delbello MP, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; **45**:305–313.
38. Findling RL, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:1441–1451.
39. Findling RL, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30–week, randomized, placebo-controlled study. *BipolarDisord* 2013; **15**:138–149.
40. Findling RL, et al. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; **23**:531–544.
41. Findling RL, et al. Asenapine for the acute treatment of pediatric manic or mixed episode of bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; **54**:1032–1041.
42. Calabrese JR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; **162**:1351–1360.
43. Thase ME, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; **26**:600–609.
44. Delbello MP, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2009; **11**:483–493.
45. Findling RL, et al. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; **24**:325–335.
46. Suttajit S, et al. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2014; **8**:827–838.
47. Bridge JA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; **297**:1683–1696.
48. Detke HC, et al. Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; **54**:217–224.
49. Loebel A, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *AmJPsychiatry* 2014; **171**:160–168.
50. Suppes T, et al. Lurasidone adjunctive with lithium or valproate for bipolar depression: A placebo-controlled trial utilizing prospective and retrospective enrolment cohorts. *J Psychiatr Res* 2016; **78**:86–93.
51. Suppes T, et al. Lurasidone for the treatment of major depressive disorder with mixed features: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2016; **173**:400–407.
52. Goldman R, et al. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6–week, randomized placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017:516–525.
53. Solmi M, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World psychiatry* 2020; **19**:214–232.
54. Calabrese JR, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar disorders* 2008; **10**:323–333.
55. Findling RL, et al. Adjunctive Maintenance Lamotrigine for Pediatric Bipolar I Disorder: A Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; **54**:1020-1031.e1023.

الذهان عند الأطفال والمراهقين

الفصام نادر عند الأطفال ولكن معدل الإصابة به يزداد بسرعة في مرحلة المراهقة. غالبًا ما تكون هناك حاجة إلى تقييم تطوري وجسدي مفصل قبل إجراء التشخيص.[1,2] غالبًا ما يكون اضطراب طيف الفصام المبكر(**EOSS**) مزمنًا ويتطلب في معظم الحالات علاجًا طويل الأمد باستخدام الأدوية المضادة للذهان.[3] كان هناك العديد من دراسات RCT لمضادات الذهان من الجيل الأول، والعديد منها يستخدم جرعات عالية جدًا، وجميعها تظهر معدلات عالية من التظاهرات خارج الهرمية(**EPSEs**) وتخديراً كبيراً.[4] يمكن أيضًا أن يكون علاج خلل الحركة الناشئ مشكلة[5] حتى عند استخدام جرعات أصغر.[6] يجب تجنب مضادات الذهان من الجيل الأول (**FGAs**) عند الأطفال والمراهقين.

كان هناك أيضًا عدد من دراسات RCT لمضادات الذهان من الجيل الثاني في اضطراب **EOSS**. olanzapine[7,9]، risperidone[7,8,10,11]، Aripiprazole[12,13]، quetiapine[13,14]، paliperidone[15]، Asenapine[16]، Ziprasidone[17] وlurasidone[18] وقد أثبتت جميعها فعاليتها في علاج الذهان. هناك أدلة من المراجعة المنهجية والتحليل الجمعي الشبكي تشير إلى فعالية مماثلة لمعظم مضادات الذهان من الجيل الثاني باستثناء Ziprasidone (فعالية أقل) والAsenapine (فعالية غير واضحة). وقد أثيرت مخاوف بشأن سلامة القلب من Ziprasidone[20,21] بسبب مساهمتها لزيادة الفترة QT. لا يبدو أن Aripiprazole له تأثير على الفترة QT لدى المراهقين.[22]

الأطفال والمراهقون معرضون لخطر أكبر من البالغين لآثار جانبية مثل أعراض خارج هرمية، ارتفاع البرولاكتين، التخدير (حتى مع Aripiprazole[13])، زيادة الوزن والتأثيرات الاستقلابية.[23]
هناك أدلة على أن clozapine فعال في علاج الذهان المقاوم للعلاج لدى المراهقين، على الرغم من أن هؤلاء السكان قد يكونون أكثر عرضة لقلة العدلات والنوبات من البالغين.[24-27] وبناءً على البيانات التي تم الحصول عليها من علاج البالغين الأصغر سناً، ربما ينبغي تجربة عقار olanzapine قبل الانتقال إلى clozapine[28] لأن هناك فرصة واضحة ليكون فعالاً، على الرغم من أن clozapine أكثر فعالية بشكل واضح من olanzapine في المراهقين.[25,26]

بشكل عام، خوارزميات علاج الذهان لدى الأطفال والمراهقين هي نفسها المستخدمة للمرضى البالغين (انظر الفصل الخاص بالفصام). توصي **NICE**[29] بمضادات الذهان الفموية بالتزامن مع التدخلات العائلية والعلاج السلوكي المعرفي الفردي. يجب أن تكون جرعات البداية عند الطرف الأدنى أو أقل من نطاق البالغين.

عند وصف مضادات الذهان لدى الأطفال والمراهقين، قم دائمًا بقياس المعلمات الأساسية ومراقبتها وفقًا للإرشادات الواردة في الفصل الخاص بالفصام. بالنسبة للأطفال والمراهقين، تشمل أيضًا محيط الخصر والورك، وتقييم أي اضطرابات حركية وتقييم الحالة الغذائية والحمية ومستوى النشاط البدني.[29]

المصادر

1. Pina-Camacho L, et al. Autism spectrum disorder and schizophrenia: boundaries and uncertainties. *Br J Psych Adv* 2016; **22**:316–324.
2. Hayes D, et al. Dilemmas in the treatment of early-onset first-episode psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; **8**:231–239.
3. Kumra S, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; **34**:60–71.
4. Lee ES, et al. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia in adolescents and children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2020; **29**:183–210.
5. Connor DF, et al. Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**:967–974.
6. Campbell M, et al. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; **36**:835–843.
7. Sikich L, et al. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**:133–145.
8. Sikich L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; **165**:1420–1431.
9. Kryzhanovskaya L, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; **48**:60–70.
10. Haas M, et al. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; **19**:611–621.
11. Haas M, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry* 2009; **194**:158–164.
12. Findling RL, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; **165**:1432–1441.
13. Pagsberg AK, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry* 2017; **4**:605–618.
14. Findling RL, et al. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; **22**:327–342.
15. Singh J, et al. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry* 2011; **70**:1179–1187.
16. Findling RL, et al. Safety and efficacy from an 8 week double-blind trial and a 26 week open-label extension of asenapine in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; **25**:384–396.
17. Findling RL, et al. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; **23**:531–544.
18. Arango C, et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020; **29**:1195–1205.
19. Pagsberg AK, et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; **56**:191–202.
20. Scahill L, et al. Sudden death in a patient with Tourette syndrome during a clinical trial of ziprasidone. *J Psychopharmacol* 2005; **19**:205–206.
21. Blair J, et al. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; **44**:73–79.
22. Jensen KG, et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; **235**:681–693.
23. Correll CU Addressing adverse effects of antipsychotic treatment in young patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:e01.
24. Kumra S, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; **53**:1090–1097.
25. Shaw P, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; **63**:721–730.
26. Kumra S, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008; **63**:524–529.
27. Schneider C, et al. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014; **29**:1–10.
28. Agid O, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:1439–1444.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. Clinical Guidance 155 [CG155]. 2013 (last updated October 2016). https://www.nice.org.uk/guidance/cg155.

اضطرابات القلق لدى الأطفال والمراهقين

مشاكل تشخيصية

الخوف والقلق شائعان لدى الأطفال وهما جزء من النمو الطبيعي .في الوقت نفسه، غالبًا ما تبدأ اضطرابات القلق في مرحلة الطفولة والمراهقة،[1] وهي أكثر الاضطرابات النفسية شيوعًا في هذه الفئة العمرية، حيث يتراوح معدل انتشارها الإجمالي بين 8% و30% اعتمادًا على الحدود المستخدمة الفاصلة للضعف[2]. وقد تكون اضطرابات القلق أكثر شيوعًا عند الأطفال الذين يعانون من اضطرابات النمو العصبي[3]. عند الأطفال، قد يتم إخفاء العرض السريري الأكثر وضوحًا مع الضيق والتهرب من خلال أعراض سلوكية بارزة (مثل التهيج ونوبات الغضب المرتبطة بالتهرب). لذلك، يجب أن يتم تقييم وعلاج اضطرابات القلق لدى الأطفال من قبل الأطباء الذين يمكنهم التمييز بين القلق والمخاوف والخجل الطبيعيات والمناسبة للنمو من اضطرابات القلق التي تعوق أداء الطفل بشكل كبير، والذين يمكنهم تقدير الاختلافات التطورية في تظاهرات الأعراض لدى الطفل.

التوجيه السريري

غالبًا ما تتحسن أعراض القلق لدى الأطفال والمراهقين مع تقدم العمر، ويفترض أن ذلك يحدث بالتوازي مع تطور القشر أمام الجبهي، وعلى وجه الخصوص، الوظيفة الأدائية .ومع ذلك، فإن اضطرابات القلق هي حالات مزعجة ومُضعفة تحتاج إلى علاج سريع .قد يكون لعوامل الإجهاد المزمن تأثير كبير على تطور الدماغ[4]، وقد يمنع الضعف الوظيفي المرتبط بأعراض القلق الشباب من الوصول إلى التجارب المعيارية التي تعتبر بالغة الأهمية للنمو الاجتماعي والعاطفي والمعرفي .أخيرًا، قد يمنع العلاج المبكر والفعال استمرارية الأمراض النفسية في مرحلة بعد البلوغ، على سبيل المثال، الشباب الذين يعانون من اضطرابات القلق هم أكثر عرضة بثلاث مرات للإصابة بالقلق والاكتئاب في حياتهم الراشدة مقارنة بالشباب غير المصابين بالقلق[5]. تم توفير الإرشادات لعلاج اضطرابات القلق لدى الأطفال والمراهقين في المملكة المتحدة والولايات المتحدة . تركز إرشادات **NICE** على علاج اضطراب القلق الاجتماعي لدى الأطفال والمراهقين، مقترحةً استخدام العلاج السلوكي المعرفي (**CBT**) ومحذرةً من الاستخدام الروتيني للعلاج الدوائي في الرهاب الاجتماعي في هذه الفئة العمرية[6]. تغطي الإرشادات الصادرة عن الأكاديمية الأمريكية للطب النفسي للأطفال والمراهقين (**AACAP**)علاج جميع اضطرابات القلق غير المرتبطة بالوسواس القهري وغير المرتبطة باضطرابات ما بعد الصدمة[7]. تقترح إرشادات **AACAP** علاجًا متعدد الوسائط بما في ذلك التثقيف النفسي والعلاج النفسي (على سبيل المثال دورة مكونة من 12 جلسة من العلاج السلوكي المعرفي القائم على التعرض) والعلاج الدوائي. يتم اعتماد العلاج الدوائي لأعراض القلق المتوسطة إلى الشديدة، عندما يجعل الضعف المشاركة في العلاج النفسي أمرًا صعبًا أو عندما يؤدي العلاج النفسي إلى استجابة جزئية فقط.

كتابة الوصفات لاضطرابات القلق عند الأطفال والمراهقين

قبل الوصف

- استبعاد التشاخيص الأخرى .يمكن محاكاة أعراض القلق من خلال مجموعة من الاضطرابات النفسية بما في ذلك الاكتئاب (عدم الانتباه، ومشاكل النوم)، والاضطراب ثنائي القطب (التهيج، ومشاكل النوم، والأرق)، واضطراب التحدي الاعتراضي

(التهيج، السلوك الاعتراضي)، الاضطرابات الذهانية (الانسحاب الاجتماعي، الأرق)، اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه (عدم الانتباه، الأرق)، متلازمة أسبرجر (الانسحاب الاجتماعي، ضعف المهارات الاجتماعية، السلوكيات المتكررة والروتينية) وصعوبات التعلم .ويمكن أيضًا تقليدها من خلال مجموعة من أمراض الغدد الصماء (فرط نشاط الغدة الدرقية، نقص السكر في الدم، ورم القواتم)، والعصبية (الشقيقة، والنوبات، والهذيان، وأورام الدماغ)، والقلب والأوعية الدموية (عدم انتظام ضربات القلب) والجهاز التنفسي (الربو) والتسمم بالرصاص. يمكن ملاحظة أعراض تشبه القلق استجابةً للعديد من الأدوية والمواد بما في ذلك أدوية الربو، ومضاهيات الودي، والمنشطات، ومثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **SSRIs**، ومضادات الذهان (تعذر الحركة)، وحبوب الحمية، وأدوية البرد، والكافيين، ومشروبات الطاقة.

- احذر من مضادات استطباب مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **SSRIs** والتفاعلات المحتملة.
- قياس الخطورة الأساسية .مقابلات منظمة بما في ذلك جدول مقابلة اضطرابات القلق (**ADIS**) وجدول كيدي للاضطرابات العاطفية والفصام .(**Kiddie-SADS**) الاستبيانات، بما في ذلك مقياس القلق والاكتئاب المنقح لدى الأطفال (**RCADS**) ، وفحص قلق الأطفال والاضطرابات العاطفية ذات الصلة (**SCARED**)أو مقياس القلق متعدد الأبعاد للأطفال (**MASC**). مقاييس الضعف الوظيفي بما في ذلك مقياس التقييم العالمي للأطفال (**CGAS**).
- الحصول على الموافقة. ناقش العلاج مع الشاب والأسرة (على سبيل المثال اسم الدواء، جرعة البداية/النهاية المقدرة، الجدول الزمني للمعايرة، الآثار الجانبية المحتملة واستراتيجيات مراقبتها/تقليلها، استراتيجيات مراقبة التقدم، التداخلات للحالات المقاومة للعلاج). مع توثيق الموافقة كتابياً.

ماذا نصف

- مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (**SSRIs**): هي الأدوية المفضلة لعلاج اضطرابات القلق لدى الأطفال والمراهقين .حددت دراسة تحليل جمعي سبع تجارب معشاة مضبوطة RCT قصيرة المدى (أقل من 16 أسبوعًا؛ عدد العلاج=446، عدد التحكم=386) لاختبار فعالية مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (fluoxetine،fluvoxamine، paroxetine، Sertraline)على التغيرات في الضعف المتعلق باضطرابات القلق لدى الشباب(**CGI-I**) .

كانت نسبة الأرجحية الإجمالية للاستجابة للعلاج 4.6 (مجال ثقة95%=3.1-7.5) وكان متوسط التحسن في أعراض القلق 5.2 (مجال ثقة95%=2.8-8.8) مقارنة بالعلاج الوهمي [8].أظهرت الدراسة المتعددة الوسائط للقلق في مرحلة الطفولة (**CAMS**) أن العلاج الأحادي بال Sertraline(الاستجابة=55٪) فعال مثل العلاج السلوكي المعرفي للقلق (استجابة=60٪) مقارنة بالعلاج الوهمي (استجابة=24٪)، وأن العلاج المشترك Sertralineوالعلاج السلوكي المعرفي هو الأكثر احتمالا ليكون ناجحاً (استجابة=81٪)[9]. وجد التحليل الجمعي الشبكي أن مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **SSRIs** تقلل بشكل كبير من أعراض القلق التي أُبلغ عنها من قبل الطبيب و الوالدين (لكن ليس التي أبلغ عنها الطفل) وزيادة الهجوع[10]. وجد التحليل الجمعي الشبكي أن احتمالية الاستجابة للعلاج كانت أعلى بالنسبة لـ **SSRI** مقارنة بالأدوية الأخرى المذكورة أدناه[8] وأظهرت دراسة تحليل جمعي قياسية أن تأثيرات العلاج المهمة سريريًا تظهر عادةً بحلول الأسبوع السادس من العلاج، وأن أدوية **SSRIs** ترتبط بالتحسن بشكل أسرع وأكثر فعالية من الأدوية الأخرى المذكورة أدناه [11].فيما يتعلق بالتحمل، فإن **SSRIs** هي فئة الأدوية الأكثر تحملًا، وخاصة escitalopram و fluoxetine.[12] تمت الموافقة على Sertraline و fluoxetine و fluvoxamine من قبل هيئة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (**FDA**)لعلاج الوسواس القهري **OCD** لدى الأطفال،

وتمت الموافقة على عقار fluoxetine و escitalopram لعلاج الاكتئاب لدى الأطفال .أصدرت **FDA** في عام 2004 تحذير الصندوق الأسود بشأن المخاوف المتعلقة بتفاقم الاكتئاب والهياج والتفكير في الانتحار المرتبط ب **SSRIs** . استندت هذه المخاوف إلى مراجعة الدراسات التي أجريت على المراهقين المصابين بالاكتئاب بدلاً من الشباب الذين يعانون من القلق.

- مثبطات إعادة قبط السيروتونين والنورإبينفرين .(**SNRIs**) تم اختبار venlafaxine في دراسة RCT قصيرة المدى (عدد العلاج=294، عدد التحكم=311)، وتم اختبار ال duloxetine في دراسة RCT وحيدة قصيرة المدى (عدد العلاج=135، عدد التحكم=137)، وتم اختبار atomoxetine في دراسة RCT وحيدة قصيرة المدى .كانت نسبة الأرجحية الإجمالية للاستجابة للعلاج بأدوية **SNRIs** هي (2.4 (بمجال ثقة95%=1.7-3.6)) مقارنة بالعلاج الوهمي[8]. ومع ذلك، أظهرت **SNRIs** تأثيرات ذات دلالة إحصائية على تحسن أعراض القلق مقارنة بالعلاج الوهمي، مع متوسط فرق قدره (2.5 (بمجال ثقة95%=0.1-5.1))[8]. وجد التحليل الجمعي الشبكي المذكور سابقًا أن **SNRIs** تقلل بشكل كبير من أعراض القلق التي أبلغ عنها الطبيب (ولكن ليس المبلغ عنها من قبل الوالدين أو التي أبلغ عنها الطفل)[10]. إن **SSRIs** أكثر فعالية وأفضل تحملًا [8] لذلك يمكن اعتبار **SNRIs** خط العلاج الثالث لاضطرابات القلق عندما تثبت تجربتان علاجيتان عدم فعاليتهما باستخدام مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية المختلفة.
- تم فحصbuspirone، شاد$5HT_{1A}$ ، في دراسة RCT قصيرة المدى (عدد العلاج=334، عدد التحكم=225) ووجد أنه لا يرتبط بنسبة احتمالات كبيرة للاستجابة للعلاج (1.3(بمجال ثقة 95%=0.7-3.4)) أو متوسط التحسن في أعراض القلق (0.8 (بمجال ثقة95%=-3.1-4.8)) مقارنة بالعلاج الوهمي[13].
- تم تقييم شاد مستقبلات ألفا$_2$،guanfacine ، في دراسة RCT قصيرة المدى (عدد العلاج=62، عدد التحكم=21) ووجد أنه مرتبط بنسبة احتمالات كبيرة للاستجابة للعلاج(5.6 (بمجال ثقة95%=1.4-26.8)) ولكن ليس في متوسط تحسن أعراض القلق (3.4 (بمجال ثقة95%=-3.2-10)) مقارنةً بالعلاج الوهمي[14].
- لم يتم دعم استخدام ال benzodiazepine أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TAD من خلال دراساتRCT عند الأطفال [8].قد يؤدي ال benzodiazepine أيضًا إلى إزالة تثبيط متناقض لدى بعض الأطفال. ومع ذلك، فإن استخدام الbenzodiazepines طويلة المفعول يؤخذ في الاعتبار في بعض الأحيان أثناء الممارسة السريرية للتخفيف من القلق المعوق أثناء المعايرة الأولية ل **SSRIs** وللتهدئة السريعة (انظر الجدول 5.5).

بعد الوصف

- الطور الحاد
  - ابدأ بأقل جرعة ممكنة.
  - مراقبة الآثار الجانبية .عادة ما يتم تحمل مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **SSRIs** بشكل جيد أثناء علاج اضطرابات القلق لدى الشباب .وتشمل الآثار الجانبية النفسية تفاقم أعراض القلق والهياج والتثبيط .قد تحدث آثار جانبية جسدية، بما في ذلك أعراض السبيل الهضمي (مثل الغثيان والإقياء وعسر الهضم وآلام البطن والإسهال والإمساك)، والصداع، وزيادة النشاط الحركي، والأرق، وغالبًا ما يكون ذلك بشكل خفيف وعابر.
  - عندما يكون الطفل متوافقًا مع الأدوية بعد أسبوع واحد من العلاج باستخدام **SSRIs** (أسبوعين بالنسبة ل**SNRIs**) ولا تظهر عليه أكثر من الحد الأدنى من الآثار الجانبية، قم بالمعايرة تدريجياً على فترات أسبوعية إلى الحد الأدنى من الجرعة العلاجية.
  - مراقبة الآثار الجانبية (انظر نقطة القائمة أعلاه) والاستجابة (مثل**RCADS**،**SCARED** ، **CGAS MASC**،**CGI-I**) بشكل متكرر ومنتظم.

الجدول5.5 الجرعة النموذجية من الأدوية لعلاج اضطرابات القلق لدى الأطفال والمراهقون

الدواء	جرعةالبدء (ملغ)	نطاقالجرعة (ملغ / يوم)
SSRI		
Sertraline	12.5-25	25-200
Fluoxetine	5-10	10-60
Fluvoxamine	12.5-25	50-200 (إذا BD>50)
Paroxetine	5-10	10-40
Citalopram *	5-10	10-40
SNRI		
Venlafaxine XR	37.5	37.5-225
Duloxetine	30	30-120
شاد ألفا 2		
Guanfacine	1	1-6
شاد جزئي 5-HT		
Buspirone*	5 ثلاث مرّات في اليوم	15-60
البنزوديازيبين(PRN)		
Clonazepam*	0.25-0.5	-
Lorazepam*	0.5-1	-

*العلاجاتغير مدعومة بأدلة RCT.

ملحوظة: تحقق دائماً من الجرعة وفقاً لأحدث الإرشادات الرسمية، على سبيل المثال كتيب الوصفات الوطني البريطانيللأطفال (في المملكة المتحدة).

BD - مرتين يوميا

TDS - ثلاث مرات يوميا

- غالباً ما تكون جرعة العلاج بـ **SSRIs** مشابهة للجرعة عند البالغين بسبب سرعة الاستقلاب عند الأطفال.
- يجب أن يظهر التّأثير العلاجيّ بعد 6-8 أسابيع من العلاج و من المهم إيصال هذا إلى العائلات
- في حالة الاستجابة الجزئيّة أو عدم الاستجابة، يجب مراعاة دقّة التّشخيص، والاستفادة من التّجربة العلاجيّة، و امتثال المريض .
- لتحسين الاستجابة، فكّر في: إضافة العلاج السّلوكيّ المعرفيّ **CBT** ، أو تغيير الدّواء (على سبيل المثال، تبديل **SSRIs**، أو الفئات الأخرى)، أو الجمع بين الأدوية (على سبيل المثال للأمراض المرافقة، أو لعلاج الآثار الجانبية، أو لزيادة فعالية الدّواء). تم اقتراح استراتيجيات تعزيز باستخدام البوسبيرون و البنزوديازيبينات، ومضادات الذهان غير التقليدية، والأدوية المنشطة ولكنها تفتقر إلى الدعم التجريبي.[7]
- مرحلة الالتزام
  - استمر في العلاج لمدة سنة واحدة على الأقل من التحسن المستقر.
  - مراقبة الاستجابة والآثار الجانبية بانتظام.
- مرحلةالتوقف

- بسبب نقص المعلومات حول السلامة على المدى الطويل والتحسن المحتمل في الأعراض مع التقدم في السن والتعلم، فكر في التوقف عن العلاج بعد فترة من التحسن المستقر. يجب أن تبدأ تجربة الدواء في فترة يكون فيها التوتر/المتطلبات منخفضة. وينبغي أيضاً أخذ التوقف في الاعتبار إذا لم يعد الدواء فعالاً أو كانت الآثار الجانبية شديدة جداً. تقليص (**SSRIs**) ببطء على سبيل المثال 25-50٪ أسبوعياً) لتقليل خطر أعراض الانسحاب.
راقب عن كثب تحسباً لتكرار الأعراض/الانتكاسة، وفي حالة ملاحظة التدهور، عد إلى إعطاء الدواء على الفور.

قضايا محددة

يجب أن يركز علاج اضطرابات القلق لدى الأطفال في مرحلة ما قبل المدرسة بشكل روتيني على العلاج النفسي في حالات نادرة عندما يعاني طفل صغير جداً من أعراض مستمرة شديدة وضعف، يجب على الأطباء إعادة النظر في التشخيص وصياغة الحالة، وإعادة تقييم مدى كفاية تجربة العلاج النفسي. لا توجد تجارب معشاة (RCT) ذات شواهد للتدخلات الدوائية للقلق لدى أطفال ما قبل المدرسة، ولكن تقارير الحالة تشير إلى فائدة محتملة لـ fluoxetine و buspirone .[15] ولذلك، فإن أي وصفة طبية للأطفال في مرحلة ما قبل المدرسة تعتبر وصف دواء بدون تصريح.

مراجع

1. Kessler RC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**:593–602.
2. Merikangas KR, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; **49**:980–989.
3. Simonoff E, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; **47**:921–929.
4. Danese A, et al. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* 2012; **106**:29–39.
5. Pine DS, et al. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; **55**:56–64.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. Clinical Guidance 159 2013 (last checked June 2017); https://www.nice.org.uk/guidance/cg159.
7. Connolly SD, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; **46**:267–283.
8. Dobson ET, et al. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders: a network meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2019; **80**:17r12064.
9. Walkup JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; **359**:2753–2766.
10. Wang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2017; **171**:1049–1056.
11. Strawn JR, et al. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018; **57**:235–244.e232.
12. Solmi M, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry Off J World Psychiatric Assoc (WPA)* 2020; **19**:214–232.
13. Strawn JR, et al. Buspirone in children and adolescents with anxiety: a review and Bayesian analysis of abandoned randomized controlled trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; **28**:2–9.
14. Strawn JR, et al. Extended release guanfacine in pediatric anxiety disorders: a pilot, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; **27**:29–37.
15. Gleason MM, et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; **46**:1532–1572.
16. Mohatt J, et al. Treatment of separation, generalized, and social anxiety disorders in youths. *Am J Psychiatry* 2014; **171**:741–748.

اضطراب الوسواس القهري (OCD) و اضطراب تشوه الجسم لدى الأطفال و المراهقين (BDD)

يتبع علاج الوسواس القهري واضطراب التشوه الجسمي لدى الأطفال والمراهقين نفس المبادئ المتبعة عند البالغين (انظر الفصل 3). يعرف على اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**) الآن من قبل كل من DSM-V وICD-11 باعتباره أحد طيف اضطرابات الوسواس القهري. العلاج السلوكي المعرفي فعال في كلتا الحالتين وتوصي به (**NICE**) باعتباره العلاج الأول[1,2] على الرغم من أنه يمكن دمجه مع الدواء[3]. يعاني ما لا يقل عن 2٪ من فئة المراهقين العمرية من اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**) ولكن لا يتم تشخيصه بشكل مستمر[4]. توصي **NICE** بأسئلة الفحص الروتيني لـ **BDD** في المجموعات عالية المخاطر، مثل الأفراد الذين يحاولون الانتحار أو إيذاء النفس، أو أولئك الذين يعانون من أعراض الاكتئاب، أو الرهاب الاجتماعي، أو إساءة استخدام الكحول أو المواد، أو الوسواس القهري أو اضطراب الأكل؛ أو لأولئك الذين يعانون من تشوهات أو عيوب خفيفة والذين يبحثون عن إجراء تجميلي أو جلدي.[5]

المعالجة الدوائيّة

Sertraline[6-8](من سن 6 سنوات) وfluvoxamine (من سن 8 سنوات) هي الـ (**SSRIs**) المرخصة في المملكة المتحدة لعلاج الوسواس القهري لدى الشباب. أثبتتالدراسات التي امتدت على مدى 20 عاماً فعالية (**SSRIs**) لدى الأطفال في التجارب ذات الشواهد الوهمية. أظهر التحليل الجمعي لـ 12 تجربة معشاة (RCTs) ذات شواهد منالعلاج الدوائي ضد السيطرة لدى الشباب أن الدواء يكون دائماً أكثر فعالية بشكل ملحوظ من العلاجالوهمي.[9] Sertraline وFluoxetine فعالان بنفس القدر، لكن fluvoxamine قد يكون أقل فعالية إلى حد ما.[9] في حين أشار التحليل الجمعي الأولي إلى أن (**SSRIs**) لها دور تأثير متوسط إلى كبير في علاج الوسواس القهري لدى الشباب،[7] يشير أحدث تحليل إلى حجم تأثير يبلغ حوالي0.43 (في مكان ما بين "صغير" و"معتدل").[9] لا ينصح باستخدام Paroxetine لدى الأطفال والشباب.

يظل Clomipramine دواءً مفيداً لبعض الأفراد، على الرغم من أن آثاره الجانبية (التخدير، جفاف الفم، الإمساك، احتمالية حدوث آثار جانبية على القلب) تميل إلى الحد من استخدامه في هذه الفئة العمرية. هناك جدل مستمر حول ما إذا كان Clomipramine أكثر فعالية من (**SSRIs**) في علاج الوسواس القهري(**OCD**) لدى الشباب. تبقى (**SSRIs**) بشكل عام هي الدواء الأول الموصى به للشباب المصابين بالوسواس القهري (**OCD**) . بالنسبة لاضطراب تشوه الجسم (**BDD**)، لا يوجد علاج مرخص في المملكة المتحدة للبالغين أو الأطفال. ومع ذلك، فإن الأدلة المتاحة تظهر تحسينات كبيرة مع **SSRIs**، سواء من حيث أعراض اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**) أو أعراض الاكتئاب المرضية المصاحبة في كثير من الأحيان.[10] توصي **NICE** باستخدام Fluoxetine لعلاج اضطراب تشوه الجسم (**BDD**) لدى الأطفال والمراهقين. على الرغم من أن 50% من حالات اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**) لديهم توهمات شديدة بشأن مظهرهم، إلا أن مضادات الذهان ليست مفيدة.

تظهر الأبحاث التي أجريت على البالغين أن المرضى الذين لديهم مثل هذه المعتقدات من المرجح أن يستجيبوا للعلاج الأحادي **SSRI** مثلهم مثل المرضى غير المتوهمين.[10]

بدء العلاج بالأدوية

تظُهرِ (**SSRIs**) تأثيراً بطيئاً ومتزايداً مشابهاً على الأعراض في وقت مبكر يصل من أسبوع إلى أسبوعين بعد البدء وتستمر التحسينات المشار إليها بالعلاج الوهمي لمدة 24 أسبوعاً على الأقل. في بعضالحالات، يمكن ملاحظة التأثير الإيجابي على الحالة المزاجية قبل حدوث تغيرات في أعراض الوسواس القهري (**OCD**) أواضطراب التشوه الجسمي(**BDD**).[11]

قد تحدث التأثيرات على مخطط الوسواس القهري أو مخطط **BDD** الأساسي بضعة أسابيع إلى أشهر لتصبح ملحوظة. في المملكة المتحدة، توصي **NICE** بإجراء تجارب علاجية باستخدام **(SSRIs)** لعلاج الوسواس القهري **(OCD)** أو اضطراب تشوه الجسم **(BDD)** لمدة ثلاثة أشهر وزيادة نحو الجرعة الفعالة القصوى المسموح بها. إن شرح هذه التأثيرات الزمنية بعناية للمرضى يمكن أن يكون مهماً في الحفاظ على الامتثال. بالإضافة إلى ذلك، قد تكون أولى علامات التحسن واضحة للمخبر قبل المريض. استخدام مقياس كمي مصنف من قبل المراقب مثل **CY-BOCS** [12] أو **BDD-YBOCS**،[13] ولذلك قد يكون من المفيد رصد التقدم المحرز في الإعدادات السريرية. تقترح الجمعية البريطانية لعلم الأدوية النفسية البدء بأقل جرعة معروفة بأنها فعالة والانتظار لمدة تصل إلى 12 أسبوعاً قبل تقييم الفعالية.[14] بعد ذلك يوصى بمعايرة الجرعة إذا لم تكن هناك استجابة سريرية كافية

وصف SSRIs عند الأطفال

في عام 2004، حذرت هيئة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية البريطانية **(MHRA)** من استخدام **SSRIs** لدى الشباب، وذلك بسبب احتمال زيادة خطر التفكير في الانتحار.[15] تختلف نسبة المخاطر إلى الفوائد لدى الأطفال بشكل ملحوظ في اضطراب الوسواس القهري/اضطراب التشوه الجسمي مقارنة بالاكتئاب. إن إعادة التحليل الدقيق لبيانات العلاج تسلط الضوء على أن **SSRIs** أكثر فعالية بشكل واضح في علاج الوسواس القهري **OCD** في مرحلة الطفولة مما هي عليه في علاج نوبات الاكتئاب المعتدلة لدى الأطفال والشباب.[16] وخلص الباحثون إلى أنه في مجموعة الوسواس القهري لدى الأطفال، كان الخطر المجمع للتفكير والمحاولات الانتحارية أقل من 1٪ في جميع الدراسات. وهذا بالطبع خطر مهم ويجب تفسيره ومراقبته بعناية. ومع ذلك، فإن المسار الطبيعي للوسواس القهري واضطراب التشوه الجسمي غير المعالج هو أنه لا يميل إلى التحول تلقائياً ويتسبب في حدوث مراضة هائلة. ومن المعروف الآن أيضاً أن الوسواس القهري واضطراب التشوه الجسمي غير المعالج يرتبطان بمعدلات مراضة كبيرة جداً، بما في ذلك زيادة خطر الانتحار الكامل بمقدار عشرة أضعاف مقارنة مع عامة السكان.[10,17] يجب دراسة هذه العوامل بعناية ومناقشتها مع المريض ومقدمي الرعاية له أو عائلته عند اتخاذ خيارات بشأن العلاج.

في بعض الأحيان يمكن استخدام أدوية أخرى غير Sertraline و fluvoxamine كمستحضرات "غير مرخصة" مع الحذر المناسب. توصي **NICE**[5] باستخدام مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية **(SSRIs)** قبل Clomipramine في سياق علاج الوسواس القهري **(OCD)** بسبب ميل الدواء الأخير إلى إحداث آثار جانبية أكبر و الحاجة إلى مراقبة القلب. قد تشمل العوامل التي توجه اختيار الأدوية الأخرى مشكلات مثل وجود اضطرابات أخرى (توصي **NICE** باستخدام Fluoxetine لعلاج الوسواس القهري المصاحب للاكتئاب المرضي)؛ الاستجابة العلاجية الجيدة لدواء معين لدى أفراد الأسرة الآخرين؛ ووجود اضطرابات أخرى، فضلاً عن التكلفة والتوافر. قد يمثل الالتزام بالدواء مشكلة لدى بعض الشباب، الأمر الذي يمكن أن يوجه اختيار المستحضر في بعض الحالات. على سبيل المثال، قد يكون الشباب ضعيفي الالتزام أكثر ملاءمة للعلاج بـ Fluoxetine بالنظر إلى نصف عمره الطويل، بالمقارنة مع SSRIs. يجد بعض الأطفال صعوبة في بلع الأقراص أو الكبسولات، كما أن توافر المركبات السائلة المرخصة محدود في معظم البلدان.

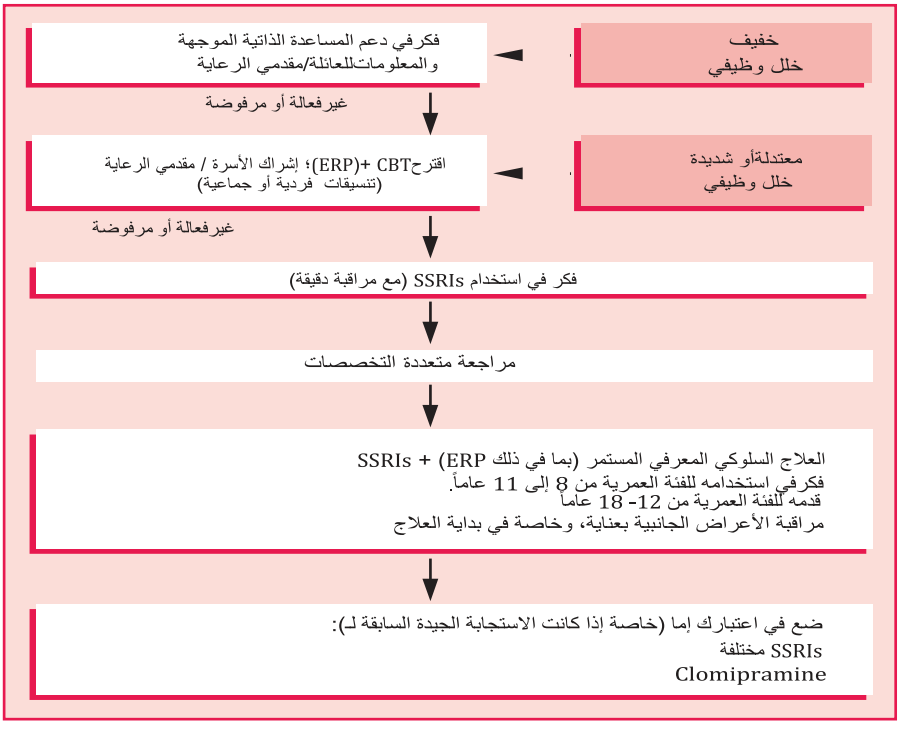
يتردد بعض الشباب بشدة في الانخراط في العلاج السلوكي المعرفي **CBT** كجزء من العلاج. في حين أن العلاج السلوكي المعرفي هو الدعامة الأساسية في علاج الوسواس القهري **OCD** واضطراب التشوه الجسمي**BDD**، إلا أنه في بعض الحالات قد يكون الدواء وحده هو الخيار العلاجي الوحيد القابل للتطبيق. قد لا يكون **CBT** واضحاً عند بعض الأطفال أو قد يجدونه في غاية الصعوبة.

وهذا يشمل في كثير من الأحيان المرضى الذين يعانون من مشاكل في التعلم أو اضطرابات طيف التوحد. غالباً ما تكون المشكلة عند اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**) أشد منها عند حالة الوسواس القهري (**OCD**) وهذا بدوره يمكن أن يؤثر على الدافع للمشاركة في العلاج النفسي. عندما يتم استخدام الدواء باعتباره العلاج الوحيد المبني على الأدلة، فمن الضروري أن يظل هذا قيد المراجعة حتى يتم إعادة النظر بانتظام في الدافع والقدرة على التعامل مع العلاج السلوكي المعرفي.

إرشادات NICE لتقييم وعلاج OCD و BDD

نشرت **NICE** إرشادات في عام 2005 حول خيارات العلاج المبنية على الأدلة للوسواس القهري واضطراب التشوه الجسمي للشباب والبالغين. توصي **NICE** بنموذج "الرعاية المتدرجة"، مع تكثيف العلاج وفقاً لشدة المرض وتعقيده.[5] يمكن المساعدة في تقييم الخطورة والأثر من خلال استخدام استبيان **CY-BOCS** أو **BDD-YBOCS** أو التدابير الكمية الأخرى، سواء في الأساس أو كأداة مراقبة مفيدة.[12]

تظهر خوارزمية المعالجة الموجزة من إرشادات **NICE** في الشكل 5.1.



الشكل 5.1 خيارات العلاج للأطفال والشباب المصابين بـ (**OCD**) و (**BDD**)، **CBT**: العلاج السلوكي المعرفي، **ERP**: التعرض ومنع الاستجابة، SSRIs: مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية. (مقتبس من إرشادات **NICE**)[5] أعيد طبعها بإذن.[18]

العلاج السلوكي المعرفي (CBT) والأدوية في علاج (OCD) و (BDD) لدى الأطفال

تظهرالدراسات الآن بشكل مقنع أن **CBT** يتفوق على العلاج الوهمي وأنه ينبغي بذل الجهود لمحاولة ضمان الوصول إلى ممارس العلاج السلوكي المعرفي ذو الخبرة المناسبة.
الدراسة الأساسية التي قارنت بشكل مباشر بين فعالية العلاج السلوكي المعرفي وSertraline ومشاركتهما لدى الأطفال والمراهقين، قادت **NICE** إلى الاستنتاج بأن الأطفال الذين يعانون من الوسواس القهري **OCD** يجب أن يبدؤوا العلاج باستخدام **CBT** وحده أو **CBT** بالإضافة إلى **SSRI**.[2] هناك جدل مستمر حول ما إذا كان ينبغي التوصية بالعلاج السلوكي المعرفي كعلاج وحيد أولي أو ما إذا كان ينبغي تقديم العلاج المركب منذ البداية. على المستوى الدولي، هناك توجه متزايد لتقديم مزيج من العلاج النفسي والأدوية، وعلى الأخص للمرضى الذين يعانون من اضطراب التشوه الجسمي **BDD**. لقد ثبت أن إضافة **SSRI** إلى العلاج السلوكي المعرفي يعالج بشكل كبير الاستجابة التفاضلية للعلاج السلوكي المعرفي وحده، والتي تظهر بين المعالجين ذوي الخبرة والأقل خبرة.[6] قد يجد بعض الأطفال، وخاصة أولئك الذين يعانون من إعاقات في النمو، أن العلاج السلوكي المعرفي صعب للغاية. يمكن أن تكون الجهود المبذولة لتصميم بروتوكولات العلاج فعالة في كثير من الحالات. ومع ذلك، بالنسبة لبعض الأطفال، قد تكون اختبار القلق أثناء دراسات التعرض أمراً مربكاً. في بعض الأحيان، يمكن أن يؤدي استخدام حاصرات بيتا مثل propranolol إلى تخفيف المصاحبات الجسدية للقلق إلى درجة يمكن من خلالها الاستمرار بـ **CBT**.

علاج حالات (OCD) و (BDD) المعندة عند الأطفال

تشير الأدلة المستمدة من التجارب العشوائية إلى أن ما يصل إلى ثلاثة أرباع المرضى الذين يتلقون العلاج يستجيبون بشكل مناسب للعلاج. وبالتالي فإن ما يقرب من ربع الأطفال الذين يعانون من الوسواس القهري سوف يفشلون في الاستجابة للعلاج بـ **SSRIs** البدئي، والذي يتم إعطاؤه لمدة 12 أسبوعاً على الأقل بالجرعة القصوى المسموح بها، بالإضافة إلى تجربة كافية لـ **(CBT)** و**(ERP)**. وينبغي إعادة تقييم هؤلاء الأطفال، التأكد من الالتزام بالعلاج، والتأكد من عدم إغفال الأمراض الأخرى. يجب عادةً أن يخضع الأطفال غير المستجيبين لتجارب إضافية لمركب واحد آخر على الأقل من **SSRI**. تشير الأبحاث إلى أن ما يقارب من 40% يستجيبون لـ **SSRI** الثاني في كل من **OCD**[19] و **BDD**. وبعد ذلك، إذا كانت الاستجابة محدودة، فيجب عادةً إحالة الطفل إلى مركز متخصص. في حالة الوسواس القهري، يمكنالنظرفي تجربة Clomipramine و/أو زيادته بجرعة منخفضة من risperidone أو aripiprazole.[20,18] تشيرالأبحاث إلى حقيقة أن استخدام دواء له طريقة عمل مختلفة مثل risperidone أو Clomipramine قد يفيد المرضى الذين فشلوا في الاستجابة لتجربتين علاجيتين مناسبتين بـ **SSRI**.[11] هناك أدلة على أن زيادة جرعة مضادات الذهان منخفضة الجرعة، كعلاج "غير مرخص"، يمكن أن تفيد المرضى الذين كانت استجابتهم للعلاج غير كافية على الرغم من العلاج لمدة 3 أشهر على الأقل منالحد الأقصى المسموح به من **SSRI**. لسوء الحظ، أظهرت ثلث حالات **OCD** المقاومة للعلاج لدى البالغين فقط استجابة ملحوظة لاستراتيجية التعزيز هذه.
وبالتالي، تشير البيانات إلى ضرورة توخي الحذر عند زيادة حزم العلاج للوسواس القهري لدى الأطفال والشباب. يجب أن تكون تجربة علاجية باستخدام مضادات الذهان منخفضة الجرعة لمدة ستة أسابيع كافية لتقييم الفعالية. من المهم التوقف في حالة عدم ملاحظة أي استجابة. لا توجد نفس قاعدة الأدلة لعلاج **(BDD)**. كما هو موضح أعلاه، من المهم ملاحظة أن وجود الأوهام الشديدة في اضطراب التشوه الجسمي **(BDD)** يشير إلى أن الاستجابة أفضل للأدوية المضادة للذهان.
غالباً ما يكون الأطفال الذين يصعب علاج الوسواس القهري أو اضطراب التشوه الجسمي لديهم أمراض المرافقة مثل اضطراب طيف التوحد **(ASD)** أو **(ADHD)** أو اضطرابات التشنج اللاإرادي. الاستجابة للعلاج يمكن أن تتأثر بشكل متفاوت بهذه الأمراض المرافقة

على سبيل المثال، قد تستفيد الحالات التي تعاني من اضطرابات التشنج اللاإرادي بشكل أكبر إلى حد ما من تعزيزها بمضادات الذهان من الجيل الثاني. يمكن أيضاً أن يتداخل **ADHD** مع **CBT** بسبب ضعف التركيز. في كثير من الأحيان، يمكن للجهود المبذولة لمعالجة **ADHD** باستخدام العلاجات المناسبة بما في ذلك الأدوية أن تحسن بشكل كبير التعامل مع **CBT**. تعد المراجعة السريرية الدقيقة وإعادة التقييم أمراً مهماً في مقاومة علاج الوسواس القهري (**OCD**) أو اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**). يجب أن نضع في الحسبان تأثير الأمراض المرافقة والعوامل النفسية والاجتماعية الأوسع في الاعتبار على الاستجابة للعلاج بشكل عام. في كثير من الأحيان تظهر التجارب السريرية أنه قد يكون من الضروري تقديم الدعم على نطاق واسع للعائلات ومقدمي الرعاية أثناء العلاج. يتطلب هذا غالباً مساعدة العائلات على تأمين ظروف مناسبة من العناية لمرضى الوسواس القهري (**OCD**) أو اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**).

مدة العلاج والمتابعة على المدى الطويل

الوسواس القهري غير المعالج له مسار مزمن. أظهرت سلسلة من الدراسات التي أجريت على البالغين أن التوقف عن تناول الدواء يؤدي إلى انتكاسة الأعراض. اقترح بعض المؤلفين أن الأشخاص الذين يعانون من أمراض مرافقة هم الأكثر عرضة لخطر التعرض للنكس. وبالنظر إلى أن الدراسات تستبعد في كثيرمن الأحيان الحالات التي تعاني من أمراض مرافقة إضافية، فمن المرجح أن معدلات النكس قد تم التقليل من شأنها. في المملكة المتحدة، توصي إرشادات **NICE** بأنه إذا استجاب الشاب لأدوية اضطراب التشوه الجسمي (**BDD**) أو الوسواس القهري (**OCD**)، فيجب أن يستمر العلاج لمدة 6 أشهر على الأقل بعد الشفاء. تشير الخبرة السريرية إلى أنه عند محاولة التوقف عن العلاج، يجب أن يتم ذلك ببطء وحذر وبطريقة شفافة مع المريض وعائلته. مرة أخرى، ينبغي التأكد من الاستخدام الدقيق لمقاييس النتائج السريرية عند إيقاف الدواء.

عادة ما يرتبط التوقف عن تناول الدواء بتدهور أعراض **OCD** أو **BDD**. يتم تقديم المشورة للبالغين والشباب بشكل متزايد للنظر فيما إذا كانوا يرغبون في البقاء على دواء **SSRI** على المدى الطويل للتخفيف من خطر الانتكاس الكبير. غالباً ما يكافح الأفراد الذين يعانون من إعاقات في النمو من أجل تعميم الدروس المستفادة من **CBT** الناجح. ولذلك، يستفيد هؤلاء السكان من المراجعة المنسقة والوثيقة في المتابعة بعد العلاج. من المهم خلال مرحلة الطفولة والمراهقة وحتى حياة البالغين، أن يتمكن الفرد المصاب بـ **OCD** أو **BDD** من الوصول إلى متخصصي الرعاية الصحية وفرص العلاج وغير ذلك من الدعم حسب الحاجة. توصي **NICE** أنه في حالة حدوث النكس، يجب معاينة الأشخاص الذين يعانون من **OCD** أو **BDD** في أقرب وقت ممكن بدلاً من وضعهم على قائمة الانتظار الروتينية.

مراجع

1. O'Kearney RT, et al. Behavioural and cognitive behavioural therapy for obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *CochraneDatabase Syst Rev* 2006:CD004856.
2. Freeman JB, et al. Cognitive behavioral treatment for young children with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;
   61:337–343.
3. Mancuso E, et al. Treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; **20**:299–308.
4. National & Specialist OCD BDD and Related Disorders Service for Young People Maudsley Hospital. *Appearance Anxiety: A book on BDDfor Young People, Families and Professionals*. Jessica Kingsley Publications; 2019.
5. National Institute for Clinical Excellence. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disor- der and body dysmorphic disorder. *Clinical Guidance* 2005; **31** [CG31]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg31.
6. The Pediatric OCD Treatment Study Team (POTS). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adoles- cents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**:1969–1976.
7. Geller DA, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003;
   160:1919–1928.
8. March JS, et al. Treatment benefit and the risk of suicidality in multicenter, randomized, controlled trials of sertraline in children and adoles-cents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; **16**:91–102.
9. Kotapati VP, et al. The effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment of obsessive-compulsive disorder in adolescentsand children: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers Psychiatry* 2019; **10**:523.
10. Phillips KA, et al. Treating body dysmorphic disorder with medication: evidence, misconceptions, and a suggested approach. *Body Image*
    2008; **5**:13–27.
11. Bloch MH, et al. Assessment and management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder in children. *J Am Acad Child AdolescPsychiatry* 2015; **54**:251–262.
12. Scahill L, et al. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;
    36:844–852.
13. Phillips KA, et al. A severity rating scale for body dysmorphic disorder: development, reliability, and validity of a modified version of theYale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Psychopharmacol Bull* 1997; **33**:17–22.
14. Baldwin DS, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsivedisorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; **28**:403–439.
15. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Report of the CSM expert working group on the safety of selective serotonin reup-take inhibitor antidepressants. 2005; https://www.neuroscience.ox.ac.uk/publications/474047.
16. Garland J, et al. Update on the use of SSRIs and SNRIs with children and adolescents in clinical practice. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*
    2016; **25**:4–10.
17. Fernandez de la Cruz L, et al. Suicide in obsessive-compulsive disorder: a population-based study of 36 788 Swedish patients. *Mol Psychiatry*
    2017; **22**:1626–1632.
18. Heyman I, et al. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ* 2006; **333**:424–429.
19. Grados M, et al. Pharmacotherapy in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999;
    8:617–634, x.
20. Bloch MH, et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*
    2006; **11**:622–632.

للاستزادة

Nazeer A, et al. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *Translational Pediatrics*
2020; **9**:S76–S93.

اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) لدى الأطفال والمراهقين

القضايا التشخيصية

الأحداث الصادمة واضطراب ما بعد الصدمة **PTSD** شائعة بين الشباب. يعاني واحد من كل ثلاثة أطفال منأحداث مؤلمة[1] ويصاب حوالي 1 من كل 13 طفلاً باضطراب ما بعد الصدمة قبل سن 18 عاماً.[1] يمكن أن يكون انتشار **PTSD** لدى المراهقين أعلى بكثير في المجموعات المعرضة للخطر، على سبيل المثال أولئك الذين يراجعون أقسام الطوارئ، أو في مراكز الطب الشرعي، أو بين اللاجئين/طالبي اللجوء. يتعرض الشباب المصابون باضطراب ما بعد الصدمة **PTSD** لخطر كبير لإيذاء النفس (ما يقرب من 50٪) ومحاولة الانتحار (20٪) وغالباً ما يعانون من ضعف وظيفي، على سبيل المثال التخلف عن الدراسة أو العمل أو التعليم (**NEET**) (أكثر من 25٪).[1] تجدر الإشارة إلى أن أكثر من ثلاثة من كل أربعة شباب يعانون من اضطراب ما بعد الصدمة **PTSD** لديهم تشخيصات نفسية مرضية، وأكثرها شيوعاً الاكتئاب أو اضطراب السلوك أو إدمان الكحول أو اضطراب القلق المعمم.[1] علاوة على ذلك، فإن اضطراب ما بعد الصدمة **PTSD** ليس هو التشخيص الأكثر شيوعاً لدى الشباب المعرضين للصدمات - فالاضطرابات الأكثر انتشاراً بين عامة السكان (مثل الاكتئاب واضطراب السلوك والإدمان علىالكحول) هي أيضاً أكثر انتشاراً بين الشباب المعرضين للصدمات.[1]

يعتمد تشخيص **PTSD** على ثالوث إعادة التجربة داخلياً، وتجنب المنبهات المرتبطة بالصدمة، والإثارة المفرطة بعد التعرض للصدمة. بسبب المعالجة غير الطبيعية للذكريات المؤلمة، فإن الشباب الذين يعانون من اضطراب ما بعد الصدمة يعيشون من جديد الحدث (الأحداث) المؤلمة من خلال الكوابيس أو الذكريات المؤلمة وغير المرغوب فيها، والتي غالباً ما يتم تجربتها كما لو كانت تحدث في الواقع ولكن في كثير من الأحيان لا تظهر لدى الشباب كأعراض انفصالية صريحة أو ذكريات. من أجل التقليل فإنه عند الشباب المصابين باضطراب ما بعد الصدمة تتطور لديهم بشكل علني أو خفي استراتيجيّات لتجنب إعادة التجربة داخلياً كإبقاء أنفسهم مشغولين أو مشتتين أو الابتعاد عن الأشخاص أو الأماكن التي تذكرهم بالحدث الصادم. نتيجة للأعراض المذكورة أعلاه، غالباً ما يشعر الشباب الذين يعانون من اضطراب ما بعد الصدمة بأنهم تحت تهديد مستمر، وبالتالي يظهرون فرط الاستثارة الفيزيولوجية- يبدو متيقظاً ومتنبهاً للخطر، وسريع الانفعال ويكافح من أجل التركيز على المهام اليومية. بسبب المظاهر السريرية المتنوعة، يجب إجراء تقييم وعلاج اضطراب مابعد الصدمة لدى الأطفال والمراهقين من قبل الأطباء الذين لديهم خبرة في المظاهر السريرية التي تظهر عند الأطفال المعرضين للصدمات ويمكنهم تقدير التطور في مظاهر الأعراض.

التوجيه السريري

المبادئ التوجيهية لـ **NICE**[2] تنصح بأن علاج اضطراب ما بعد الصدمة لدى الشباب يجب أن يركز على العلاج النفسي مع 12 جلسة من العلاج السلوكي المعرفي CBT الذي يركز على الصدمات (**TF-CBT**) لاضطراب ما بعد الصدمة الناتج عن حدث صادم واحد أومدة أطول للأحداث المزمنة أو المتكررة. إذا لم يكنTF-CBT فعالاً أو بناءً على رغبة الشاب، فقد يشمل العلاج أيضاً إزالة تقنية حركة العين وإعادة معالجة الذكريات (**EMDR**).

بناء على الأدلة الحالية في إرشادات **NICE**،[2] الأكاديمية الأمريكية للطب النفسي للأطفال والمراهقين[3] والجمعية الدولية لدراسات الإجهاد الناتج عن الصدمة (**ISTSS**)،[4] لا ينصح بالعلاج الدوائي لـ **PTSD** لدى الشباب. الأدلة على فعالية العلاج الدوائي (**SSRIs** و**SGAs**) لدى البالغين محدودة إلى حد ما في الوقت الحاضر.[5,6] ومع ذلك، بسبب ارتفاع معدلات

الأمراض المرافقة,[1] قد تكون هناك حاجة إلى العلاج الدوائي لاستهداف الاضطرابات النفسية المتزامنة. في حالات **PTSD** لدى البالغين، أفضل العلاجات المدعومة هي Fluoxetine وparoxetine وvenlafaxine.[7] عقار MDMA [8] والأدوية المهدئة[9] هي أيضاً أدوية واعدة في هذا المجال. لا يتم استخدام أي من هذه الأدوية حالياً بأي حال من الأحوال لدى الأطفال والمراهقين.

مراجع

1. Lewis SJ, et al. The epidemiology of trauma and post-traumatic stress disorder in a representative cohort of young people in England and Wales. *Lancet Psychiatry* 2019; **6**:247–256.
2. National Institute for Clinical Excellence. Post-traumatic stress disorder. NICE guideline [NG116] 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/NG116.
3. Cohen JA, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; **49**:414–430.
4. International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS). Posttraumatic stress disorder prevention and treatment guidelines: methodology and recommendations 2019; https://istss.org/getattachment/Treating-Trauma/New-ISTSS-Prevention-and-Treatment-Guidelines/ISTSS_PreventionTreatmentGuidelines_FNL-March-19-2019.pdf.aspx.
5. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychol Med* 2018; **48**:1975–1984.
6. Huang ZD, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmaceutical management for adults with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; **11**:559.
7. Ehret M. Treatment of posttraumatic stress disorder: focus on pharmacotherapy. *Ment Health Clin* 2019; **9**:373–382.
8. Jerome L, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis ofsix phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; **237**:2485–2497.
9. Krediet E, et al. Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; **23**:385–400.

قصورالانتباه وفرط الحركة ADHD

اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة (ADHD) عند الأطفال

- لا ينبغي أن يتم تشخيص **ADHD** إلا بعد إجراء تقييم شامل من قبل أخصائي ذي خبرة في اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.[1] وينبغي وضع التداخلات النفسية والنفسية الاجتماعية والسلوكية المناسبة. يجب أن تكون العلاجات الدوائية جزءاً فقط من خطة العلاج الشاملة.
- إن مؤشر العلاج من تعاطي المخدرات هو وجود ضعف ناتج عن اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه على الرغم من التعديلات البيئية، وتدريب الوالدين (إذا كان ذلك مناسبا)، والمشورة بشأن استراتيجيات الأبوة والأمومة، والاتصال بالمدرسة.
- Methylphenidate هو علاج الخط الأول عندما يشار إلى الدواء. وهو منشط للجهاز العصبي المركزي وله قاعدة كبيرة من الأدلة من التجارب. تشمل الآثار الضارة الأكثر شيوعاً الأرق، وقمع الشهية، وارتفاع ضغطالدم ومعدل النبض وتباطؤ النمو - والتي يمكن عادة إدارتها عن طريق إدارة الأعراض، و/أو فترات التوقف عن العلاج، و/أو تقليل الجرعة اعتماداً على التأثير الجانبي. في المملكة المتحدة، هناك العديد من مستحضرات الإصدار المعدل مع ملفات تعريف إصدار مختلفة متاحة، بما في ذلك الخياراتالعامة (انظر الإطار 5.2).
- Dexamfetamine هو منشط بديل للجهاز العصبي المركزي. تتشابه التأثيرات والتفاعلات الضارة إلى حد كبير مع Methylphenidate ، ولكن هناك أدلة أقل بكثير على الفعالية والسلامة من تلك الموجودة في Methylphenidate ، ومن المرجح أن يتم تحويلها وإساءة استخدامها. يعتبر كل من Methylphenidate وDexamfetamine من الأدوية الخاضعة للرقابة في الجدول 2 ويجب كتابة الوصفات الطبية بشكل مناسب (الكمية الإجمالية بالكلمات والأرقام) ولمدة أقصاها 30 يوماً (في المملكة المتحدة).
- Lisdexamfetamine هو دواء أولي Dexamfetamine– معقد مع الحمض الأميني ليسين وفي هذا الشكل يكون غير نشط. يتم تكسيره في خلايا الدم الحمراء بحيث يتم توفير Dexamfetamine تدريجياً. ولذلك، فإن له دوراً عملياً مشابهاً لمستحضرات Methylphenidate مديدة التأثير، ومثلها، من غير المرجح أن يتم إساءة استخدامها لأغراض ترفيهية أو تعتمد على التبعية. أثبتت العديد من دراسات RCT أنه متفوق على العلاج الوهمي عند الأطفال[2,3] والمراهقين.[4]

  يبدوأن حجم التأثير من الأبحاث الأولية كبير على الأقل مثل تأثير 3Orosmethylphenidate ويبدوأن لديها مجموعة مماثلة من الآثار الضارة.[5,6] وجدت التحليلات الجمعية الشبكية الأخيرة أن Lisdexamfetamine أكثر فعالية من Methylphenidate[7,8] وتشير البيانات طويلة المدى إلى أنه يمكن اعتباره بديلاً لـ Methylphenidate ممتد المفعول.[9]
- Atomoxetine[10-13] هو بديل غير منشط. قد يكون مفيداً بشكل خاص للأطفال الذين لا يستجيبون للمنشطات، حيث يمثل تحويل المنشطات مشكلة أو عندما تصبح التأثيرات الضارة "الدوبامين" (مثل التشنجات اللاإرادية والقلق والقوالب النمطية) مشكلة عند تناول المنشطات. يجب تحذير الوالدين من احتمالات التفكير في الانتحار وأمراض الكبد الناشئة وإخطارهم بالميزات المحتملة التي قد يلاحظونها. وهي أقل فعالية من المنشطات.[7،8،11،14،15]
- وتشمل الأدوية الأخرى منبهات ألفا-2 clonidine[16] وguanfacine . تمت الموافقة على إعداد مرخص للإصدار المعدل لـ guanfacine في المملكة المتحدة في يناير 2016[17] للاستخدام في الأطفال الذين يعانون من **ADHD** ويمكن اعتباره دواء بديلاً غير منبه لـ Atomoxetine.

المربع 5.2 ملخص إرشادات NICE لعلاج متلازمة ADHD عند الأطفال[1]

- يجب أن يبدأ العلاج الدوائي فقط من قبل أخصائي وبعد إجراء تقييم شامل للصحة العقلية والجسدية والتأثيرات الاجتماعية . بالنسبة للأطفال دون سن 5 سنوات، يجب البدء بتناول الدواء بعد الحصول على رأي متخصص ثانٍ ذو خبرة في إدارة **ADHD** لدى الأطفال الأصغر سناً (خدمة من المستوى الثالث بشكل مثالي).
- يجب تقديم برنامج تدريب الوالدين الجماعي الذي يركز على اضطراب **ADHD** للآباء أو مقدمي الرعاية للأطفال دون سن 5 سنوات المصابين باضطراب **ADHD**. يجب تنفيذ التعديلات الخاصة بالبيئة في جميع الحالات.
إذا كانت أعراض **ADHD** لا تزال تسبب ضعفاً كبيراً ومستمراً في مجال واحدٍ على الأقل على الرغم من التعديلات المتعلقة بالبيئة، فيمكن تقديم الدواء بعد تقييم خط الأساس.
- يوصى باستخدام Methylphenidate، lisdexamfetamine، dexamfetamine، atomoxetine و guanfacine ضمن تداخلاتها المرخص بها.
- Methylphenidate (سواء كان قصير أو طويل الفعالية) هو الخيار الأول للعلاج الدوائي.
- ضع في اعتبارك تحويل الأطفال الذين تبلغ أعمارهم 5 سنوات فما فوق والشباب الذين خضعوا لتجربة مدتها 6 أسابيع لدواء Methylphenidate بجرعة مناسبة ولم يحصلوا على فائدة كافية من حيث انخفاض أعراض **ADHD** والضعف المرتبط بها إلى دواء lisdexamfetamine.
- ضع في اعتبارك استخدام dexamfetamine للأطفال الذين تبلغ أعمارهم 5 سنوات فما فوق والشباب الذين تستجيب أعراض **ADHD** لديهم لدواء lisdexamfetamine ولكنهم لا يستطيعون تحمل العلاج طويل الأمد.

- قم بوصف atomoxetine و guanfacine للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 5 سنوات فما فوق والشباب إذا كانوا غير قادرين على تحمل Methylphenidate و lisdexamfetamine أو لم تستجب أعراضهم لتجارب علاجية منفصلة مدتها 6 أسابيع من Methylphenidate و lisdexamfetamine بعد النظر في الأشكال الدوائية الأخرى والجرعات الكافية.

- يجب أن تشمل المراقبة قياس الطول والوزن (مع الإدخال في مخططات النمو) وتسجيل ضغط الدم ومعدل ضربات القلب. ليست هناك حاجة لإجراء **ECG** قبل البدء بتناول المنشطات أو atomoxetine أو guanfacine، إلا إذا كان الشخص يعاني من أي مما يلي:
  - تاريخ سابق لأمراض القلب الخلقية أو جراحة القلب.
  - تاريخ الوفاة المفاجئة لدى قريب من الدرجة االأولى عمره أقل من 40 عاماً مما يشير لوجود مرض قلبي.
  - ضيق في التنفس عند بذل مجهود مقارنة مع أقرانه.
  - الإغماء عند بذل مجهود، أو نتيجة للخوف والضوضاء.
  - خفقان سريع ومنتظم يبدأ ويتوقف فجأةً.
  - ألم في الصدر يشير لمنشأ قلبي.
  - علامات قصور القلب.
  - سماع نفخة عند فحص القلب.
  - ضغط الدم الذي يصنف على أنَّه ضغط دم مرتفع عند البالغين.
  - حالة مرافقة يتم علاجها بدواء قد يشكل خطراً متزايداً على القلب.

ينبغي طلب مشورة أخصائي أمراض القلب في حال وجود أي من المرافقات السابقة.

- هناك بعض الأدلة التي تدعم فعالية **TCA**،[18،19] ولكن لا ينصح بها في الممارسة السريرية.
- **Bupropion**[21,20,8] يبدو أنه فعال وجيد التحمل. يبدو أن **Modafinil** عنده أيضاً تأثيراً مفيداً عند الأطفال ولكن ليس عند البالغين المصابين ب **ADHD**.[23,22,8] الأدلة الدامغة لاستخدام هذه الأدوية محدودة إلى حدٍ ما مقارنة بالعلاجات القياسية.[8]

- لا ينصح باستخدام **مضادات الذهان من الجيل الثاني**[24,25] في سياق **ADHD**.[24,25] هذه قد تقلل من فرط النشاط في **ASD**[26] ولكن لا ينبغي أن يوصف لهذا الغرض.
- الأمراض النفسية المرافقة شائعة لدى الأطفال المصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه. غالباً ما تكون المنشطات مفيدة بشكل عام، ولكن من غير المرجح أن تكون مناسبة للأطفال الذين يعانون من مرض ذهاني. ينبغي إدارة المشاكل المتعلقة بإساءة استخدام الدواء في حد ذاتها جنباً إلى جنب مع علاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه[27] ويجب اختيار العلاجات بعناية.
- تم استخدام مشاركات من المنشطات وAtomoxetine، ولكن هناك عدد قليل من التجارب ولا يوجد دليل واضح على تحسين الفعالية.[28]
- بمجرد وصف العلاج المنشط، فمن المناسب أن يتم توفير الوصفات الطبية المتكررة من خلال الممارسين العامين.[1]

اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه ADHD لدى البالغين

تشخيص اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه لأول مرة في حياة البالغين متداخل مع كل من **ICD-11** و**DSM-5**. تعتبر إرشادات **NICE** أن الخط الأول من العلاج هو الدواء، مع اتباع نفس المبادئ المتبعة في العلاج الدوائي لدى الأطفال (انظر الجدول 5.6).

- مايقرب من 65٪ من المرضى الذين يعانون من **ADHD** تستمر الأعراض بالتطور لديهم لتصبح تامة الظهور أو لا يحققون إلا سكون جزئي للأعراض.[29] من المناسب **مواصلة العلاج الذي بدأ في مرحلة الطفولة** في البالغين الذين تظل أعراضهم معيقة للحياة.
- لا ينبغي إجراء تشخيص اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه لأول مرة لدى شخص بالغ إلا بعد إجراء تقييم شامل. ويجب أن يتضمن ذلك، كلما أمكن، معلومات من أشخاص آخرين ومن البالغين الذين عرفوا المريض عندما كان طفلاً، يوصى بتحديد أعراض وضعف اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه باستخدام تقييم المقابلة التشخيصية المصادق عليها مثل المقابلة التشخيصية لـ **DSM-IV ADHD(DIVA)**[30]
- إن انتشار إساءة استخدام الدواء واضطراب الشخصية المعادية للمجتمع مرتفع لدى البالغين الذين لم يتم التعرف على اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه في مرحلة الطفولة.[31] يمكن أن يكون Methylphenidate فعالاً لديهم،[32] لكن يجب توخي الحذر في الوصف والمراقبة.
- بالنسبة للبالغين الذين يعانون من اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه واضطرابات إدمان المخدرات أو الكحول، يجب أن يكون هناك اتصال وثيق بين الأخصائي الذي يعالج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه وأخصائي الإدمان.
- Methylphenidate أو Lisdexamfetamine تعتبر خيارات الخط الأول للأدوية لدى البالغين.[1]
- Dexamfetamine يمكن استخدامه للبالغين الذين تستجيب أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه لديهم لـ Lisdexamfetamine ولكنهم لا يستطيعون تحمل المعالجة طويلة الأمد.
- بالنسبة لـ Atomoxetine، وينصح بمراقبة أعراض اختلال وظائف الكبد والتفكير في الانتحار.
- Atomoxetine وLisdexamfetamine وتركيبتان معدلتان من Methylphenidate (Ritalin XL، Medikinet XL) مرخصة للاستخدام لأول مرة في البالغين المصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه. تم ترخيص Concerta XL (تركيبة معدلة أخرى من Methylphenidate) لمواصلة العلاج عند البدء قبل سن 18 عاماً.

ملخص إرشادات NICE الخاصة بـ ADHD لدى البالغين[1]

- يجب أن يبدأ العلاج الدوائي فقط من قبل أخصائي وبعد إجراء تقييم شامل للصحة العقلية والجسدية والتأثيرات الاجتماعية.
- يجب أن يتم وصف المعالجة الدوائية لـ **ADHD** للبالغين إذا كانت أعراضه لا تزال تسبب ضعفاً كبيراً في مجال واحد على الأقل بعد تنفيذ التعديلات الخاصة بالبيئة ومراجعتها.
- يمكن النظر في الخيارات العلاجية غير الدوائية (العلاج الداعم، **CBT**، المراجعات المنتظمة) بناء على الرغبة أو صعوبات الالتزام أو الآثار الجانبية غير المحتملة. يمكن أيضاً اعتبار المشاركة بين الأدوية والخيارات غير الدوائية بمثابة استجابة جزئية للعلاج الدوائي.
- يوصى باستخدام Methylphenidate و lisdexamfetamine عند البالغين المصابين بـ **ADHD** كخط علاجي أول. ويمكن النظر في التبديل بينهما بعد تجربة مدتها 6 أسابيع بجرعة كافية مع استجابة دون المستوى الأمثل.
- يمكن استخدام dexamfetamine للبالغين الذين تستجيب أعراض ADHD عندهم لـ lisdexamfetamine ولكنهم لا يستطيعون تحمل العلاج طويل الأمد.
- يمكن تقديم atomoxetine للبالغين إذا:
  - لا يمكنهم تحمل lisdexamfetamine أو Methylphenidate.
  - لم تستجب أعراضهم لتجارب علاجية منفصلة مدتها 6 أسابيع على lisdexamfetamine و Methylphenidate بعد النظر في الأشكال الدوائية الأخرى المتاحة والجرعات الكافية.
- يجب أن تشمل المراقبة قياس الوزن وضغط الدم ومعدل ضربات القلب. ينبغي استشارة أخصائي أمراض القلب وإجراء تخطيط القلب كما في حالة الأطفال والمراهقين المذكورين أعلاه.

الجدول 5.6 وصف الأدوية لمرضى ADHD.

الدواء	بداية ومدة العمل	الجرعة	ملاحظات	المراقبة الموصى بها/ ملاحظات عامة
Methylphenidate فوري التحرر المنتجات التجارية: (ريتالين، ميديكينت، رانكويلين) ويتوفر منها مستحضرات من كافة الأشكال المعروفة[33-35]	البداية: 60 دقيقة المدة: 8-12 ساعة	في البداية، يتم معايرة 5-10 ملغ يومياً بزيادات أسبوعية قدرها 5-10 ملغ، بحد أقصى 2.1 ملغ/كغ/يوم مقسومة على جرعات. الجرعة القصوى المرخصة 60 ملغ يومياً (أو بعد مراجعة أخصائي تصل إلى 90 ملغ يومياً غير مرخصة)[1].	**Methylphenidate** هو عادة الخط العلاجي الأول في **ADHD**. عموماً جيد التحمل.[36]	لـ **Methylphenidate** ، **dexamfetamine** و **lisdexamfetamine** : ▪ ضغط الدم[17] ▪ النبض ▪ الطول ▪ الوزن مراقبة الأرق وتغيرات المزاج والشهية وتطور التشنجات اللاإرادية،[38] على الرغم من أن بعض الدراسات ترى أن التشنجات اللاإرادية لا ترتبط بالمنشطات النفسية[39] إلا أنها توقف في حال عدم ظهور استجابة خلال شهر واحد
Methylphenidate متوسط سرعة التحرر*			قد تكون جرعة بعد الظهيرة ضرورية عند بعض الأطفال لتحسين العلاج.	
Concerta XL[33,34,40-42] الإصدارات المصادق عليها والمكافئة لـ Concerta XL: Matoride XL, Xenidate XL,Xenidate XL, Delmosart modified release	البداية: 30 دقيقة – ساعتان المدة: 12 ساعة	في البداية 18 ملغ في الصباح، يتم معايرتها حتى الجرعة القصوى المرخصة البالغة 54 ملغ يومياً (أو بعد مراجعة أخصائي تصل حتى 108 ملغ يومياً بدون ترخيص) 18 ملغ= 15ملغmethylphenidate إطلاق فوري.	مزيج بين الشكل فوري التحرر (22% من الجرعة) ومتوسط سرعة التحرر (78% من الجرعة).	علاج مضبوط
Equasym XL[44,43]	البداية: 20-60 دقيقة المدة: 8 ساعات	الجرعة الأولية 10 ملغ في الصباح، ثم يتم معايرتها حتى الجرعة القصوى المرخصة وهي 60 ملغ يومياً.	مزيج بين الشكل فوري التحرر (30% من الجرعة) و متوسط سرعة التحرر (70% من الجرعة)، يمكن فتح الكبسولة ورشها.	
Medikinet XL	البداية: 20-60 دقيقة المدة: تصل حتى 8 ساعات	الجرعة كما هو الحال بالنسبة لـ Equasym XL .	مزيج بين الشكل فوري التحرر (50% من الجرعة) ومتوسط سرعة التحرر (50% من الجرعة)، يمكن فتح الكبسولة ورشها.[45]	

الجدول 5.6 *(تكملة)*

الدواء	بداية ومدة العمل	الجرعة	ملاحظات	المراقبة الموصى بها/ ملاحظات عامة
Ritalin XL(المراجع SPC، تقرير التقييم العام)	البداية: 60 دقيقة المدة: 8-12 ساعة	كما هو الحال بالنسبة لـ Equasym XL.	مزيج بين الشكل فوري التحرر (50% من الجرعة) ومتوسط التحرر (50% من الجرعة).	
Dexamfetamine فوري التحرر[36,46]	البداية: 20-60 دقيقة المدة: 3-6 ساعات	في البداية 2.5-10 ملغ يومياً، يتم معايرتها بزيادات أسبوعية قدرها 2.5-5 ملغ، لحد أقصى 20ملغ يومياً مقسمة على جرعات (أحياناً تصل إلى 40 ملغ في حالات الضرورة).	يعتبر أقل تحملاً من **Methylphenidate**[36].	
Lisdexamfetamine (Elvanse)[2-4]	البداية: 20-60 دقيقة المدة: +13 ساعة	في البداية 20 أو 30 ملغ في الصباح، ويتم معايرتها للجرعة القصوى المرخصة وهي 70 ملغ يومياً.	طليعة دوائية، يتحلل تدريجياً إلى **Dexamfetamine** يمكن فتح الكبسولات ورشها.[47] مرخص للبالغين	
Atomoxetine[48,49]	4-6 أسابيع تقريباً (Atomoxetine هو مثبط إعادة قبط النورأدرينالين)	عند التحول من المنشط، استمر في تناوله خلال الأسابيع الأربعة الأولى من العلاج. للأطفال < 70 كغ: في البداية 0.5ملغ/كغ/يوم لمدة 7 أيام، ثم نزيد حسب الاستجابة. جرعة الالتزام الموصى بها 1.2ملغ/كغ/يوم (في جرعات مفردة أو مجزئة) وما يصل إلى 1.8ملغ/كغ/يوم إذا لزم الأمر.[1] للأطفال > 70 كغ: في البداية 40ملغ يومياً لمدة 7 أيام، ثم نزيد الجرعة حسب الاستجابة. جرعة الالتزام الموصى بها هي 80 ملغ يومياً.	أقل فعالية من المنشطات (انظر النص الرئيسي لـ **ADHD**)[11,15] قد يكون مفيداً عند وجود مشكلة في استقلاب المنشطات.[50] مرخص للبالغين	ضغط الدم[51] النبض الطول الوزن مراقبة الأرق وتغيرات المزاج والشهية وتطور التشنجات اللاإرادية. مراقبة الشباب والبالغين المصابين بـ **ADHD** بحثاً عن العجز الجنسي (أي ضعف الانتصاب وضعف القذف) كآثار ضارة محتملة لـ **Atomoxetine**. هذا الدواء ليس خاضعاً للرقابة.

الجدول 5.6 *(تكملة)*

Guanfacine متوسط سرعة التحرر[8,52]	1-5 أسابيع تقريباً[53] (guanfacine) هو شاد مركزي لمستقبلات α_2 الأدرينرجية.	للأطفال بعمر 6-12 سنة (وزن الجسم ≥ 25 كغ) في البداية 1 ملغ مرة واحدة يومياً يتم تعديلها بخطوات مقدارها 1 ملغ كل أسبوع إذا لزم الأمر وإذا تم تحمله; جرعة الالتزام 0.05-0.12 ملغ/كغ مرة واحدة يومياً (الحد الأقصى لكل جرعة 4 ملغ) للأطفال بعمر 13-17 سنة (وزن الجسم 34-41.4 كغ) في البداية 1 ملغ مرة واحدة يومياً يتم تعديله بخطوات مقدارها 1 ملغ كل أسبوع إذا لزم الأمر وإذا تم تحمله; جرعة الالتزام 0.0.5-0.12 ملغ/كغ مرة واحدة يومياً (الحد الأقصى لكل جرعة 4 ملغ) للأطفال بعمر 13-17 سنة (وزن الجسم 41.5-49.4 كغ) في البداية 1 ملغ مرة واحدة يومياً يتم تعديله بخطوات مقدارها 1 ملغ كل أسبوع إذا لزم الأمر وإذا تم تحمله; جرعة الالتزام 0.0.5-0.12 ملغ/كغ مرة واحدة يومياً (الحد الأقصى لكل جرعة 5 ملغ) للأطفال بعمر 13-17 سنة (وزن الجسم 49.5-58.4 كغ) في البداية 1 ملغ مرة واحدة يومياً يتم تعديله بخطوات مقدارها 1 ملغ كل أسبوع إذا لزم الأمر وإذا تم تحمله; جرعة الالتزام 0.0.5-0.12 ملغ/كغ مرة واحدة يومياً (الحد الأقصى لكل جرعة 6 ملغ) للأطفال بعمر 13-17 سنة (وزن الجسم 58.5 كغ فما فوق) في البداية 1 ملغ مرة واحدة يومياً يتم تعديله بخطوات مقدارها 1 ملغ كل أسبوع إذا لزم الأمر وإذا تم تحمله; جرعة الالتزام 0.0.5-0.12 ملغ/كغ مرة واحدة يومياً (الحد الأقصى لكل جرعة 7 ملغ)	ينبغي تفسير بيانات الفعالية والتحمل بحذر[8]	مراقبة مماثلة للأدوية الأخرى لعلاج **ADHD**

* للحصول على تفاصيل الاستعدادات الأخرى المتاحة خارج المملكة المتحدة، انظر Cortese et al. (2017).[54]

مراجع

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline [NG87] 2018 (Last updated September 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/NG87.
2. Biederman J, et al. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007; **62**:970–976.
3. Coghill D, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; **23**:1208–1218.
4. Findling RL, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; **50**:395–405.
5. Heal DJ, et al. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 2013; **27**:479–496.
6. Coghill DR, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: a phase IV, 2-year, open-label study in Europe. *CNS Drugs* 2017; **31**:625–638.
7. Joseph A, et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; **26**:875–897.
8. Cortese S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; **5**:727–738.
9. Findling RL, et al. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2008; **13**:614–620.
10. Michelson D, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:1896–1901.
11. Kratochvil CJ, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; **41**:776–784.
12. Weiss M, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; **44**:647–655.
13. Kratochvil CJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD. *Pediatrics* 2011; **127**:e862–e868.
14. Catala-Lopez F, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017; **12**:e0180355.
15. Liu Q, et al. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: meta-analysis based on head-to-head trials. *J Clin Exp Neuropsychol* 2017; **39**:854–865.
16. Connor DF, et al. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; **38**:1551–1559.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder in children and young people: guanfacine prolonged-release. Evidence summary [ESNM70] 2016; https://www.nice.org.uk/advice/esnm70/chapter/Key-points-from-the-evidence.
18. Hazell P. Tricyclic antidepressants in children: is there a rationale for use? *CNS Drugs* 1996; **5**:233–239.
19. Otasowie J, et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:Cd006997.
20. Gorman DA, et al. Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, or conduct disorder. *Can J Psychiatry* 2015; **60**:62–76.
21. Ng QX. A systematic review of the use of bupropion for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; **27**:112–116.
22. Biederman J, et al. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**:727–735.
23. Wang SM, et al. Modafinil for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2017; **84**:292–300.
24. Einarson TR, et al. *Novel antipsychotics for patients with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2001: Technology Report No 17.
25. Pringsheim T, et al. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 2: antipsychotics and traditional mood stabilizers. *Can J Psychiatry* 2015; **60**:52–61.
26. Ji N, et al. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Current Opinion Psychiatry* 2015; **28**:91–101.
27. Humphreys KL, et al. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013; **70**:740–749.
28. Treuer T, et al. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; **23**:179–193.
29. Thapar A, et al. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2016; **387**:1240–1250.
30. DIVA Foundation. DIVA-5: diagnostic interview for ADHD in adults (DIVA) 2019; https://www.divacenter.eu/DIVA.aspx?id=461.
31. Cosgrove PVF. Attention deficit hyperactivity disorder. *Primary Care Psychiatry* 1997; **3**:101–114.
32. Spencer T, et al. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; **52**:434–443.
33. Wolraich ML, et al. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs* 2004; **18**:243–250

34. NF Online. British National Formulary 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current.
35. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics. Concerta XL 18 mg 27 mg 36 mg and 54 mg prolonged-release tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/6872/smpc.
36. Efron D, et al. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind,crossover trial. *Pediatrics* 1997; **100**:662–666.
37. Hennissen L, et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematicreview and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 2017; **31**:199–215.
38. Gadow KD, et al. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; **52**:444–455.
39. Cohen SC, et al. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *J Am Acad ChildAdolesc Psychiatry* 2015; **54**:728–736.
40. Hoare P, et al. 12-month efficacy and safety of OROS MPH in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder switchedfrom MPH. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; **14**:305–309.
41. Remschmidt H, et al. Symptom control in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder on switching from immedi-ate-release MPH to OROS MPH results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; **14**:297–304.
42. Wolraich ML, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity dis-order. *Pediatrics* 2001; **108**:883–892.
43. Findling RL, et al. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily ritalin and once-daily equasym XL with placebo in children with atten- tion deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; **15**:450–459.
44. Anderson VR, et al. Spotlight on methylphenidate controlled-delivery capsules (equasym XL™) in the treatment of children and adolescentswith attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2007; **21**:173–175.
45. Flynn Pharma Ltd. Summary of Product Characteristics. Medikinet XL 5 mg 10 mg 20 mg 30 mg 40 mg 50 mg 60 mg modified releasecapsules 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/313/smpc.
46. Cyr M, et al. Current drug therapy recommendations for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 1998; **56**:215–223.
47. Shire Pharmaceuticals Limited. Summary of Product Characteristics. Elvanse 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg & 70 mg capsules, hard(lisdexamfetamine) 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27442.
48. Kelsey DK, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment ofevening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; **114**:e1-e8.
49. Wernicke JF, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 2003; **26**:729–740.
50. Heil SH, et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users.*Drug Alcohol Depend* 2002; **67**:149–156.
51. Reed VA, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a com-prehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs* 2016; **30**:603–628.
52. Childress A, et al. Evaluation of the current data on guanfacine extended release for the treatment of ADHD in children and adolescents.*Expert Opin Pharmacother* 2020; **21**:417–426.
53. Takeda UK ltd. Guanfacine modified-release. Personal Communication, 2020.
54. Cortese S, et al. New formulations of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: pharmacokinetics, effi-cacy, and tolerability. *CNS Drugs* 2017; **31**:149–160.

اضطراب طيف التوحد ASD

اضطراب طيف التوحد هو حالة معقدة تتميز بالعجز الأساسي في قدرات التواصل الاجتماعي والسلوك (الصور النمطية و/أو أنماط الاهتمامات المقيدة وغير العادية) بالإضافة إلى الصعوبات الحسية. تم العثور على اضطرابات طيف التوحد (التوحد ومتلازمة أسبرجر و**PDD-NOS**) في الإصدار العاشر من التصنيف الدولي للأمراض ضمن اضطرابات النمو الشاملة (**PDD**) ويحدد الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية (**DSM- V**) طيف التوحد في فئة واحدة.

يشكل عدم تجانس اضطراب طيف التوحد تحديات في التقييم والعلاج. تنتشر حالات الصحة العقلية المتزامنة بشكل كبير في اضطراب طيف التوحد[1] حيث يعاني 69-79% من الأفراد من واحدة على الأقل في حياتهم.[2,3] وتشمل هذه اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (**ADHD**)، والاضطرابات السلوكية التخريبية، والقلق، والوسواس القهري، واضطرابات المزاج. وتشمل المشاكل الأخرى المرتبطة به الإعاقة الذهنية والصرع واضطراب النوم وإيذاء النفس والتهيج والعدوان تجاه الآخرين. تؤدي الاضطرابات المتزايدة العصبية والطبية والنفسية المرتبطة بها إلى تعقيد ملف الأعراض وتؤثر على النتيجة الإجمالية.ولذلك، يعد تقييم الحالات المتزامنة و/أو السلوكيات المسببة للمشاكل ومعالجتها على النحو الأمثل أمراً ضرورياً.

لا توجد حالياً علاجات دوائية معتمدة أو مرخصة تخفف من أعراض اضطراب طيف التوحد الأساسية.[4,5] ومع ذلك، فإن استهداف السلوكيات الإشكالية والحالات النفسية المرضية بالتداخلات الدوائية يعد ممارسة شائعة. تُستخدم العلاجات الدوائية بشكل شائع في الأفراد الذين يعانون من اضطراب طيف التوحد كمساعد للتدخلات النفسية. الأدلة حتى الآن[4,6] يظهر فعالية معقولة لـ risperidone، وaripiprazole للتهيج والعدوان، ومدعوماً باستخدام Methylphenidate، وAtomoxetine والجوانفاسين لعلاج **ADHD**، و melatonin لمشاكل النوم ولكنه يظهر فعالية محدودة لمثبطات SSIRs للقلق والاكتئاب والسلوكيات المتكررة. الأدلة على مضادات الصرع لا تزال غير مؤكدة. هناك دور محتمل لمنبهات ألفا2 ،ومنبهات الكولين، وglutamatergic، منبهات مستقبلات (**GABA**) وoxytocin ولكن هذه تتطلب مزيداً من البحث.[4,6]

من المرجح أن يتعرض الأفراد المصابون باضطراب طيف التوحد لآثار جانبية أكثر خطورة من الأفراد الذين ينمون بشكل طبيعي.[4-6] ولذلك، فإن تحقيق جرعة فعالة مع الحد الأدنى من الآثار الضارة يمكن أن يكون مهمة صعبة. يجب أن يبدأ العلاج بجرعات صغيرة، ثم يتم زيادتها تقريباً كل خمس فترات نصف عمر للدواء، وقد يستغرق الأمر من 4 إلى 6 أسابيع من المعايرة لتحديد الجرعة العلاجية لكل حالة على‌حدة.[7] باستثناء أي حالات طبية، يجب أن يكون وجود الألم أو أي إزعاج جسدي آخر مثل الارتجاع المعدي المريئي أولوية قبل إدارة السلوك المشكل باستخدام الأدوية ذات التأثير النفسي.

يجب أن يكون الفحص البدني‌الشامل جزءاً من الممارسة القياسية.

ينبغي مراقبة الفعالية والآثار الضارة المرتبطة بالعلاج الدوائي لدى الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد بشكل منهجي، في ضوء ضعف التواصل لديهم وزيادة الميل لمزيد من الآثار الضارة. تعد مقاييس تصنيف السلوك الموحدة وقوائم مراجعة التأثيرات الضارة أداة أساسية في مراقبة التقدم.[8]

العلاج الدوائي لأعراض التوحد الأساسية

لم تثبت الأدلة المستمدة من التجارب السريرية حتى الآن فعالية واضحة لأي من الأدوية النفسية في العلاج الروتيني للأعراض الأساسية لاضطراب طيف التوحد.[4,6]

السلوكيات والاهتمامات المتكررة المقيدة (RRBI)

تعتبر **RRBIs** مزعجة ومعطلة للأداء وبالتالي فهي هدف علاجي مهم لتحسين النتائج الإجمالية في اضطراب طيف التوحد.[9] يجب استخدام العلاجات السلوكية كخط أول. عندما تكون **RRBIs** شديدة ولها تأثير كبير على الأداء و/أو تشكل مخاطر على الآخرين أو النفس، فيمكن التفكير في العلاج الدوائي. لم تجد مراجعة كوكرين (تم تحديثها آخر مرة في عام 2013) "لا يوجد دليل على تأثير **SSRIs** على تقليل **RRBIs** لدى الأطفال والابتعاد عن التفكير بإيذاء النفس" على الرغم من وجود بيانات تدعم استخدامها لدى البالغين.[10] تشير الأبحاث التي أجريت على risperidone إلى أنه فعال في تقليل **RRBIs** لدى الأطفال الذين لديهم مستويات عالية من التهيج أو العدوان.[11] مما يجعلنا نشك في أي فعالية ملاحظة للسلوكيات المتكررة. كما تم الإبلاغ عن انخفاضات في السلوكيات النمطية-[12-15] وإن كان ذلك في الدراسات ذات القيود المنهجية.[6] أظهرت دراسة التحليل الجمعي لعام 2020 للدراسات التي أجريت على مجموعة واسعة من العوامل الدوائية المتاحة حالياً أدلة تدعم الأدوية المضادة للذهان فقط[16]. في حين لم يجد التحليل الجمعي الأخير لتسع دراسات أي دليل على وجود أي عامل دوائي يقلل **RRBIs**.[17] بشكل عام، وبالنظر إلى التأثيرات الضارة للأدوية الحاصرة لمستقبلات الدوبامين، فإن التوجيهات المتفق عليها مؤخراً من الجمعية البريطانية لعلم الأدوية النفسية[6] يحذر من استخدامها الروتيني لعلاج **RRBIs**. إذا تم استخدامها، فيجب وصفها بجرعات صغيرة وكجزء من خطة علاج شاملة مدروسة بعناية ومحددة زمنياً ومراقبتها.

ضعف التواصل الاجتماعي

في الوقت الحالي، لم يثبت أي دواء بشكل ثابت أنه يحسن المشاكل الاجتماعية والتواصلية الأساسية في اضطراب طيف التوحد.[7] risperidone قد يكون له تأثير ثانوي من خلال تحسين التهيج.[18] أشار تحليل البيانات من تجربتين متعددتي المراكز إلى أن risperidone كان فعالاً في علاج الإعاقة الاجتماعية لدى الأطفال المصابين بالتوحد.[19] تعد أدوية منبهات مستقبلات الغلوتاماز وoxytocin هي أكثر الأدوية الواعدة حالياً.[20] ومع ذلك، أشارت دراسة التحليل الجمعي الأخيرة لـ 12 دراسة RCT ذات شواهد إلى أن oxytocin لم يكن له تأثير كبير على التواصل الاجتماعي على الرغم من أن RCT ذات الشواهد الفردية قد أبلغت عن تحسينات من .oxytocin[21] هناك حاجة لدراسات أكبر مع منهجية أفضل.[22] ,Sulforaphane[23] عامل نمو الأنسولين(IGF-1) [24]في انتظار المزيد من العمل لإثبات فعاليتها في تعديل الأعراض الأساسية لاضطراب طيف التوحد، كما هو الحال أيضاً عوامل منبهات مستقبلات الجلوتاماز.[25] Acetylcysteine[26] ربما ليست فعالة.
هناك أدلة متزايدة، وإن كانت غير مؤكدة، على التدخلات الغذائية التي تقلل من أعراض اضطراب طيف التوحد الأساسية.[27,28] إن استهداف الجراثيم المعوية، بما في ذلك العلاج بـ probiotic وزرع الكائنات الحية الدقيقة البرازية كعلاجات جديدة ومحتملة لحالات اضطراب طيف التوحد، قد أثار أيضاً اهتماماً كبيراً مؤخراً.[29] ومع ذلك، هناك القليل من الأدلة التي تدعم استخدام المكملات الغذائية أو العلاجات الغذائية للأطفال الذين يعانون من اضطراب طيف التوحد[27] أو في الواقع أي علاقة بين تناول طعام الأم والنظام الغذائي للطفل وتطور اضطراب طيف التوحد/ شدة الأعراض.[28]

المعالجة الدوائيّة للأمراض والمشاكل الأدائيّة المرافقة ل ASD.

عدم الانتباه, فرط النشاط والاندفاع في ASD (أعراض $ADHD$)

الأشخاص المصابون ب ASD يملكون معدلاً عالياً منعدم الانتباه, فر النشاط والاندفاع وفي حوالي ثلث المرضى تكون هذه الأعراض موجهة لتشخيص $ADHD$[1,30].

إنّ أكبر دراسة محكمة حتى الآن كانت باستخدام $methylphenidate$ وتم إجراءها من قبل وحدات البحث المتخصصة بعلم الدوائيات النفسي في طب الأطفال ($RUPP$) شبكة التوحّد [31,32]. وفي دراسة سابقة مستقبليّة و رجعيّة على الأطفال المصابين ب ASD أبلغ سانتوس وزملائه[33]. عن الفوائد الإيجابيّة للمعالجة باستخدام methylphenidate. بشكل عام، ينتج methylphenidate استجابات متغيّرة بشدّة عند الأطفال المصابين ب ASD والعرضين باعراض $ADHD$، تتراوح من التحسّن الملحوظ والقليل من الأعراض الجانبيّة إلى الاستجابة الضعيفة مع أو بدون أعراض جانبيّة غير مرغوبة. في تجربة كبيرة مزدوجة التعمية وباستخدام دواء وهمي($placebo$) للدواء methylphenidate عند الأطفال ذوي الإعاقة الذهنيّة و المصابين ب $ADHD$ اتّضح أنّه بالجرعة الأمثل لmethylphenidate كان الدواء فعالاً عند البعض [34]. الأعراض الجانبيّة رُصدت بشكل أكبر من حالة لو كان الطفل مصاب ب $ADHD$ لوحده[35,37]. مع ذلك، عندما تكون أعراض $ADHD$ شديدة و/أو معيقة، فإنّه من المنطقي أن نجري تجربة المعالجة بmethylphenidate. يُنصح أن يتمّ تحذير الوالدين من الإمكانية القليلة للاستجابة والأعراض الجانبيّة المحتملة وأن نبدأ بجرعة بدئيّة صغيرة ($0.125\ mg/kg$ ثلاث مرّات يوميّاً، اعتماداً على التحضير) ونزيدها بزيادات صغيرة. العلاج ينبغي أن يوقف مباشرةً إذا تدهورت تصرّفات الطفل أو حدثت أعراض جانبيّة لم تؤخذ بالحسبان. أكّدت مراجعة منهجيّة حديثة بأنّه على الرغم من أنّه فعّال، فإنّ فعاليّة methylphenidate لعلاج $ADHD$ في مرضى ASD أقلّ فيما لو كان $ADHD$ لوحده وأنّه أعراض جانبيّة أكثر (نقص شهيّة، صعوبة في النوم، انزعاج بطنيّ، عزلة اجتماعيّة، تهيّج و وهجمات عاطفيّة) ينبغي أن تُتوقّع في ASD.

لا يوجد بيانات معلنة حول فعاليّة amfetamines عند الأطفال المصابين ب ASD على الرغم من استخدامها لعلاج $ADHD$ في هؤلاء المرضى وكذلك عند الأطفال البالغين بشكل طبيعيّ. اتّضح أنّ ($Lisdexamfetamine$) (وهو طليعة دوائيّة يحتوي على $d-amphetamine$ مرتبط بالحمض الأمينيّ لايزين) له فعاليّة وقابليّة للتحمّل في علاج $ADHD$ عند الأطفال والشباب [38]. لكن دون معلومات دقيقة حول المرضى المصابين ب ASD.

Atomoxetine هو مثبط عود التقاط نورأدرياليني مرخّص لعلاج $ADHD$ وبفعاليّة مماثلة ل methylphenidate [6]. دليل تمهيديّ من دراسة مفتوحة صغيرة و تجارب مزدوجة التعمية عشوائيّة عدّة والتي ربما أن تكون مفيدة في الأطفال المصابين ب ASD، وأكثر أعراضهم الجانبيّة هي الغثيان، التعب وصعوبة النوم و أُلحقت بتجارب أكبر والتي أكّدت أنّ Atomoxetine (لوحده أو بمشاركة تدريب الأبوين) يخفض أعراض $ADHD$ بشكل ملحوظ [41]. وفي الأسبوع 24 من الدراسة ذاتها، اتّضح أنّ Atomoxetine بمشاركة تدريب الأبوين تفوّق في خفض أعراض $ADHD$ على استخدام Atomoxetine لوحده.

لا يوجد دليل على أنّه يمكن استخدام مضاهيات $\alpha 2$ (clonidine و guanfacine) كعلاج بديل. أظهرت دراسة مطوّلة حديثة من نوع RCT متعددة المواقع على دواء guanfacine مقارنة بالدواء الوهمي عند الأطفال المصابين ب ASD (بمتوسط أعمار 8.5 سنة) وعلى فترة امتدت ثمانية أسابيع بأنّه آمن وفعّال استخدامه لضبط فرط االنشاط عند هذه المجموعة[43]. لم يتمّ الإبلاغ عن أعراض جانبيّة مقلقة عدا النعاس، التعب، ونقص الشهيّة.

هناك تقارير من دراسات محكمة تدعم استخدام risperidone أو aripiprazpol لأعراض *ADHD*. مع ذلك فإنّ تلك النتائج لم تكن المخرجات الرئيسيّة لهذه الدراسات لذلك تحتاج استقصاءات أكثر.

التهيّج (العدوانيّة، سلوكيّات أذيّة النفس، سلوكيّات تدميريّة شديدة)

العدوانيّة تجاه الآخرين أو الذات، والتي يُشار إليها عادة بالتهيّج، هي من المشاكل الشائعة في *ASD*. وعلى الرغم من أنّ المقاربات السلوكيّة والبيئيّة ينبغي أن تكون خط العلاج الأوّل، إلّا أنّ السلوكيّات الخطيرة الشديدة تدفع إلى استخدام العلاج الدوائي[44]. مدة العلاج التي يُنصح بها من الصعب استخلاصها من الدلائل المعلنة لكنّه اتّضح أنّ العلاج يكون مفيداً لمدّة 12 – 6 شهراً. ينبغي أن تُبذل جهوداً لإنقاص أو ربّما حتّى إيقاف هكذا علاجات بعد نهاية هذه المدّة.

الجيل الثاني من الأدوية المضادّة للذهان هي الخط الدوائيّ الأوّل لمعالجة الأطفال والمراهقين المصابين ب *ASD* والمترافقة مع التهيّج[48–45]. أظهر كل من risperidone و aripiprazpol بشكل يُعتمد عليه بأنّهما يساعدان ضدّ التهيّج والسلوكيّات التدميريّة الشديدة المرافقة[5]. في *ASD* وتمّت الموافقة عليها لهذا الاستخدام من قبل *US FDA*. في دراسة من نوع *meta analysis* باستخدام بيانات من 46 دراسة من نوع *RCT* تقارن فعاليّة risperidone، aripiprazpol و مكوّنات أخرى مع الدواء الوهميّ، كانا risperidone و aripiprazpol الأكثر فعاليّة، مع تأثيرات معتدلة إلى كبيرة. دراسة أخرى من نوع *meta analysis* على الاستخدام قصير المدى (ثمانية أسابيع) لaripiprazpol في علاج التهيّج في *ASD* عند الأطفال بأعمار 17 – 6 سنة[53]. أظهرت النتائج ذاتها عند مقارنتها مع الدواء الوهميّ. أحدث دراسة ل *Cochrane review*[54] لاو هي تحديث لسابقتها[55]. توصّلت إلى أنّ aripiprazpol ربّما يكون مفيد في ضبط التهيّج، فرط النشاط، و السلوكيّات المتكرّرة عند الأطفال المصابين ب *ASD*. الجرعة المعتادة التي يُنصح بها سريريّاً للدواء aripiprazpol للاستقرار هي 15 *mg* – 5 يوميّاً[45]. والجرعة البدئيّة هي 2 *mg* يوميّاً. جرعة risperidone أكثر تعقيداً؛ الجرعات التي تنصح بها *FDA* موضّحة في الجدول 5.3.

على الرغم من الفعاليّة الواعدة إلّا أنّ أعراضاً جانبيّةً مثل زيادة الوزن وتغيّرات استقلابيّة، زيادة شهيّة ونعاس (حتّى باستخدام aripiprazpol) قد تكون مشكلة[59–56,15]. دراسة طويلة المدى، بالتبديل للدواء الوهميّ وجدت أنّ معدّلات النكس لم تختلف بين الذين استمرّوا على aripiprazpol والذين تحوّلوا بشكل عشوائيّ للدواء الوهميّ، اقترحت إعادة تقييم استخدام aripiprazpol بعد مدّة طويلة من استمرار الأعراض التهيّجيّة[54]. يوجد دراسة وحيدة فقط تقارن بشكل مباشر تظهر تحمّل وفعاليّة مماثلة لrisperidone و aripiprazpol. risperidone يسبّب عادة فرط برولاكتين والذي على الرغم من أنّه ربّما يكون غير عرضيّ، إلّا أنّه قد يكون له أعراض بعيدة المدى ممّا يلحّ على ضرورة المراقبة الحثيثة في حين أنّ aripiprazpol لا يتطلّب ذلك ممّا يجعله الخيار الأفضل. aripiprazpol على الجانب الآخر ليس فعّالاً من أجل تصرّفات أذيّة الذات[6]. فعاليّة أدوية *SGA* الأخرى، مثل olanzapine، quetiapine، ziprasidone و clozapine، لم تُختبر بدراسات كبيرة من النوع *RCT*. في حين أنّ دراسات محكمة تدعم استخدام مثبتات المزاج مثل sodium valproate lithium في علاج العدوانيّة المستمرّة في الأطفال وهي ليست فعّالة كما أدوية *SGA* في علاج التهيّج في مرضى *ASD*.[65] بيانات محدودة تدعم الدمج بين risperidone و topiramate ضد استخدام risperidone لوحده[66]. دراسات *RCT* أخرى تبرّر استخدام منبّهات *BDNF* مثل loxapine و amitriptyline.

استخدام risperidone عند الأطفال والبالغين

يُوصف risperidone لعلاج التهيّج المرافق للأمراض التوحّديّة عند الأطفال (بأعمار 5 فما فوق) والبالغين في UK/EU والولايات المتّحدة جرعة الrisperidone ينبغي أن تُوصف اعتماداً على استجابة الفرد.

صندوق 5.3: دليل FDA لجرعات risperidone عند الأطفال والبالغين[68].

جرعات risperidone في المرضى الأطفال المصابين بأمراض توحّديّة (إجمالي $(mg/day$)

Weight categories	Days 1-3	Days 4-18	Increments if dose increases are needed	Dose range
<20kg*	0.25mg	0.5mg	+0.25mg at ≥2 week intervals	0.5mg–3mg**
≥20kg	0.5mg	1.0mg	+0.5mg at ≥2 week intervals	1.0mg–3mg***

* ينبغي الانتباه إلى الأطفال بوزن أقل من $15\ kg$- عدم وجود بيانات للجرعة.

** قمّة التأثير العلاجيّ عند $1\ mg/day$.

*** أولئك بأوزان أكثر من 45 كغ قد يتطلبون جرعات أكبر- قمّة التأثير العلاجيّ عند 3 ملغ.

اعتبارات عامّة

- يمكن وصف risperidone مرّة أومرّتين يوميّاً
- المرضى المعانين من النعاس قد يستفيدون من أخذ الجرعة اليوميّة كاملة عند النوم.
- حالما بلغنا الاستجابة السريريّة الكافية، ينبغي أن نأخذ بعين الاعتبار تخفيض الجرعة تدريجيّاً لنحقّق التوازن الأمثل بين الفعاليّة والأمان.
- لا يوجد دليل كافٍ من الدراسات المحكمة يوجّه إلى مدة العلاج المنبغية.

أعراض جانبيّة

زيادة وزن، نعاس وارتفاع غلوكوز يتطلّب المراقبة، ومراقبة الأمان طويلة المدى للrisperidone عند الأطفال والبالغين المصابين ب ASD ينبغي أن تُحدّد.

استخدام benzodiazepines لضبط التهيّج والعدوانيّة عند مرضى ASD لا يُوصى به. مع ذلك، قد يكون من الضروريّ ضبط العدوانيّة الحادّة باستخدام benzodiazepines. احتماليّة عدم تثبيط السلوكيّات والتي قد تسيئ العدوانيّة يجب أن تبقى في الذهن. التوجيهات الحديثة من BAP لا توصّي باستخدام minocycline،arbaclofen، أو amantadine للتهيّج قبل توفّر أدلّة أفضل من دراسات عشوائيّة محكمة مزدوجة التعمية[6].

اضطرابات النوم

الأطفال المصابين ب ASD لديهم مشاكل واضحة متعلّقة بالنوم ويكون أرق بداية النوم وأرق استقرار النوم وعدم انتظام دورة النوم والصحو هي المشاكل التقليديّة التي نواجهها. من المهمّ أن نفهم الآليّة الإمراضيّة لمشاكل النوم قبل أن نشرع بالعلاج. إن وجود خلل في نظام الميلاتونين قد جذب الانتباه.

قد اتّضح في 17 دراسة أنّ الميلاتونين يكون فعّالاً عند الأطفال المصابين ب **ASD**. أظهرت دراسة من نوع **Meta-Analysis** لخمس دراسات الفعاليّة الجيّدة مع جرعات تتراوح من **1mg** حتى **10mg** وبفترة معالجة تتراوح من 14 يوم لأكثر من 4 سنوات. الميلاتونين عادة ما يكون جيّد جدّاً من ناحية التحمّل. بيّنت دراسة من نوع **RCT** أنّه بينما يحسّن الميلاتونين بداية النوم إلّا أنّ سلوكيّات الطفل خلال اليوم لم تتحسّن.

هناك أيضاً دليل على أنّ استخدام الميلاتونين مع CBT يتفوّق على استخدام الميلاتونين لوحده أو CBT مع الدواء الوهميّ في تخفيف أعراض الأرق.

قد يفيد استخدام risperidone في صعوبات النوم عند أولئك الذين يعانون من تهيّج شديد. قد تكون مضادّات الاكتئاب مفيدة عن الطفل المكتئب أو القلِق. الأرق بسبب فرط الإثارة قد يستجيب على clonidine أو clonazipam.

القلق، OCD والاكتئاب

مازال مُنتظراً أن تبدي أدوية SSRI فعالية نوعيّة في مرضى ASD. بيانات أوّليّة حديثة من تجربة سريريّة عشوائيّة عمياء أظهرت تأثيرات مفيدة لfluoxetine في تقليل أعراض OCD عند الأطفال المصابين ب ASD، على الرغم من أنّ عوامل رئيسيّة أظهرت خلاصات أكيدة. في دراسة حديثة من نوع Systematic-review، على الرغم من أنّه أُبلغ عن risperidone من عدة دراسات بأنّه يقلّل أعراض OCD والقلق عند الشباب المصابين ب ASD، إلّا أنّ الاختيارات الأوّليّة للمشاركين للمستويات العالية للتهيّج لم تسمح بخلاصات أكيدة حول التأثيرات النوعيّة لrisperidone عند مرضى OCD والقلق.

توصّلت الدراسة إجمالاً إلى أنّه يوجد القليل من الأدلّة لعلاج أعراض OCD والقلق باستخدام risperidone، clomipramine أو أيّ SSRI. الدليل الحديث ل BAP يوجّه بحذر لاتّباع التوجيهات الحالية ل BAP لعلاج القلق و OCD. هناك بيانات على فعاليّة buspirone لعلاج القلق في مرضى ASD وفعاليّة propranolol في الآثار الإدراكيّة الإيجابيّة في مرضى ASD. مع ذلك فإنّه يُطلب تقييمات أكثر. توجيهات حول جرعة fluoxetine موجود في الجدول 5.4.

fluoxetine عند الأطفال والبالغين

عند استخدام fluoxetine لعلاج السلوكيّات المتكرّرة في مرضى ASD فإنّ الجرعات المطلوبة تكون أقلّ بكثير من الجرعات المستخدمة في علاج الاكتئاب. يُنصح باستخدام محضّر سائل ونبدأ بأقلّ جرعة ممكنة، ونراقب الأعراض الجانبيّة. الخطّة المناسبة موضّحة بالجدول 5.4.

جدول **5.4** استخدام **fluoxetine** في الأطفال والبالغين
fluoxetine سائل:(هيروكلورايد) **20mg/5ml**. **2.5 mg/day** لأسبوع؛ لاحظ أنّ **2.5 mg=0.625ml** وهو صعب قياسه. يُتابع بمعايرة مرنة تبعاً للوزن، التحمّل والأعراض الجانبيّة حتى جرعة قصوى تصل ل 0,8 mg/kg/day. قد تُقلّل الجرعة إذا سبّبت الأعراض الجانبيّة مشكل. الأعراض الجانبيّة ▪ راقب من أجل التصرفات الانتحاريّة، أذيّة الذات والعدوانيّة خصوصاً في بداية العلاج. ▪ نقص الصوديوم ممكن أيضاً- انظر في القسم الثالث

المراجع

1. Lai MC, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; **6**:819–829.
2. Lever AG, et al. Psychiatric co-occurring symptoms and disorders in young, middle-aged, and older adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016; **46**:1916–1930.
3. Buck TR, et al. Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2014; **44**:3063–3071.
4. Goel R, et al. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry (Abingdon, England)* 2018; **30**:78–95.
5. Accordino RE, et al. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2016; **17**:937–952.
6. Howes OD, et al. Autism spectrum disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2018; **32**:3–29.
7. Santosh P. Medication in autism spectrum disorder. *Cut Edge Psychiatry Pract* 2014; **1**:143–155.
8. Greenhill LL. Assessment of safety in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; **42**:625–626.
9. Leekam SR, et al. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: a review of research in the last decade. *Psychol Bull* 2011; **137**:562–593.
10. Williams K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **8**:CD004677.
11. McDougle CJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; **57**:794–801.
12. McDougle CJ, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 2005; **162**:1142–1148.
13. McCracken JT, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; **347**:314–321.
14. Arnold LE, et al. Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; **42**:1443–1450.
15. Dinnissen M, et al. Clinical and pharmacokinetic evaluation of risperidone for the management of autism spectrum disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; **11**:111–124.
16. Zhou MS, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020:Epub ahead of print.
17. Yu Y, et al. Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2020; **20**:121.
18. Canitano R, et al. Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; **4**:723–730.
19. Scahill L, et al. Brief report: social disability in autism spectrum disorder: results from Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network trials. *J Autism Dev Disord* 2013; **43**:739–746.
20. Posey DJ, et al. Developing drugs for core social and communication impairment in autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; **17**:787–801.
21. Ooi YP, et al. Oxytocin and autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 2017; **50**:5–13.
22. Alvares GA, et al. Beyond the hype and hope: critical considerations for intranasal oxytocin research in autism spectrum disorder. *Autism Res Off Int Soc Autism Res* 2017; **10**:25–41.
23. Singh K, et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; **111**:15550–15555.
24. Riikonen R. Treatment of autistic spectrum disorder with insulin-like growth factors. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; **20**:816–823.
25. Fung LK, et al. Developing medications targeting glutamatergic dysfunction in autism: progress to date. *CNS Drugs* 2015; **29**:453–463.
26. Dean OM, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; **51**:241–249.
27. Sathe N, et al. Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics* 2017; **139**:e20170346.
28. Peretti S, et al. Diet: the keystone of autism spectrum disorder? *Nutr Neurosci* 2019; **22**:825–839.
29. Yang Y, et al. Targeting gut microbiome: a novel and potential therapy for autism. *Life Sci* 2018; **194**:111–119.
30. Lee YJ, et al. Advanced pharmacotherapy evidenced by pathogenesis of autism spectrum disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean College Neuropsychopharmacol* 2014; **12**:19–30.
31. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**:1266–1274.
32. Posey DJ, et al. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry* 2007; **61**:538–544.
33. Santosh PJ, et al. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev* 2006; **32**:575–583.
34. Simonoff E, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; **54**:527–535.
35. Sung M, et al. What's in the pipeline? Drugs in development for autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; **10**:371–381.

36. Siegel M, et al. Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. *J Autism Dev Disord* 2012; **42**:1592–1605.
37. Williamson ED, et al. Psychotropic medications in autism: practical considerations for parents. *J Autism Dev Disord* 2012; **42**:1249–1255.
38. Coghill D, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; **23**:1208–1218.
39. Arnold LE, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; **45**:1196–1205.
40. Harfterkamp M, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; **51**:733–741.
41. Handen BL, et al. Atomoxetine, parent training, and their combination in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; **54**:905–915.
42. Smith T, et al. Atomoxetine and parent training for children with autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week extension study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; **55**:868–876.e862.
43. Scahill L, et al. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 2015; **172**:1197–1206.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. Clinical Guidance 170 [CG170] 2013 (Reviewed September 2016); https://www.nice.org.uk/Guidance/CG170.
45. Kaplan G, et al. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am* 2012; **59**:175–187, xii.
46. McDougle CJ, et al. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; **69** Suppl 4:15–20.
47. Parikh MS, et al. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; **18**:157–178.
48. DeVane CL, et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: results from the randomized BAART clinical trial. *Pharmacotherapy* 2019; **39**:626–635.
49. Jesner OS, et al. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005040.
50. Scahill L, et al. Risperidone approved for the treatment of serious behavioral problems in children with autism. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2007; **20**:188–190.
51. Curran MP. Aripiprazole: in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2011; **13**:197–204.
52. Fung LK, et al. Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2016; **137** Suppl 2:S124–135.
53. Douglas-Hall P, et al. Aripiprazole: a review of its use in the treatment of irritability associated with autistic disorder patients aged 6-17. *J Cent Nerv Syst Dis* 2011; **3**:1–11.
54. Hirsch LE, et al. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd009043.
55. Ching H, et al. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **5**:CD009043.
56. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013; **15**:217–233.
57. Sharma A, et al. Efficacy of risperidone in managing maladaptive behaviors for children with autistic spectrum disorder: a meta-analysis. *J Pediatr Health Care* 2012; **26**:291–299.
58. Kent JM, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 2013; **43**:1773–1783.
59. Maayan L, et al. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; **21**:517–535.
60. Ghanizadeh A, et al. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2014; **45**:185–192.
61. Hollander E, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; **16**:541–548.
62. Campbell M, et al. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; **34**:445–453.
63. Malone RP, et al. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; **57**:649–654.
64. Donovan SJ, et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000; **157**:818–820.
65. Stigler KA, et al. Pharmacotherapy of irritability in pervasive developmental disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; **17**:739–752.
66. Rezaei V, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; **34**:1269–1272.
67. Hellings JA, et al. Dopamine antagonists for treatment resistance in autism spectrum disorders: review and focus on BDNF stimulators loxapine and amitriptyline. *Expert Opin Pharmacother* 2017; **18**:581–588.
68. Janssen Pharmaceutical Companies. Highlights of Prescribing Information: RISPERDAL® (risperidone) tablets, RISPERDAL® (risperidone) oral solution, RISPERDAL® M-TAB® (risperidone) orally disintegrating tablets 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020272s082,020588s070,021444s056lbl.pdf.

69. Krakowiak P, et al. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res* 2008; **17**:197–206.
70. Sanchez-Barcelo EJ, et al. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr* 2011; **2011**:892624.
71. Doyen C, et al. Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; **20**:231–239.
72. Rossignol DA, et al. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011; **53**:783–792.
73. Andersen IM, et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 2008; **23**:482–485.
74. Gringras P, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012; **345**:e6664.
75. Cortesi F, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012; **21**:700–709.
76. Johnson KP, et al. Sleep in children with autism spectrum disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2008; **10**:350–359.
77. Reddihough DS, et al. Effect of fluoxetine on obsessive-compulsive behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; **322**:1561–1569.
78. Baldwin DS, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm* 2005; **19**:567–596.
79. Buitelaar JK, et al. Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1998; **59**:56–59.
80. Narayanan A, et al. Effect of propranolol on functional connectivity in autism spectrum disorder–a pilot study. *Brain Imaging and Behavior* 2010; **4**:189–197.

التقلّصات اللاإراديّة في عضلات الوجه ومتلازمة توريت

التقلّصات اللاإراديّة في عضلات الوجه (tics) العابرة تحدث عند 20-5% من الأطفال. متلازمة توريت (TS) تحدث في حوالي 1% من الأطفال وهي تعرّف بأنّها تقلّصات لاإراديّة مستمرّة حركيّة وصوتيّة في الوجه. حوالي 65% من المصابين ب TS لا يعانون أبداً أو يعانون بشكل خفيف من التقلّصات اللاإراديّة بعد البلوغ. التقلّصات تقوى وتضعف مع مرور الزمن وتحرّض بشكل متغيّر تبعاً للعوامل الخارجيّة مثل التوتّر، الخمول والتعب تبعاً للأفراد. التقلّصات تكون أشيع بمرّتين لثلاث مرّات عند الذكور.

تحرّي وعلاج الإمراضيّة المشتركة

إنّ الترافق مع OCD، ADHD، الاكتئاب، القلق والمشاكل السلوكيّة كان شائعاً أكثر من المتوقّع وربّما يسبّب الاعتلالات الأكبر بين المصابين بالتقلّصات. حالات الترافق هذه تُعالج عادة أوّلاً قبل تقييم مستوى العجز المسبّب بهذه التقلّصات.

التثقيف والعلاج السلوكيّ

معظم الناس المصابين بالتقلّصات لا يتطلّبون علاجاً دوائيّاً وإنّما يُعتبر تثقيف المصابين، عوائلهم والأشخاص الذين يتعاملون معهم، خصوصاً في المدارس ضروريّاً. العلاج الموجّه بشكل أساسيّ لتقليل التقلّصات يكون مبرّراً إذا سبّبت التقلّصات مشكلة للمريض أو تعيقه وظيفيّاً. وُجد أنّ التداخلات السلوكيّة فعّالة بفعاليّة مماثلة للأدوية المضادة للذهان. تغيير العادات، التداخلات السلوكيّة الإدراكيّة، والتعرّض ومنع الاستجابة هي العلاجات السلوكيّة المثلى.

العلاجات الدوائيّة

تكون دراسات التداخلات الدوائيّة في TS صعبة التفسير لعدّة أسباب:

- هناك تفاوت كبير بين الأفراد من حيث شدّة وتكرار الأعراض. الدراسات العشوائيّة الصغيرة قد تتضمّن مرضى مختلفين من حيث الخط القاعدي للمرض.
- شدّة التقلّصات في فرد ما تختلف مع مرور الزمن. ممّا يجعل من الصعب الفصل بين التأثير الدوائيّ والتغيّرات الطبيعيّة.
- مجموعة الأدب الطبيّ المتعلّقة بالموضوع تقتصر على دراسات من نوع case reports، case series ودراسات عشوائيّة ضعيفة. كما يشكّل الانحياز مشكلة.
- نسبة عالية من المرضى لديهم إمراضيّات نفسيّة مرافقة. ممّا يجعل من الصعب أن نفصل أيّ تأثير مباشر على التقلّصات من التأثيرات على الإمراضيّة المرافقة. هذا يُصعّب تفسير الدراسات التي تبلغ عن تحسّن في الوظائف أو انخفاض نوعيّ في التقلّصات.
- أعداد كبيرة من الأشخاص المراجعين للعيادات والمصابين ب TS يستخدمون علاجات مكمّلة أو بديلة ومعظمهم أبلغوا عن استفادتهم وحوالي نصفهم يجدون هذه العلاجات أكثر فائدة من الأدوية. لكن لا يوجد بحث قويّ حول استخدام العلاجات المكمّلة والبديلة وحول فعاليّتها وأعراضها الجانبيّة المحتملة.

تأثير الدواء الوهميّ في التجارب السريريّة لاضطرابات التقلّصات ليس كبيراً كما كان يُعتقد سابقاً.

شادّات $\alpha 2$ الأدرينرجيّة

أظهرت دراسات مفتوحة أنّ **clonidine** يقلّل شدّة وتكرار التقلّصات. لكن في دراسة وحيدة لم يكن هذا الأثر أكبر من أثر الدواء الوهميّ بشكل مقنع. أظهرت دراسات أخرى انخفاض جوهري في هذه التقلّصات. الجرعات العلاجيّة لـ**clonidine** تكون من رتبة $3 - 5\ \mu g/kg$، والجرعة يجب أن تُبنى بشكل تدريجيّ. كم أظهرت اللصاقات عبر الجلد فعاليّتها. الأعراض الجانبيّة الرئيسيّة هي التركين، هبوط الضغط الانتصابيّ، والاكتئاب. يجب إبلاغ المرضى وعائلاتهم ألّا يتمّ إيقاف **clonidine** بشكل مفاجئ بسبب خطر ارتفاع الضغط الارتداديّ. كما اتّضح أنّ **guanfacine** يكون فعّالاً في علاج التقلّصات ويستحقّ التجربة العلاجيّة في بعض الأفراد (أولئك الذين يعانون من **ADHD** أيضاً).

الأدوية المضادّة للذهان

الأعراض الجانبيّة للأدوية المضادّة للذهان قد تفوق تأثيراتها المفيدة في علاج التقلّصات لذا يُنصح دوماً أن يتمّ البدء بـclonidine أو guanfacine.الأدوية المضادّة للذهان، مع ذلك، قد تكون فعّالة أكثر من شادّات $\alpha 2$ الأدرينرجيّة في تخفيف التقلّصات في بغض الأفراد.

العديد من الأدوية المضادّة للذهان من الجيل الأوّل تمّ استخدامها في علاج TS. في دراسة Cochrane review، أظهر pimozide فعاليّة كبيرة في دراسة meta-analysis لست تجارب. في هذه التجارب تمّت مقارنة pimozide مع Haloperidol (تجربة واحدة)، الدواء الوهميّ (تجربة واحدة)، Haloperidol والدواء الوهميّ (تجربتان) و risperidone (تجربتان) ووُجد أنّه أكثر فعاليّة من الدواء الوهميّ، مكافئ لفعاليّة risperidone وأقل فعاليّة قليلاً من Haloperidol في تقليل التقلّصات. كان مرافقاً لتفاعلات جانبيّة أقلّ مقارنةً مع Haloperidol لكنّه لم يختلف عن risperidone في هذا الصدد. مراقبة ECG تكون أساسيّة عند استخدام pimozide و Haloperidol. Haloperidol غالباً ما يكون ضعيف التحمّل. بالنظر لملف أعراضهما الجانبيّة، فإنّ معظم الكتّاب الطبيّين ينصح باستخدام الجيل الثاني بدلاً من الجيل الأوّل للأدوية المضادّة للذهان في مرضى TS.

دراسات أحدث تقترح أنّ aripiprazpol هو علاج فعّال وجيّد التحمّل عند الأطفال المصابين ب TS (والتقلّصات أيضاً).

أظهرت تجربة عشوائيّة متعدّدة المراكز مزدوجة التعمية باستخدام الدواء الوهميّ ($N = 61$) فعاليّة aripiprazpol تخفيف أعراض TS. العلاج كان مصحوباً بانخفاض واضح في تركيز برولاكتين المصل، وارتفاع في متوسّط وزن الجسم (1.6 kg)، مؤشّر كتلة الجسم ومحيط الخصر. وُجد أنّ aripiprazpol فعّال في تجربة عشوائيّة أخرى مزدوجة التعمية باستخدام الدواء الوهميّ (N=133) مقارنةً الجرعة المنخفضة منه (5mg/day if <50kg; 10mg/day if >50kg) مع الجرعة العالية منه (10mg/day if <50kg ; 20mg/day if >50kg) أو الدواء الوهميّ ل 8 أسابيع. في الأسبوع الثامن، كنت التقلّصات حسبما قيست من قبل Yale Global Tic Severity Scale Total Tic Score قد انخفضت في مجموعة الجرعة العالية (-9.9, 95% CI: -13.8 to -5.9) وجماعة الجرعة المنخفضة (-6.3, 95% CI: -10.2 to -2.3) و 69% (29/42) من مجموعة الجرعة المنخفضة و74% (26/35) من مجموعة الجرعة العالية كانوا قد تحسّنوا بشكل كبير مقارنةً مع مجموعة الدواء الوهميّ 38% (16/42). لكنّ المفاجأة أنّه نسبة كبيرة من الأطفال في مجموعة الجرعة المنخفضة (18.2%) مقارنة مع مجموعة الجرعة العالية (9.3%) ومجموعة الدواء الوهميّ (9.1%) اكتسبوا وزناً بشكل واضح سريرياً (7%) والذي ربّما كان متعلّقاً بمتوسّط الوزن المنخفض في هذه المجموعة ب >3kg مقارنةً مع المجموعتين الأخريين. العديد من سلاسل الحالات تدعم أيضاً استخدام aripiprazpol. هناك دراسة تقيّم الأعراض الجانبيّة الاستقلابيّة لـaripiprazpol (N=25)

وpimozide (N=25) في مرضى TS ولفترة تتجاوز 24 شهراً أظهرت أنّ العلاج لم يكن مترافقاً مع زيادة واضحة في مؤشّر كتلة الجسم. مع ذلك، فإنّ العلاج باستخدام pimozide كان مترافقاً مع ارتفاع سكّر الدم والذي لم يتأنّف في الفترة 12 شهراً ل 24 شهراً، المعالجة ساتخدام aripiprazpol كلنت مترافقة مع ارتفاع الكولسترول وكلا الدوائين ترافقا بارتفاع الشحوم الثلاثيّة. دراستنا من نوع meta-analysis تدعمان فعاليّة aripiprazpol. دراسة وحيدة تدعم تطبيق الدواء مرّتين أسبوعيّاً أفضل من الجرعة اليوميّة. تجربة عشوائيّة صغيرة محكمة (N=24) تقارن aripiprazpol مع sodium valproateعند الأطفال المصابين ب TS أظهرت فرقاً مدعوماً إحصائيّاً في تقليل التقلّصات لصالح aripiprazpol.

أظهر **risperidone** بالإضافة للدراسات المذكورة أعلاه فعاليّة أكثر من الدواء الوهميّ في دراسة عشوائيّة صغيرة (**N=34**). التعب وزيادة الشهيّة كانا من مشاكل **risperidone** كما أُبلغ عن زيادة وزن وسطيّة **2.8kg** خلال 8 أسابيع. تجربة عشوائيّة صغيرة محكمة أظهرت أنّ **risperidone** و**clonidine** لهما الفعاليّة ذاتها. دراسة تصالبيّة مزدوجة التعمية صغيرة اقترحت أنّ **olanzapine** قد يكون أكثر فعاليّة من **pimozide**. كما أظهر سولبيرايد فعاليّته وأنّه جيّد التحمّل نسبياً كما **risperidone**. دراسات مفتوحة تدعم فعاليّة **quetiapine** و**olanzapine**. دراسة تصالبيّة صغيرة جدّاً (N=7) وجدت عدم فعاليّة **clozapine**.

إجمالاً، فإنّ الأعراض الجانبيّة الاستقلابيّة وزيادة الوزن شائعة مع استخدام الجيل الثاني من الأدوية المضادّة للذهان، حتّى **aripiprazpol**، لذا يجب مناقشة النسبة الفائدة/الخطر بحذر.

أدوية أخرى

تجربة تصالبيّة صغيرة مزدوجة التعمية محكمة بالدواء الوهميّ للدواء baclofen اقترحت تأثيرات مفيدة في الاعتلال بشكل عام وليس تأثيرات نوعيّة على التقلّصات. الفوائد الرقميّة في هذه الدراسة لم تبلغ إحصائيّاً الفائدة المرجوّة. بشكل مشابه، فإنّ تجربة مزدوجة التعمية ومحكمة بالدواء الوهميّ لتأثير النيكوتين في زيادة Haloperidol أظهرت تأثيرات مفيدة في الاعتلال بشكل عام وليس تأثيرات نوعيّة على التقلّصات. هذه التأثيرات استمرّت لعدّة أسابيع بعد سحب النيكوتين (بشكل لصاقات). لصاقات النيكوتين ترافقت مع حضور عالي للغثيان والإقياء (70% و40% على الترتيب) يقترح الكتّاب أنّ استخدام PRN قد يكون مناسباً. pergolide (شادّ مستقبلات D1,D2,D3) بجرعات منخفضة يخفّض بشكل واضح التقلّصات حسب دراسة تصالبيّة مزدوجة التعمية محكمة بالدواء الوهميّ على الأطفال والبالغين. تضمّنت الاعراض الجانبيّة التركين، الدوار، الغثيان والتهيّج. تمّ تقييم pergolide أيضاً في دراسة عشوائيّة في الأطفال والبالغين المصابين بالتقلّصات المزمنة ومتلازمة توريت، وأظهر نقصاناً ملحوظاً في التقلّصات مقارنةً مع الدواء الوهميّ. كان flutamide، وهو مضاد أندروجينيّ، موضوع دراسة RCT صغيرة في اليافعين المصابين ب TS. تأثيرات معتدلة قصيرة المدى تمّ رصدها في التقلّصات الحركيّة دون الصوتيّة. تجربة عشوائيّة محكمة صغيرة أظهرت إيجابيّات واضحة لmetoclopramide على الدواء الوهميّ وكذلك لtopiramate على الدواء الوهميّ. دراسة meta-analysis على 14 تجربة عشوائيّة محكمة (جميعها في الصين) تقارن topiramate مع Haloperidol أو تيابريد. تخلّصت هذه الدراسة وبسبب الجودة الإجماليّة المنخفضة لتصميم الدراسات، إلى أنّه لا يوجد دليل كافٍ لدعم الاستخدام الروتينيّ ل topiramate في الممارسة السريريّة. وحديثاً أكثر فإنّ استخدام deuterabenzine (العامل المخفّض لمونوأمين) أظهر فعاليّة جيّدة. قد يكون Tetrabenzaine مفيداً كعلاج إضافيّ. وقد وُجد أنّ Ecopipam، وهو حاصر مستقبلا D1، فعّال في علاج التقلّصات حسب دراسة حديثة تصالبيّة عشوائيّة محكمة بالدواء الوهميّ متضمّنة الأطفال والبالغين المصابين ب TS.

تمّ نشر حالات سريريّة أو سلسلة حالات تصف الآثار الإيجابيّة لondansetron ، clomiphene، Tramadol، Ketanserin، cyproterone، levetiracetam، pregabaline وcannabis. مراجعة chochrane ل cannabinoids توصّلت إلى أنّه يوجد القليل من الادلّة لفعاليّتها، وعلى الرغم من الأسباب الحيويّة القوية الداعمة لاستخدامها، إلّا أنّ فعاليّتها الإجماليّة وأمان استخدامها بقيا مجهولين بشكل كبير. أدوية أخرى عديدة تمّ رصد فعاليّتها في حالات سريريّة مفردة. كلّ المرضى في هذه الحالات كان لديهم إمراضيّات نفسيّة مرافقة، ممّا جعل من الصعب تحديد أثر هذه الأدوية على TS لوحدها.

السمّ البوتوليني تمّ استخدامه لعلاج التقلّصات الحركيّة البؤريّة المؤلمة أو المزعجة، خصوصاً تلم التي تؤثّر على عضلات الرقبة. مع ذلك، فإنّ مراجعة **Cochrane** حديثة عبّرت عن عدم التأكّد من موقفها بخصوص علاج التقلّصات بسبب الجودة المنخفضة للأدلّة المتاحة.

يوجد ربّما مجموعة جزئيّة من الأطفال الذين تتطوّر لديهم التقلّصات مع الاضطرابات القهريّة الملحّة بالتزامن مع الإنتانات بالعقديّات أو غيرها من الإنتانات والمحرّضات الأخرى. هذه المجموعة تم تسميتها (في حال الإنتان بالعقديّات) بما يُدعى ب PANDAS(Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus) أو بشكل أوسع، PANS (Paediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). هذا دفع للاعتقاد بالأثر المناعيّ الذاتيّ، وكان هناك تجارب علاج تعديل مناعيّ في هؤلاء الأطفال وكذلك العلاج بالصادات الحيويّة للإنتانات الفعّالة وكذلك كعلاج وقائيّ. تمّ التبرير لأبحاث أخرى في هذ الجانب (الشكل 5.2).

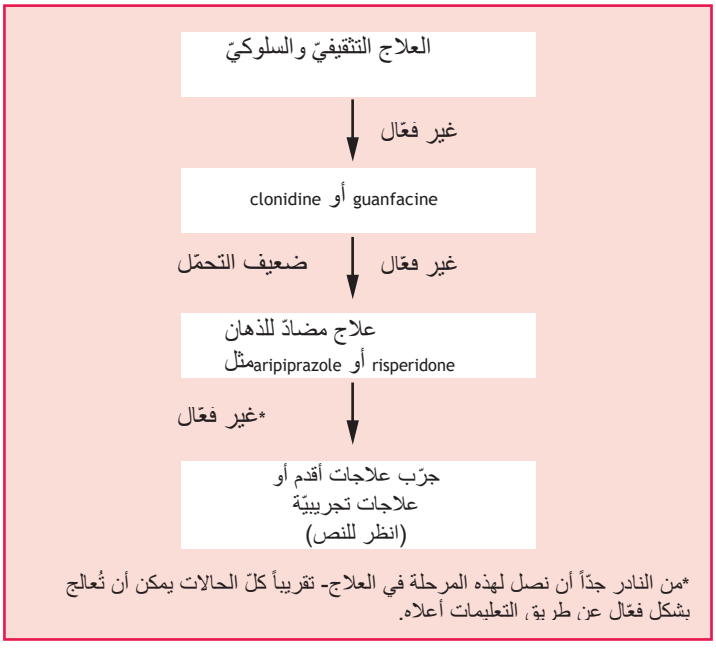


Figure 5.2 Summary of recommendations.

References

1. Murphy TK, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; **52**:1341–1359.
2. Cath DC, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: Assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; **20**:155–171.
3. Singer HS Treatment of tics and Tourette syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2010; **12**:539–561.
4. McGuire JF, et al. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette syndrome. *J Psychiatr Res* 2014; **50**:106–112.
5. Rizzo R, et al. A randomized controlled trial comparing behavioral, educational, and pharmacological treatments in youths with chronic tic disorder or Tourette syndrome. *Frontiers Psychiatry* 2018; **9**:100.
6. Fründt O, et al. Behavioral therapy for Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurol Clin Practice* 2017; **7**:148–156.
7. Patel H, et al. Use of complementary and alternative medicine in children with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2020; **35**:512–516.
8. Kumar A, et al. A comprehensive review of Tourette syndrome and complementary alternative medicine. *Current Dev Disorders Rep* 2018; **5**:95–100.
9. Cubo E, et al. Impact of placebo assignment in clinical trials of tic disorders. *Mov Disord* 2013; **28**:1288–1292.
10. Goetz CG, et al. Clonidine and Gilles de la Tourette's syndrome: double-blind study using objective rating methods. *Ann Neurol* 1987; **21**:307–310.
11. Leckman JF, et al. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; **48**:324–328.
12. Group TsSS. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; **58**:527–536.
13. Du YS, et al. Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; **42**:807–813.
14. Hedderick EF, et al. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2009; **40**:420–425.
15. Song PP, et al. The efficacy and tolerability of the clonidine transdermal patch in the treatment for children with tic disorders: a prospective, open, single-group, self-controlled study. *Front Neurol* 2017; **8**:32.
16. Scahill L, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; **158**:1067–1074.
17. Cummings DD, et al. Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild Tourette syndrome: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2002; **25**:325–332.
18. Roessner V, et al. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette syndrome. *Neuropharmacology* 2013; **68**:143–149.
19. Pringsheim T, et al. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006996.
20. Yoo HK, et al. An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1088–1093.
21. Yoo HK, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:e772–e780.
22. Sallee F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; **27**:771–781.
23. Davies L, et al. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Human Psychopharmacol* 2006; **21**:447–453.
24. Seo WS, et al. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; **18**:197–205.
25. Murphy TK, et al. Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; **19**:441–447.
26. Wenzel C, et al. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:548–550.
27. Rizzo R, et al. Metabolic effects of aripiprazole and pimozide in children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2012; **47**:419–422.
28. Liu Y, et al. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; **26**:436–441.
29. Wang S, et al. The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017; **254**:24–32.
30. Ghanizadeh A Twice-weekly aripiprazole for treating children and adolescents with tic disorder, a randomized controlled clinical trial. *Ann General Psychiatry* 2016; **15**:21.
31. Tao D, et al. Randomized controlled clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and sodium valproate in the treatment of Tourette syndrome. *Ann General Psychiatry* 2019; **18**:24.
32. Scahill L, et al. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; **60**:1130–1135.
33. Gaffney GR, et al. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; **41**:330–336.
34. Onofrj M, et al. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *J Neurol* 2000; **247**:443–446.
35. Robertson MM, et al. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990; **13**:229–235.
36. Sallee FR, et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; **39**:292–299.

37. Mukaddes NM, et al. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; **13**:295–299.
38. Budman CL, et al. An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**:290–294.
39. McCracken JT, et al. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; **18**:501–508.
40. Caine ED, et al. The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *Am J Psychiatry* 1979; **136**:317–320.
41. Singer HS, et al. Baclofen treatment in Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 2001; **56**:599–604.
42. Silver AA, et al. Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**:707–714.
43. Gilbert DL, et al. Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 2000; **54**:1310–1315.
44. Gilbert DL, et al. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology* 2003; **60**:606–611.
45. Peterson BS, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of an antiandrogen in the treatment of Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; **18**:324–331.
46. Nicolson R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metoclopramide for the treatment of Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; **44**:640–646.
47. Jankovic J, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**:70–73.
48. Yang CS, et al. Topiramate for Tourette's syndrome in children: a meta-analysis. *Pediatr Neurol* 2013; **49**:344–350.
49. Jankovic J, et al. 152 development of deutetrabenazine as a potential new non-antipsychotic treatment for Tourette syndrome in children and adolescents. *CNS Spectr* 2020; **25**:297.
50. Porta M, et al. Tourette's syndrome and role of tetrabenazine: review and personal experience. *Clin Drug Invest* 2008; **28**:443–459.
51. Gilbert DL, et al. Ecopipam, a D1 receptor antagonist, for treatment of Tourette syndrome in children: a randomized, placebo-controlled crossover study. *Mov Disord* 2018; **33**:1272–1280.
52. Toren P, et al. Ondansetron treatment in patients with Tourette's syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; **14**:373–376.
53. Sandyk R Clomiphene citrate in Tourette's syndrome. *Int J Neurosci* 1988; **43**:103–106.
54. Shapira NA, et al. Novel use of tramadol hydrochloride in the treatment of Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**:174–175.
55. Bonnier C, et al. Ketanserin treatment of Tourette's syndrome in children. *Am J Psychiatry* 1999; **156**:1122–1123.
56. Izmir M, et al. Cyproterone acetate treatment of Tourette's syndrome. *Can J Psychiatry* 1999; **44**:710–711.
57. Awaad Y, et al. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2005; **20**:714–718.
58. Hienert M, et al. Pregabalin in Tourette's syndrome: a case series. *Am J Psychiatry* 2016; **173**:1242–1243.
59. Sandyk R, et al. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1988; **8**:444–445.
60. Curtis A, et al. Cannabinoids for Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006565.
61. Artukoglu BB, et al. The potential of cannabinoid-based treatments in Tourette syndrome. *CNS Drugs* 2019; **33**:417–430.
62. Pandey S, et al. Botulinum toxin for motor and phonic tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **1**:Cd012285.
63. Martino D, et al. The PANDAS subgroup of tic disorders and childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res* 2009; **67**:547–557.
64. Chang K, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; **25**:3–13.

الميلاتونين في علاج الأرق عند الأطفال والبالغين

الأرق هو عرض شائع في مرحلة الطفولة. الأسباب الكامنة قد تكون سلوكيّة (مرافقات غير مناسبة للنوم، عدم الالتزام بوقت النوم) فيزيولوجيّة (متلازمة طور النوم المتأخّر) أو أسباب متعلّقة باضطرابات المزاج (القلق، الاكتئاب واضطراب ثنائيّة القطب). جميع أشكال الأرق تكون شائعة أكثر في الأطفال الذين يعانون من صعوبة التعلّم، التوحّد، ADHD والاضطرابات الحسيّة (خصوصاً البصريّة منها). على الرغم من أنّ التداخلات السلوكيّة ينبغي أن تكون التداخلات الأوّليّة وهي تمتلك دليل قويّ بالفعل، إلّا أنّ الميلاتونين الخارجيّ بات الآن الخطّ العلاجيّ الأوّل الموصوف لأرق الطفولة.

الميلاتونين هو هرمون يُفرز من قبل الغدد الصنوبريّة بطريقة دوريّة خلال اليوم ويُحرّض في الظلام ويسبق بداية النوم الطبيعيّ بحوالي ساعتين. الميلاتونين يتداخل في بدء النوم ومزامنة النظام الليليّ-النهاريّ.

يوجد تنوّع كبير في تحضيرات الميلاتونين غير المرخّصة كسريعة الإفراز، بطيئة الإفراز والسائلة. منتجات عدّة تعتمد على تركيز الطعام بدلاً من التركيز الصيدلانيّ للميلاتونين وبعضها غالي الثمن. شكل مطوّل الإفراز للميلاتونين (دورة يوميّة) تمّ ترخيصه في المملكة المتّحدة في أبريل 2008 كعلاج قصير الأمد للأرق عند المرضى الأكبر من 55 سنة. الكثر من الأطفال غير قادرين على ابتلاع هذه الأقراص، وعلى الرغم من أنّه يمكن طحنها (وتصبح فوريّة الإفراز) إلّا أنّ رخصة المنتج تمّ حصر استخدامها عند الأطفال بالشكل المعتمد على التركيز الصيدلانيّ مطوّل الإفراز. لكن في المملكة المتّجدة تمّ ترخيص ميلاتونين مطوّل الإفراز بشكل أقراص صغيرة "Slenyto" ويشابه إفراز الهرمون الداخليّ بالليل للأطفال المصابين بالتوحّد. امّ تقييمه في المرحلة الثالثة من دراسة عشوائيّة متعدّدة المراكز، محكمة بالدواء الوهميّ عند الأطفال المصابين بالتوحّد. الدراسة بدأت بفترة معالجة مزدوجة التعمية لمدّة 13 أسبوعاً متبوعة بفترة مطوّلة غير معشّاة مع فعاليّة مستمرّة ومراقبة الأمان. النتائج تضمّنت تطوّراً ملحوظاً سريريّاً في مذكّرات مقدّمي الرعاية الصحيّة بما يتعلّق ببدء النوم واستمراره (استمرار النوم، فترة النوم الكليّة وأطول فترة نوم).

تمّ الحفاظ على التأثيرات على المدى البعيد. الأدوية كانت جيّدة التحمّل ولم يتمّ رصد مشاكل متعلّقة بالأمان غير المتوقّعة. الدراسة كانت الوحيدة من تصنيف "الصف الأوّل" في التوجيهات السريريّة الحديثة المنشورة في علاج الأرق وسلوكيّات النوم المضطربة عند الأطفال والبالغين المصابين ب ASD من قبل الأكاديميّة الأميركيّة في علم الأعصاب. مخرجات ثانويّة أظهرت تحسينات في تصرّفات الأطفال الاجتماعيّة وسلامة مقدّمي الرعاية الصحيّة.

نقص الدراسات المباشرة يعني أنّه لا يزال لا يوجد بيانات جيّدة فيم إذا كان أو حتّى يجب أن يستخدم الميلاتونين فوريّ الإفراز. هناك أعداد إضافيّة من نظائر الميلاتونين تمّ تصنيعها مسبقاً أو في طور التصنيع على الرغم من أنّها لم تُستخدم أبداً عند الأطفال. لا يوجد دليل من دراسات مكافئة عن أيّ تفوّق لها على الميلانين.

الفعاليّة

دراسة من نوع meta-analysis تضمّنت دراسات حول البالغين والأطفال عن استخدام الميلاتونين لعلاج اضطرابات النوم الأوّليةّ أظهرت انّ الميلاتونين ينقص فترة بدء النوم، يزيد مدّة النوم الكليّة ويحسّن جودة النوم الكليّة.

تأثيرات النوم على الميلاتونين على النوم معتدلة لكنّها لا تبدّد استخدام الميلاتونين المستمرّ.

الأعراض الجانبيّة:

العديد من الأطفال الذين تلقوا الميلاتونين في دراسات RCT وحالات سريريّة كان لديهم مشاكل تطوريّة وعجز حسّيّ ..نطاق تقصّي الاعراض الجانبيّة المخاتلة في هذه الحمهرة محدود. البحث عن الأعراض الجانبيّة لم يكن روتينيّاً في كل الدراسات. تقارير مبكّرة تضمّنت سلاسل حالات سريريّة صغيرة وجدت أنّ الميلاتونين يفاقم الاختلاجات والربو على المدى القريب. أعراض جانبيّة أخرى أُبلغ عنها تضمّنت الصداع، الاكتئاب، عدم الراحة، التشوّش، الغثيان، تسرّع القلب، الحكّة في أكبر الدراسات الحديثة والمحكمة بالدواء الوهميّ تضمنت أطفال مع صعوبات في التعلّم، التوحّد والصرع ، وفي أحدث دراسة على الأقراص الصغيرة (PedPRM) لم يكن هناك أعراض جانبيّة إضافيّة في مجموعة المعالجة عن المجموعة المعالجة بالدواء الوهميّ، وعلى وجه الخصوص. فإنّ الاختلاجات لم تتفاقم دراسة Cochrane توصّلت لعدم تفاقم النوبات في مرض الصرع والذين يتعاطون الميلاتونين. لم يكن هناك تأثير ملحوظ على البلوغ في ورقة حديثة.

الجرعة

النقطة الفاصلة بين الجرعة الفيزيولوجيّة والدوائيّة في الأطفال هي أقلّ من $500\ \mu g$. الجرعات الفيزيولوجيّة للميلاتونين قد تنتج إلى انشغال المستقبلات بشكل مرتفع. الجرعات المستخدمة في دراسة RCT وفي الحالات السريريّة المنشورة تختلف بشكل كبير والمجال 0.5 mg إلى 5 mg كان الأشيع مع أنّ هناك جرعات أقل وأكثر بكثير تمّ استخدامها. الجرعة المثاليّة غير معروفة ولا يوجد دليل يدعم وجود علاقة مباشرة بين الجرعة والاستجابة. في تجربة RCT كبيرة 18% من الأطفال استجابوا للجرعة 0.5 mg لكن غيرهم تطلّبوا جرعات أكبر (12 mg). الجرعات الأكبر من 5 mg من المرجّح أن تفسد الأثر المنوّم المباشر للميلاتونين بدلاً من خصائصه المزيحة لأطوار النوم. هذا قد يكون ضروريّاً ومفيداً لبعض الأطفال الذين لديهم إصابة دماغيّة شديدة وثنائيّة الجانب.

استخدام عيار الميلاتونين اللعابيّ مكلف لكنّه فعّال لتقصّي الأطفال الذين لديهم تأخّر في طور النوم (وهم أكثر ميلاً للاستجابة المثلى للميلاتونين الخارجيّ) والأطفال بطيئي الاستقلاب للميلاتونين حيث يتجمّع عندهم تركيز الميلاتونين المصليّ خلال وقت النهار (خصوصاً بالجرعات الكبرى) وعندهم ستتُفقد الفعاليّة في النهاية. (الشكل 5.3)

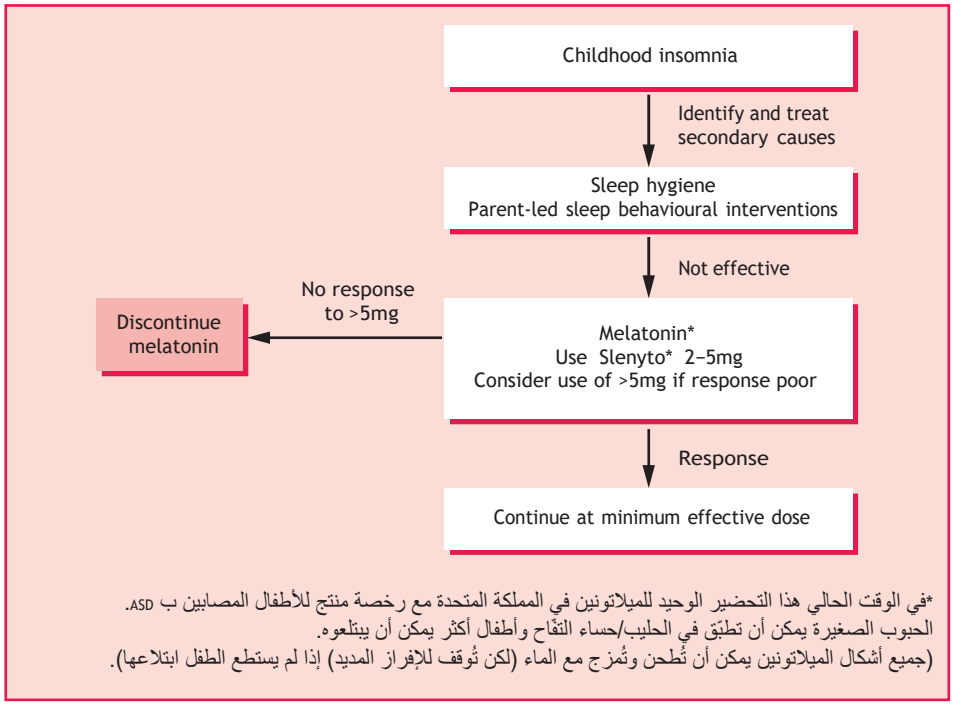


Figure 5.3 Summary of recommendations.

المراجع

1. Gringras P. When to use drugs to help sleep. *Arch Dis Child* 2008; **93**:976–981.
2. Macchi MM, et al. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004; **25**:177–195.
3. Gringras P, et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 2017; **56**:948–957.e944.
4. Williams Buckley A, et al. Practice guideline: treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020; **94**:392–404.
5. Arendt J, et al. Melatonin and its agonists: an update. *Br J Psychiatry* 2008; **193**:267–269.
6. Ferracioli-Oda E, et al. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; **8**:e63773.
7. Sheldon SH Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998; **351**:1254.
8. Maestroni GJ The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993; **14**:1–10.
9. Sutherland ER, et al. Elevated serum melatonin is associated with the nocturnal worsening of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**:513–517.
10. Chase JE, et al. Melatonin: therapeutic use in sleep disorders. *Ann Pharmacother* 1997; **31**:1218–1226.
11. Jan JE, et al. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 1999; **41**:491–500.
12. Coppola G, et al. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev* 2004; **26**:373–376.
13. Garstang J, et al. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 2006; **32**:585–589.
14. Gringras P, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012; **345**:e6664.
15. Brigo F, et al. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd006967.
16. Malow BA, et al. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020:S0890-8567(0820)30034-30034.
17. Sack RL, et al. Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep* 1997; **20**:908–915.

التهدئة السريعة في الأطفال والبالغين

كما عند البالغين، فإنّ تقييم الحالة الذهنيّة الإدراكيّة والخطّة العلاجيّة المطبّقة بشكل مناسب بالإضافة للكادر المؤهّل في استخدام تقنيّات التهدئة والوضعيّة المناسبة للمريض هي مفاتيح أساسيّة للتقليل من الحاجة للأدوية المحقونة المعزّزة.

محترفو الصحّة العامّة المباشرون بالتهدئة السريعة و/أو الكبح عند الأطفال والبالغين ينبغي أن يكونوا مدرّبين وأقوياء في المباشرة بهذه الإجراءات في هذه الجمهرة وينبغي أن يكونوا واضحين بخصوص السياق القانونيّ من أجل أيّ إجراء تقييديّ يطبّقونه. كن حذراً على وجه الخصوص عندما تفكّر بالأدوية المضادّة للذهان قويّة المفعول (مثل Haloperidol) خصوصاً عند أولئك الذين لم يستخدموا الأدوية المضادّة للذهان من قبل، بسبب الخطر العالي للتفاعلات مختلّة المقويّة الحادّة في هذه المجموعة.

الأطفال على وجه الخصوص معرّضون لآثار خارج هرميّة حادّة للأدوية النفسيّة والفيزيائيّة. تنصح NICE باستخدام lorazipam العضليّ (ولا تنصح بدواء غيره). مراجعة حديثة للممارسة اقترحت أنّ lorazipam فعّال (بجرعة وسطيّة 1mg) ونادراً ما يسبّب عدم إشباع أوكسجينيّ. في الحالات الشديدة فإنّ حقن الolanzapine والaripiprazpol الفمويّ تمّ استخدامه بشكل آمن لكن أكثر من نصف المرضى يمكن أن يتطلّبوا دواء ثانياً لتحقيق التركين.

مجال جرعة واسع معطى هنا للأدوية المستخدمة في التهدئة السريعة. الحذر مطلوب، خصوصاً في لأطفال الأصغر، لكن في الأطفال الأكبر فكّر باستخدام جرعات البالغين، خصوصاً في أولئك الذين ليسوا جدد على الأدوية حيث تمّ إثبات عدم فعاليّة الأدوية بالجرعات السفلى من المجال المعطى (انظر للجدول5.7).

Table 5.7 الأدوية المقترحة للتهدئة السريعة في حال فشل الطريق الفمويّ أو إثبات عدم فعاليّته

الدواء	الجرعة	وقت البدء	الملاحظات
Olanzapine IM[6,7]	2.5–10mg	15–30 minutes	زيادة خطر محتملة للتثبيط التنفسيّ عند تطبيقه مع benzodiazpines خصوصاً مع استخدام الكحول. فاصل تطبيقي على الأقلّ ساعة
Haloperidol IM[8]	0.025–0.075mg/kg/dose (max 2.5mg) IM Adolescents >12 years can receive the adult dose (2.5–5mg)	20–30 minutes	يجب أن يخضع لحقن مضادّات كولينرجيّة في حال التشنّج الحنجريّ أو عسر مقوّية آخر (الأشخاص الصغار أكثر عرضة لذلك) بيانات البالغين تقترح المشاركة مع بروميثازين قد تقلّل خطر الأعراض خارج الهرميّة التخطيط القلبيّ الكهربائيّ ضروريّ
Lorazepam* IM[10,11]	<12 years: 0.5–1mg; >12 years: 0.5–2mg	20–40 minutes	بداية فعاليّة أبطأ من ميدازولام العلاج الوحيد المقترح من قبل NICE فلومازينيل هو الدواء المضاد لجميع البينزوديازيبينات

(يُتبع)

Table 5.7 (*Continued*)

الدواء	الجرعة	وقت البدء	الملاحظات
Midazolam* IM, IV or buccal[11,12]	0.1–0.15mg/kg (IM) Buccal midazolam 300–500µg/kg or 6–10 years = 7.5mg >10 years = 10mg	10–20 minutes IM (1–3 minutes IV)	أسرع بداية وأقصر مدّة فعاليّة من لورازيبام أو ديازيبام. التطبيق الوريديّ يجب أن يُستخدم (عادةً كآخر احتمال) مع حذر شديد وحيث هناك وحدات إنعاش متاحة أسرع بداية وأقصر مدّة فعاليّة من Haloperidol. عند إعطائه كسائل فمويّ فإنّ وقت البدء يكون 15-30 دقيقة. بعض البيانات المعلنة في الصحّة العقليّة لكن فقط في البالغين. السائل الفمويّ غير مرخّص لهذا الاستخدام.
Diazepam* IV (not for IM administration)[15]	0.1 mg/kg/dose by slow IV injection. Max 40mg total daily dose <12 years and 60mg >12 years	1–3 minutes	عمر نصف طويل والذي لا يتناسب مع مدّة التركين. إمكانيّة التراكم. لا يُعطي أبداً كحقن عضليّ.
Ziprasidone IM[16–19] (not UK)	10–20mg	15–30 minutes IM	فعّال كما يبدو. تطاول الفترة QT مقلقة في هذه المجموعة. التخطيط القلبيّ الكهربائيّ ضروريّ.
Aripiprazole IM[20,21]	9.75mg	15–30 minutes	دليل الفعاليّة في البالغين موجود لكن لا يوجد تجارب سريريّة عند الأطفال واليافعين.
Promethazine IM	<12 years: 5–25mg (max 50mg/day) >12 years: 25–50mg (max 100mg/day)	Up to 60 minutes	مركّن فعّال، على الرغم من بطء بدء فعاليّته. مفيد في حال كان سبب الاضطراب السلوكيّ غير معروف وهناك قلق بشأن استخدام الأدوية المضادّة للذهان عند الأطفال والشباب.

*لاحظ أنّ الناس الصغار هم أكثر عرضة للتفاعلات غير اللاتثبيطيّة للبينزوديازيبينات.

الأدوية الفمويّة يجب أن تُقترح دوماً (وتُكرّر للضرورة إذا كان الشخص الصغير مستعدّ لأخذه)، قبل التوجّه لأدوية الحقن. midazolam الفمويّ والloxapine الإنشاقيّ لم يتمّ التحرّي عنها بشكل كبير لتهدئة الأطفال السريعة في وقت الكتابة ولها توفّر محدود. midazolam الفمويّ يُستخدم بشكل شائع للنوبات عند الأطفال. المراقبة بعد التهدئة السريعة لا يختلف عند البالغين. (انظر لقسم التركين، القسم الثالث).

المراجع

1. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. Clinical Guidance 155 2013 (last updated October 2016); https://www.nice.org.uk/guidance/cg155.
2. Chang MY, et al. Drug-induced extrapyramidal symptoms at the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2020; **36**:468–472.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. *Clinical Guidance* **10** [CG10]. 2015 (Last checked December 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/ng10.
4. Kendrick JG, et al. Pharmacologic management of agitation and aggression in a pediatric emergency department – a retrospective cohort study. *J Pediatric Pharmacol Therapeutics* 2018; **23**:455–459.
5. Rudolf F, et al. A retrospective review of antipsychotic medications administered to psychiatric patients in a tertiary care pediatric emergency department. *J Pediatric Pharmacol Therapeutics* 2019; **24**:234–237.
6. Breier A, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**:441–448.
7. Lindborg SR, et al. Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Res* 2003; **119**:113–123.
8. Powney MJ, et al. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**:CD009377.
9. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a 598andomized trial of midazolamversus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003; **327**:708–713.
10. Sorrentino A Chemical restraints for the agitated, violent, or psychotic pediatric patient in the emergency department: controversies and recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2004; **16**:201–205.
11. Nobay F, et al. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 2004; **11**:744–749.
12. Kennedy RM, et al. The "ouchless emergency department". Getting closer: advances in decreasing distress during painful procedures in the emergency department. *Pediatr Clin North Am* 1999; **46**:1215–1247.
13. Schwagmeier R, et al. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **46**:203–206.
14. Taylor D, et al. Buccal midazolam for agitation on psychiatric intensive care wards. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2008; **12**:309–311.
15. Nunn K, et al. Medication Table. In K N, C D, ed. *The Clinician's Guide to Psychotropic Prescribing in Children and Adolescents*. 1. Sydney: Glad Publishing 2003:383–452.
16. Khan SS, et al. A naturalistic evaluation of intramuscular ziprasidone versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation and aggression in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; **16**:671–677.
17. Staller JA Intramuscular ziprasidone in youth: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; **14**:590–592.
18. Hazaray E, et al. Intramuscular ziprasidone for acute agitation in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; **14**:464–470.
19. Barzman DH, et al. A retrospective chart review of intramuscular ziprasidone for agitation in children and adolescents on psychiatric units: prospective studies are needed. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; **17**:503–509.
20. Sanford M, et al. Intramuscular aripiprazole: a review of its use in the management of agitation in schizophrenia and bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2008; **22**:335–352.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Aripiprazole for schizophrenia in people aged 15 to 17 years. Technology Appraisal 13 [TA213] 2011; https://www.nice.org.uk/guidance/ta213.
22. Lesem MD, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: 598andomized598, 598andomized, placebo-controlled study ofinhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011; **198**:51–58.

جرعات الأدوية النفسيّة شائعة الاستخدام عند الأطفال والبالغين

جرعات الأدوية شائعة الاستخدام موضّحة في الجدول 5.8.

Table 5.8 Starting doses of commonly used psychotropic drugs in children and adolescents[1,2*]

الدواء	الجرعة البدئيّة	ملاحظات
مضادات الذهان		
aripiprazpol	2mg	عدّل الجرعة تبعاً للاستجابة والأعراض الجانبيّة
clozapine	6.25–12.5mg	استخدم عيار البلازما لتحديد الجرعة المستدامة
olanzapine	2.5–5mg	عدّل الجرعة تبعاً للاستجابة والأعراض الجانبيّة
quetiapine	25mg	الجرعة الفعّالة عادة في المجال 150-200 mg يوميّاً
risperidone	0.25–2mg	عدّل الجرعة تبعاً للاستجابة والأعراض الجانبيّة
مضادّات الاكتئاب		
fluoxetine	5–10mg/day	عدّل الجرعة تبعاً للاستجابة والأعراض الجانبيّة
sertraline	25–50mg daily	الجرعة الفعّالة عادة في المجال 50-100mg يوميّاً
Citalopram	10mg daily	الجرعة الفعّالة 10-40 mg! (راقب QT)
أدوية أخرى		
lithium	100–200mg/day lithium carbonate	استخدم عيار البلازما لتحديد الجرعة المستدامة
فالبروات	10–20mg/kg/day in divided doses	استخدم عيار البلازما لتحديد الجرعة المستدامة. لا تقترحه للشابّات المحتمل حملهنّ إلّا بوجود نظام منع حمل مّبع.
الميلاتونين	2mg at night	الجرعة الفعّالة 2-10 ملغ

أزلنا Haloperidol، amitriptyline، escitalopram وcarbamazepine من الجدول لأنّ أي منها غير مقترح استخدامه عند الأطفال.

*"الجرعات البدئيّة الفمويّة التقريبيّة المقترحة. الجرعة الدنيا في المجال المقترح هو للأطفال الأقل من 25 كغ.

المراجع

1. BNF Online. British National Formulary 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current.
2. BNFC Online. British National Formulary for Children 2020; https://www.medicinescomplete.com/#/browse/bnfc.
3. GOV.UK Guidance. Valproate use by women and girls 2020; https://www.gov.uk/guidance/valproate-use-by-women-and-girls.

الفصل 6

وصف العلاج للمسنين

مبادئ عامة

تتغير الحرائك الدوائية والتأثيرات الدوائية (الديناميكا الدوائية) لأغلب الأدوية إلى حدٍ كبير لدى كبار السن. يجب أخذ هذه التغيرات في التحمل والتأثير الدوائي بعين الاعتبار إذا كان العلاج فعالاً وتقليل التأثيرات الضارة. غالباً ما يكون المسنون مصابين بعددٍ من الأمراض المُترافقة وقد يحتاجون للعلاج بعدة أدوية. هذا يتيح الفرصة بشكلٍ أكبر لحدوث المشاكل بسبب التفاعلات الدوائية وإلى ارتفاع نسبة المشاكل الناتجة عن الأدوية عموماً. [1] من المنطقي أن نفترض أنه على الأرجح أن تسبب جميع الأدوية تأثيراتٍ ضارة على المرضى الأكبر سناً مُقارنةً مع المرضى الأصغر سناً.

كيف تؤثر الأدوية على الجسم في سن الشيخوخة (تغير التأثيرات الدوائية)

تقل السيطرة على تأثيرات المُنعكسات مع تقدمنا في السن، مثل نقص تنظيم كلٍ من ضغط الدم والحرارة. قد تُصبح المُستقبلات أكثر حساسيةً. يؤدي هذا إلى ازدياد حدوث التأثيرات الضارة وازدياد شدتها. مثلاً، هناك احتمال كبير لأن تؤدي الأدوية التي تقلل من حركية الأمعاء إلى الإمساك (مثل مضادات التأثير الكوليني anticholinergics والأفيونات opioids) وهناك احتمال كبير لأن تسبب الأدوية المؤثرة على ضغط الدم حوادث السقوط (مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة tricyclic antidepressants (TCAs) والمدرات (diuretics). يُبدي الأشخاص الأكبر سناً استجابة مُضخَمة للأدوية الفعالة في الجهاز العصبي المركزي مثل البنزوديازبينات benzodiazepines والأفيونات opioids. ويعود ذلك بشكلٍ جزئي إلى تراجع وظيفة الجهاز العصبي المركزي المتعلق بالعمر وإلى زيادة حساسية التأثيرات الدوائية لهذه الأدوية. [2] كما قد يتم تأخير الاستجابة العلاجية لأحد الأدوية؛ مثلاً قد يستغرق البالغون الأكبر سناً وقتاً أطول للاستجابة لمضادات الاكتئاب مُقارنةً مع البالغين الأقل سناً. [3]

قد يكون كبار السن عُرضةً للإصابة بالتأثيرات الضارة الخطيرة مثل ندرة المُحببات [4] وقلة العدلات [5] عند استخدام الكلوزابين clozapine، وللإصابة بالنشبة (السكتة الدماغية) stroke عند استخدام الأدوية المُضادة للذهان [6]، وللنزف عند استخدام مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

كيف تؤثر الشيخوخة على العلاج الدوائي (تغير الحركيات الدوائية) [7]

الامتصاص

تتناقص حركية الأمعاء مع التقدم في السن كما ينقص إفراز الحمض المعدي. يؤدي ذلك إلى أن يتم امتصاص الدواء ببطء أكبر، وذلك يسبب إبطاء بدء التأثير. يتم امتصاص الكمية ذاتها من الدواء لدى الشباب البالغين، لكن يكون مُعدل الامتصاص أبطأ.

التوزع

لدى البالغين الأكبر سناً نسبةً أكبر من الدهون في الجسم، ونسبةً أقل من الماء، ويكون تركيز الألبومين أقل مُقارنةً مع البالغين الشباب. يؤدي هذا إلى زيادة حجم التوزع وإلى مدة تأثير أطول بالنسبة لبعض الأدوية المنحلة بالدسم (مثل الديازبام diazepam)، ووجود تراكيزٍ أعلى من بعض الأدوية في مكان التأثير (مثل الديجوكسين digoxin) وتراجع كمية الدواء المرتبط بالألبومين (أي زيادة كمية الدواء الفعال "الدواء الحر"؛ مثل الوارفارين warfarin، والفينتوئين phenytoin).

الاستقلاب

يتم استقلاب غالبية الأدوية عن طريق الكبد. ينقص حجم الكبد عند كبار السن، مع ذلك لا يحدث تراجع ملحوظ في سعة الاستقلاب في غياب الإصابة بمرضٍ كبدي أو بوجود نقصٍ كبير في جريان الدم في الكبد. من غير المُحتَمَل أن يتغير مقدار تفاعلات الحرائك الدوائية لكن قد يتم تضخيم نتائج التأثيرات الدوائية لهذه التفاعلات .

الإطراح

تتراجع الوظيفة الكلوية مع التقدم في السن: يتم فقدان 35% من الوظيفة في عمر 65 عاماً و 50% منها في عمر 80 عاماً.

يتم فقدان نسبة أكبر من الوظيفة إن وُجِد مشاكل طبية مترافقة مثل الداء القلبي، والسكري، وارتفاع التوتر، قد تكون قيم البولة والكرياتينين في المصل لدى المسنين مُضللة حيث يتم إنتاج كمية أقل من الكرياتينين بسبب تراجع الكتلة العضلية. من المهم جداً معرفة أن تقدير معدل الرشح الكُبيبي (Egfr) [8] يُستَخدم لقياس الوظيفة الكلوية عند هذه الفئة العمرية. ومن الأفضل افتراض أن جميع المرضى المسنين لديهم ثلثي الوظيفة الكلوية الطبيعية على أعلى تقدير.

يتم إطراح أغلب الأدوية في النهاية عن طريق الكلية (بعد الاستقلاب). والقليل منها لا تخضع إلى التحول الحيوي بدايةً. يشكل الليثيوم والسوليبريد sulpiride مثالين هامين. ستتراكم الأدوية التي يتم إطراحها عن طريق الكلية بدايةً لدى المسنين، مّما يؤدي لتأثيراتٍ سمية وتأثيراتٍ ضارة.

من المُحتمَل أن يكون إنقاص الجرعة مطلوباً.

التفاعلات الدوائية

لبعض الأدوية مَنسَبٍ علاجي ضيق (قد تؤدي زيادة بسيطة في الجرعة إلى السمية وقد يؤدي نقصان بسيط في الجرعة إلى فقدان التأثير العلاجي). أكثر الأدوية التي يتم وصفها من هذه الفئة هي الديجوكسين digoxin، والوارفارين warfarin، والثيوفيلين theophylline، والفينتوئين phenytoin، والليثيوم lithium. تعني التغيرات في طريقة تحمل هذه الأدوية لدى المسنين ووجود فرصة أكبر للتفاعل مع أدوية أخرى زيادة احتمال حدوث التأثيرات السمية وفشل المعالجة.

يمكن استخدام هذه الأدوية بشكلٍ آمن لكن يجب توخي الحذر الشديد وأن يتم قياس تراكيزها في الدم عند الإمكان.

تقوم بعض الأدوية بتثبيط أو تحفيز إنزيمات الاستقلاب الكبدية. تتضمن الأمثلة المهمة البعض من مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية SSRIs، والاريثرومايسين erythromycin، والكربمامازيبين carbamazepine. وهذا قد يؤدي إلى تغير استقلاب دواءٍ آخر. تحدث العديد من التفاعلات الدوائية عبر هذه الآلية. يمكن الاطلاع على تفاصيل التفاعلات الفردية ونتائجها على .BNF online for individual drugs[9]. يمكن التنبؤ بمعظمها عبر معرفة الخصائص الدوائية.

إنقاص الخطر المرتبط بالأدوية لدى المسنين

سيقلل اتباع المبادئ الآتية من الإمراضية والوفيات المرتبطة بالأدوية

- استخدم الأدوية عند الضرورة المطلقة فقط.
- تجنب وصف الأدوية التي تمتلك تأثيراً حاصراً لمستقبلات α_1 الأدرينيرجية، أو التي لها تأثيراتٍ ضارة مضادة للكولين، أو الأدوية المسكنة بشدة، أو الأدوية ذات عمر النصف الطويل، والأدوية التي لها تأثيرٍ تثبيطي قوي على الإنزيمات الكبدية المسؤولة عن الاستقلاب.
- ابدأ بجرعة منخفضة وقم برفعها ببطء، لكن لا تقم بإعطاء جرعة لكن لا تقم بإعطاء جرعة أقل من الجرعة العلاجية. تتطلب بعض الأدوية إعطاء الجرعة العلاجية الكاملة نفسها بالنسبة للبالغين.
- حاول ألّا تقم بعلاج التأثيرات الضارة لأحد الأدوية باستخدام دواءٍ آخر. قم بإيجاد دواء بديل جيد التحمل.
- ابقي العلاج بسيطاً؛ بحيث يتم تطبيقه مرة واحدة يومياً إن أمكن.

تطبيق الأدوية في المواد الغذائية [10–12]

قد يرفض المرضى العلاج بواسطة الأدوية أحياناً، حتى عندما يكون من المتوقع أن يعطي هذا العلاج أفضل فائدة. في المملكة المتحدة، عندما يكون المريض مصاباً بمرضٍ عقلي أو يكون للمريض الأهلية يجب استخدام قانون الصحة العقلية the Mental Health Act (MHA) ، لكن إذا كان المريض فاقداً للأهلية، قد لا يكون هذا الخيار مرغوباً. يجب ألّا يتم إعطاء الأدوية خِفيةً للمرضى المسنين المصابين بالخرف أبداً دون مناقشة الأمر كاملاً مع الفريق متعدد التخصصات ومع أقارب المريض. ويجب تسجيل نتائج هذه المناقشة بوضوح في الملاحظات السريرية الخاصة بالمريض. يجب أن يتم إعطاء الأدوية خِفيةً فقط إذا كان الهدف الواضح والبارز من ذلك هو إنقاص مُعاناة المريض.

راجع قسم "دليل الجرعات للأدوية نفسية التأثير المُستخدمة بشكلٍ شائع بين كبار السن" في هذا الفصل.

المراجع

1. Royal College of Physicians. Medication for older people. Summary and recommendations of a report of a working party of The Royal College of Physicians. J R Coll Physicians Lond 1997; 31:254–257.
2. Bowie MW, et al. Pharmacodynamics in older adults: a review. Am J Geriatr Pharmacother 2007; 5:263–303.
3. Baldwin R, et al. Management of depression in later life. Adv Psychiatr Treatment 2004; 10:131–139.
4. Munro J, et al. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond Pharmacovigilance. Br J Psychiatry 1999; 175:576–580.
5. O'Connor DW, et al. The safety and tolerability of clozapine in aged patients: a retrospective clinical file review. World J Biol Psychiatry 2010; 11:788–791.
6. Douglas IJ, et al. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self-controlled case series study. BMJ 2008; 337:a1227.
7. Mayersohn M. Special pharmacokinetic considerations in the elderly. In W Evans, J Schentage, J Jusko, eds. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. Vancouver, WA: Applied Therapeutics Inc, 1992.
8. Morriss R, et al. Lithium and eGFR: a new routinely available tool for the prevention of chronic kidney disease. Br J Psychiatry 2008; 193:93–95.
9. National Institute for Health and Care Excellence. British National Formulary (BNF). 2020; https://bnf.nice.org.uk
10. Royal College of Psychiatrists. College statement on covert administration of medicines. Psychiatric Bulletin 2004; 28:385–386.
11. Haw C, et al. Administration of medicines in food and drink: a study of older inpatients with severe mental illness. Int Psychogeriatr 2010; 22:409–416.
12. Haw C, et al. Covert administration of medication to older adults: a review of the literature and published studies. J Psychiatr Ment Health Nurs 2010; 17:761–768.

الخرف (العته)

الخرف هو متلازمة مترقية تصيب حوالي 5% من الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً، وتزيد هذه النسبة إلى 20% لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 80 عاماً. يتميز هذا الاضطراب بتدهورٍ معرفي، وضعف الذاكرة والتفكير، وفقدان تدريجي للمهارات اللازمة للقيام بالأنشطة اليومية. من الشائع حدوث تغيراتٍ في المزاج، والشخصية، والسلوك الاجتماعي. [1]

يتم تصنيف الأنماط المختلفة من الخرف حسب العمليات المرضية المختلفة التي تؤثر على الدماغ. ويُعد السبب الأشيع للخرف هو داء الزهايمر Alzheimer's disease (AD)، وهو مسؤول عن حوالي 60% من مجمل الحالات. ويُمثل الخرف الوعائي والخرف المرافق لوجود أجسام ليوي dementia with Lewy bodies (DLB) السبب المسؤول عن أغلب الحالات الأخرى. قد يترافق داء الزهايمر مع الخرف الوعائي ويكون من الصعب تفريقهما من الناحية السريرية غالباً. كما يتم مصادفة وجود الخرف لدى حوالي 30–70% من المصابين بداء باركنسون [1] (انظر القسم المنفصل حول داء باركنسون).

داء الزهايمر

آلية عمل الأدوية ذات التأثير المعزز للاستعراف المُستخدَمة لدى مرضى الزهايمر

مثبطات الاستيل كولين استيراز Acetylcholinesterase inhibitors (AChE)

تم اسناد حدوث داء الزهايمر إلى الفرضية الكولينيرجية عند ملاحظة أن التراجع المعرفي المترافق مع المرض ينتج عن ترقي خسارة العصبونات الكولينيرجية وتناقص مستويات الاستيل كولين (في الدماغ). [2] مع ذلك، لم يعد الاعتقاد بأن الضعف الكولينيرجي بمفرده مسؤولاً عن هذه الأعراض سائداً. [3]

يوجد حالياً ثلاثة أدوية مرخصة من مثبطات الاستيل كولين كولين استيراز AChE في المملكة المتحدة وأماكن أخرى لعلاج الحالة الخفيفة وحتى المتوسطة من الخرف عند الإصابة بالزهايمر: الدونيبيزيل donepezil، والريفاستيغمين rivastigmine، والغالانتامين galantamine. يوصى باستخدام هذه الأدوية الثلاثة الآن حتى في حالة العته الشديد. إضافةً إلى ذلك، تم ترخيص استخدام الريفاستغمين لعلاج الخرف الخفيف وحتى المتوسط المترافق مع داء باركنسون.

وُجد أن كلاً من الاستيل كولين استيراز acetylcholinesterase (AChE) وبيوتيريل كولين استيراز butyrylcholinesterase (BuChE) يلعبان دوراً هاماً في تدرّك الاستيل كولين. [4] تختلف مثبطات الكولين استيراز في التأثير الدوائي: يثبط الدونيبيزيل الاستيل كولين استيراز بشكلٍ انتقائي، ويؤثر الريفاستغمين على كلٍ من الاستيل كوين استيراز والبيوتيركولين استيراز، ويقوم الغالانتامين بتثبيط الاستيل كولين استيراز بشكلٍ انتقائي كما يملك خواص شادة للمستقبلات النيكوتينية. [5] وحتى الآن، لم تبدي هذه الاختلافات فروقاتٍ مهمة في الفاعلية أو القابلية للتحمل. (انظر الجدول 66.1 للمقارنة بين مثبطات الاستيل كولين استيراز).

الميمانتين Memantine

تم ترخيص الميمانتين Memantine في المملكة المتحدة وأماكن أخرى لعلاج الحالات المتوسطة وحتى الشديدة من الخرف في داء الزهايمر. يعتقد الخبراء أن له تأثيراتٍ علاجية بتأثيره على كمُناهضٍ غير تنافسي، ذو ألفة منخفضة وحتى متوسطة، لمستقبلات N-methyl-D-aspartate (NMDA) ترتبط بطريقةٍ تفضيلية لفتح قنوات الكالسيوم المرتبطة بمستقبلات NMDA. يقوم هذا التأثير المتعلق بالارتباط بحصار تدفق الشوارد عبر مستقبلات NMDA وبالتالي يُعتقد أن له فعلاً تلطيفياً لأثر ارتفاع مستويات الغلوتامات الواضح والمرضي (وعلى استثارة العصبونات ذات التأثيرات السمية) والذي قد يؤدي إلى تعطل العصبونات [6]. (انظر الجدول 6.1).

الجدول 1.6 خصائص الأدوية المعززة للاستعراف [7–14]

	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine
آلية التأثير الابتدائية	تثبيط AChE (انتقائية + قابلة للعكس)	تثبيط AChE (قابلة للعكس + تثبيط غير تنافسي)	تثبيط AChE (تنافسية + قابلة للعكس)	مناهضة لمستقبل الغلوتامات
آلية أخرى	–	تثبيط BuChE	شادات للمستقبلات النيكوتينية	مناهضة لمستقبل 5-HT3
جرعة البدء	5 ملغ يومياً	1.5 ملغ مرتين/اليوم (عبر الفم) أو (لصاقة 4.6 ملغ/24 ساعة)	8 ملغ من الدواء المديد يومياً أو (محلول 4 ملغ مرتين يومياً)	5 ملغ يومياً
جرعة العلاج الاعتيادية (والجرعة العُظمى)	10 ملغ يومياً	3–6 ملغ مرتين/اليوم (عبر الفم) أو (لصاقة 5.9 ملغ/24 ساعة)	16–24 ملغ من الدواء المديد يومياً أو (محلول 8–12 ملغ مرتين يومياً)	20 ملغ يومياً أو (10 ملغ مرتين يومياً)
الفترة الدُنيا الموصى بها بين رفع الجرعات	4 أسابيع (زيادة بمقدار 5 ملغ يومياً)	أسبوعان بالنسبة للطريق الفموي (زيادة بمقدار 1.5 ملغ مرتين يومياً) 4 أسابيع بالنسبة للصاقات	4 أسابيع (الزيادة بمقدار 8 ملغ من الدواء المديد يومياً أو بمقدار 4 ملغ مرتين يومياً بالنسبة للمحلول)	أسبوع واحد (زيادة بمقدار 5 ملغ أسبوعياً)
التأثيرات الضارة [7–13] *الشائعة جداً: ≥1/10 و الشائعة: ≥1/100	الإسهال*، الغثيان*، الصداع*، الرشح الشائع، القلق، الإهلاسات، الهياج، السلوك العدواني، الأحلام المزعجة، الكوابيس، الغشي، الدوار، القلق، التقيؤ، الانزعاج البطني، الطفح، الحكة، التشنجات العضلية، السلس البولي، التعب، الألم	القهم*، الدوار*، الغثيان*، الإقياء*، الإسهال*، نقص الشهية، الكوابيس، التهيج، التشوش، القلق، الصداع، النعاس، الرعاش، ألم بطني وعسر هضم، التعرق، التعب والوهن، الإعياء، فقدان الوزن (قد يختلف شيوع التأثيرات الضارة المرافقة لاستخدام اللصاقات عن تلك المرافقة للمضغوطات)	الغثيان*، الإقياء*، نقص الشهية، الإهلاسات، الاكتئاب، الغشي، الدوار، الرعاش، الصداع، النعاس، الخمول، تباطؤ القلب، فرط التوتر الشرياني، ألم وانزعاج بطني، الإسهال، عسر الهضم، التشنجات العضلية، التعب، الوهن، الإعياء، فقدان الوزن، السقوط	فرط الحساسية للدواء، النعاس، الدورا، اضطراب التوازن، فرط التوتر الشرياني، بحة الصوت، الإمساك، ارتفاع قم اختبارات الوظيفة الكبدية، الصداع

(يُتبع)

الجدول 6.1 (تكملة)

Characteristic	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine
نصف العمر (ساعات)	~ 70	~ 1 (الطريق الفموي) 3–4 (للصاقات)	7–8 (للمحلول الفموي) 8–10 (للمضغوطات مديدة التأثير)	60–100
الاستقلاب	CYP 3A4 CYP 2D6 (بشكلٍ أقل)	تدخل صغير للأنزيمات المُماكبة لِ CYP	CYP 3A4 CYP 2D6	غير كبدي بشكلٍ أولي
التفاعلات بين الأدوية	نعم (انظر الجدول المنفصل)	التفاعلات غير مُحتَمَلة	نعم (انظر الجدول المنفصل)	نعم (انظر الجدول المنفصل)
تأثيرات الغذاء على الامتصاص	–	تؤخر الامتصاص وتطيله	تؤخر الامتصاص لكنها لا تطيله	–
تكلفة التحضيرات [7–14] (بالنسبة لشهر واحد من العاج كالمعتاد، أي الجرعة العظمى في المملكة المتحدة)	المضغوطات 1.52 £ الأقراص المنحلة عبر الفم 10.43 £ المحلول الفموي 100.22 £	المضغوطات 66.10 £ المحلول الفموي (2 ملغ/مل) 135.55 £ اللصاقات 9.5 ملغ: 19.97 £ 4.6 ملغ و 13.3 ملغ: 77.97 £	المضغوطات: 79.80 £ المحلول الفموي (4 ملغ/مل): 201.60 £	الأقراص: 8.46 £ط الأقراص الذوابة في الفم: 49.98 £ المحلول الفموي 10 ملغ/مل: 61.77 £ ملاحظة: تكون الزجاجات مزودة بمضخة للجرعة تعطي 5 ملغ في 0.5 مل كل دفعة
التكلفة النسبية	$	$$	$$	$
حالة الترخيص	الرخصة متوفرة	الرخصة متوفرة	الرخصة متوفرة	الرخصة متوفرة

فاعلية الأدوية المحسنة للاستعراف التي يتم استخدامها في حالة الإصابة بالخرف

لا يتوفر حالياً علاج لتعديل أو عكس تفاقم المرض في حالة الإصابة بالخرف. ولذا يتم التوجه إلى التداخلات العلاجية عند ظهور أعراضٍ معينة أو لإحداث تحسن أو إبطاء التدهور في الوظائف الاستعرافية.

قد تؤمن مثبطات الاستيل كولين استيراز AChE-Is فوائد استعرافية، ووظيفية، وشاملة بسيطة في الحالات الخفيفة والمعتدلة من الخرف. [15]

يبدو أن للأنواع الثلاثة من مثبطات الاستيل كولين استيراز تأثيراتٍ سريرية متشابهة إلى حدٍ كبير، كما تم تقديره في الفحص المصغر للحالة العقلية the Mini Mental State Examination (MMSE)، وهو تقييم أساسي للوظيفة الاستعرافية مؤلف من 30 نقطة و في مقياس تقييم داء الزهايمر the Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS-cog)، وهو مقياس من 70 نقطة لتقييم اضطراب الوظيفة الاستعرافية بشكلٍ كبير. يُقدر مجال العدد المطلوب للعلاج number needed to treat (NNT) (للتحسن بمقدار > 4 نقاط على مقياس ADAS-cog) ويبلغ هذا المجال 4 حتى 12. [16]

الميمانتين Memantine

وجدت إحدى الدراسات التحليلية للميمانتين أن مجال NNT يتراوح بين 3 حتى 8 [17] بالنسبة للوظيفة الاستعرافية المُحسنة.

استنتجت مراجعة كوكراين للميمانتين أن لديه تأثير إيجابي قليل بعد العلاج لستة أشهر في الحالات المتوسطة وحتى الشديدة من الإصابة بداء الزهايمر. لم يكن التأثير الإيجابي الصغير قابل للكشف سريرياً لدى المصابين بحالاتٍ الخرف الوعائي بينما كان بالكاد قابلاً للكشف لدى المصابين بداء الزهايمر. [17]

قامت دراسة في 2020 [18] بالبحث في فاعلية مثبطات الكولين استيراز والميمانتين على أرض الواقع. وجدت الدراسة أنه وبشكلٍ عام، أن التدهور البدئي في MMSE وفي مقياس Montreal Cognitive Assessment scores يحدث قبل عامين تقريباً من البدء بالعلاج الدوائي. تقوم الأدوية الموصوفة بتثبيت الأداء الاستعرافي لمدة 2–5 أشهر تالية. يتم تعزيز هذا التأثير في الحالات التي لديها ضعف استعرافي أكثر تدهوراً عند وصف الدواء ويتم إضعافه لدى المرضى الذين يتناولون الأدوية المُضادة للذهان. يميل المرضى الذين قاموا بتبديل الأدوية مرة واحدة على الأقل بالاستمرار في التدهور بشكلٍ ملحوظ بالنسبة إلى حالتهم ما قبل وصف الدواء، وبالتالي من المُلاحظ أنهم لا يستفيدون من التداخلات الدوائية.

بالمجمل، استجاب 68% من الأفراد للعلاج على شكل حالة من الثبات الاستعرافي قبل أن يستمروا بالتراجع إلى المعدل ما قبل المُعالجة.

التبديل بين الأدوية المُستخدمة في علاج حالة الخرف

يتم فقدان الفائدة العلاجية لمثبطات الاستيل كولين استيراز بشكلٍ سريع عندما يتم قطع الدواء [19] وقد لا تتم استعادتها بشكلٍ كامل عند إعادة البدء بالعلاج الدوائي. [20] لا يستبعد التحمل السيء لأحد العناصر التحمل الجيد لعنصرٍ آخر. [21] أكدت الدلائل الإرشادية للجمعية البريطانية للمداواة النفسية في حالة الخرف British Association for Psychopharmacology Guidelines for Dementia التي تم تنقيحها حديثاً أن التجارب المُقارِنة السابقة فشلت أية فروقاتٍ واضحة في الفاعلية بين الأنواع الثلاثة لمثبطات الاستيل كولين استيراز بالشكل المطلوب. كانت الفروقات الفروقات الأساسية التي تم إيجادها تتضمن نوع وشيوع التأثيرات الضارة. وبالنتيجة، يبدو أن توصياتهم القائلة بوجود نسبة كبيرة من المرضى (حتى 50%) قادرة على تحمل التبديل بين مثبطات الاستيل كولين استيراز وتستفيد منه في حال عدم تحمل أحدها ما زالت قائمة. [22]

تم نشر عدة حالات لتناذر الانسحاب عند إيقاف الدونيبيزيل donepezil، [23،24] مّما يشير إلى أنه يجب أن يتم تطبيق السحب التدريجي عند الإمكان. مع ذلك، وجدت إحدى الدراسات التي تُقارن التبديل المفاجئ والتبديل التدريجي من الدونيبيزيل إلى الميمانتين عدم وجود فروقاتٍ سريرية ذات صلة بالتأثيرات الضارة على الرغم من أن المرضى في مجموعة التبديل المُفاجئ عانوا من التأثيرات

الضارة الأشيع بالمقارنة مع مجموعة الإيقاف التدريجي (46% مقابل 32%، على التوالي). [25] (انظر تحت فقرة القدرة على التحمل للمعلومات حول التبديل إلى لصاقات الريفاستيغمين).

تم اقتراح مُقاربة عملية للتبديل بين مثبطات الاستيل كولين استيراز بعد مراجعة منهجية للأدب الطبي: [26] في حالة عدم التحمل، يجمل القيام بالتبديل إلى عنصرٍ آخر فقط بعد التعافي الكامل للتأثيرات الجانبية التالية لإيقاف العنصر الأول. في حالة انعدام الفاعلية، يمكن التبديل خلال ليلةٍ واحدة، مع وضع مخطط معايرة سريع بعد ذلك. لا يوصى بالتبديل إلى عنصرٍ آخر من مثبطات الستيل كولين استيراز لدى الأفراد الذين يبدون استفادة أقل بعد عدة سنوات من بدء العلاج.

تأثيراتٍ أخرى

قد تؤثر مثبطات الاستيل كولين استيراز أيضاً على الجوانب غير المتعلقة بالاستعراف لداء الزهايمر والأنماط الأخرى من الخرف. قامت العديد من الدراسات بالتحقق من سلامتها وفاعليتها في تدبير الأعراض غير الاستعرافية للخرف. انظر فقرة "تدبير الأعراض السلوكية والنفسية للخرف" للمزيد من المعلومات حوال هذه الأعراض.

الجرعة والصيغة

انظر الجدول 1.6 للمعلومات حول الجرعة.

ظهر أنه للصاقة الريفاستغمين (9.5 ملغ/24 ساعة) الفاعلية ذاتها للجرعات الأعلى التي تملكها المضغوطات مع تفوقها بالقابلية للتحمل في تجربة مُعشاة ثنائية التعمية مقارنةً مع عينة شاهدة تتناول الدواء الغفل randomised controlled trial (RCT) [27]، وتمّ تأكيدها في دراسة صينية. [28] كما تم تركيب بخاخ أنفي. [29]

وافقت جمعية الغذاء والدواء FDA على جرعة يومية أعلى من الدونيبيزيل donepezil مديد التحرر (23 ملغ) بالنسبة للحالات المتوسطة وحتى الشديدة من داء الزهايمر على أساس النتائج الإيجابية للطور الثالث من التجربة. ويتم تسويق الدونيبيزيل بجرعة 23 ملغ/اليوم حالياً في الولايات المتحدة الأمريكية وأجزاء من قارة آسيا. أظهر الدونيبيزيل بجرعة 23 ملغ/اليوم فوائد معرفية أكبر بشكلٍ واضح مقارنةً مع الدونبيزيل بجرعة 10 ملغ/اليوم وذلك في الطور الثالث من الدراسة الشاملة على المصابين بحالة متوسطة وحتى شديدة من داء الزهايمر، مع وجود فرق بين العلاج في التغير الوسطي في مقياس Severe Impairment Battery بمقدار 2.2 نقطة في المجموعة الكلية المدروسة وبمقدار 3.1 بالنسبة للمصابين بحالاتٍ متقدمة من داء الزهايمر .

شكل رفع الجرعة نوعاً من التحدي حيث تمت ملاحظة زيادة حدوث تأثيراتٍ جانبية هضمية عند زيادة جرعة الدونيبيزيل من 10 ملغ إلى 23 ملغ في اليوم .

نادراً ما تتظاهر هذه التأثيرات الجانبية قبل فترة شهر واحد .

قد يُعالج استخدام استراتيجيات المعايرة التدريجية هذه التأثيرات الجانبية الهضمية وقد تتضمن زيادة جرعة الدونبيزيل من 10 حتى 23 ملغ على فترة شهر أو شهرين عبر تناول مضغوطة بتركيز 10 ملغ إضافةً إلى مضغوطة بتركيز 5 ملغ مرة واحدة يومياً لمدة شهر واحد ومن ثم 23 ملغ مرة يومياً أو مضغوطة بتركيز 10 ملغ ومضغوطة بتركيز 23 ملغ على يومين متعاقبين. تم تصميم دراسة في كوريا الجنوبية لتحديد الاستراتيجية المثالية لزيادة الجرعة للمعايرة الناجحة حتى الوصول إلى 23 ملغ/اليوم. [30]

أكدت التوصيات السريرية على أهمية اختيار المرضى (شدة داء الزهايمر، والقابلية لتحمل الجرعات الأدنى من الدونيبيزيل، وغياب مضادات الاستطباب)، وعلى استراتيجية المعايرة التدريجية لرفع الجرعة وعلى المراقبة المناسبة وارشاد المرضى ومقدمي الرعاية المسؤولين عن تدبير مرضى الزهايمر. [30]

تمت الموافقة على الميمانتين مديد التحرر بجرعة 28 ملغ مرة يومياً بصيغة مضغوطة في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2010 وهو متوفر الآن بشكلٍ كبير. أبدى فاعليته في تجربة كبيرة متعددة الجنسيات من الطور الثالث حيث أظهرت أن إضافة الميمانتين مديد التحرر إلى الأدوية المثبطة للكولين استيراز التي يتم تناولها حسن من النتائج الأساسية مقارنةً مع العلاج الأحادي بمثبطات الكولين استيراز، والتي تتضمن قياسات الاستعراف والحالة العامة. كانت التأثيرات الضارة الأشيع هي الصداع، والاسهال، والدوار. [31]

لاحظ أن هذه الجرعات المرتفعة من الدونيبيزيل والميمانتين لم تتم الموافقة عليها بعد في المملكة المتحدة والعديد من الدول الأخرى. إضافةً إلى أن أغلب المرضى المسنين المصابين بذاء الزهايمر ممّن تتم رؤيتهم في الممارسة العملية على الأرجح أن يكونوا ضُعفاء ولديهم أمراضٍ مرافقة بالمقارنةً مع المرضى الذين شملتهم التجارب السريرية وبالتالي قد لا يتحملون الجرعات الأعلى.

العلاج بالمشاركة الدوائية

على الرغم من أن الدراسات التي تبحث في فوائد مشاركة منشطان إنزيم الاستيل الكولين استيراز مع الميمانتين وجدت نتائج متضاربة، أوصت الدلائل الإرشادية لكل من الأكادمية الأوربية لطب الأعصاب European Academy of Neurology (EAN)و المعهد الوطني البريطاني للصحة والرعاية National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [1] باستخدام المشاركة الدوائية بين مثبطات انزيم الأستيل كولين استيراز إضافةً إلى الميمانتين بدلاً من استخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز لوحدها لدى المصابين بحالة متوسطة وحتى شديدة من داء الزهايمر. يميل أن يكون الدليل الذي يدعم هذه التوصية إلى كونه ضعيف. [32] أكدت الدراسات عدم وجود تفاعلات بين الحرائك الدوائية والتأثيرات الدوائية بين إنزيمات الاستيل كولين استيراز والميمانتين. [34،33]

القدرة على التحمل

قد تختلف القدرة على تحمل مختلف أنواع مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز، لكن مجدداً من الصعب استنتاج خلاصة مع غياب المقارنات المباشرة الكافية. يمكن تقييم القدرة الإجمالية على التحمل بشكلٍ واسعٍ بالرجوع إلى الأرقام المأخوذة من التجارب السريرية. تتراوح معدلات السحب في تجارب الدونيبيزيل [36,35] من (4% حتى 16%) (دواء الغفل 1–7%).

بالنسبة للريفاستغمين، [38،37] تراوحت المعدلات من 7% حتى 29% (دواء الغفل 7%) وبالنسبة للغالانتامين [39–41] تراوحت بين 7% إلى 23% (دواء الغفل 7–9%). تتعلق الأرقام بالانسحابات المترافقة بشكلٍ خاص مع التأثيرات الضارة. تم تسجيل 12 كقيمة للرقم المطلوب للأذية number needed to harm (NNH) [16] حددت دراسة من قاعدة بيانات الوعي الدوائي الفرنسية أن العمر، واستخدام الأدوية المضادة للذهان، وخافضات التوتر، والأدوية التي تستهدف السبيل الغذائي والاستقلاب على أنها عوامل تترافق مع تفاعلات خطيرة مع مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز. [42]

تعطي **لصاقات الريفاستغمين** قابلية للتحمل مناسبة ومتفوقة مُقارنةً مع مضغوطات الريفاستغمين. [28،27] وجدت البيانات من ثلاث تجارب أن لصاقة الريفاستغمين كانت أفضل من المضغوطات بالنسبة للقدرة على التحمل مع حدوث تأثيراتٍ ضارة على السبيل الهضمي بشكلٍ أقل وكانت نسبة إيقاف الدواء بسبب هذه التأثيرات الضارة أقل. [43] تدعم البيانات التوصيات التي تقترح أن يتم تبديل مضغوطات الريفاستيغمين بجرعاتٍ أعلى (>6 ملغ/اليوم) بلصاقات الريفاستيغمين 9.5 ملغ/24 ساعة، بينما يجب أن يبدأ المرضى الذين يتناولون جرعاتٍ أقل (≤6 ملغ/اليوم) يجب أن يبدأوا بلصاقات بتركيز 4.6 ملغ/اليوم لمدة 4 أسابيع قبل زيادة الجرعة باستخدام لصاقة 9.5 ملغ/الساعة. كما يوصى بهذا التبديل الأخير بالنسبة للمرضى الذين يبدلون الدواء من مثبطات الكولين استيراز الفموية الأخرى إلى لصاقة الريفاستيغمين (مع فترة أسبوع من washout period بالنسبة للمرضى الحساسين للتأثيرات الضارة أو المرضى منخفضي الوزن أو من لديهم قصة لبطء القلب). [44] من الممكن أخذ زيادة الجرعة إلى 13.3 ملغ/24 ساعة بعين الاعتبار بعد 6 أشهر من تناول 9.5 ملغ/24 ساعة إن كانت هناك قدرة على التحمل، وحدث تراجع معرفي أو وظيفي هام. وجدت إحدى التجارب المُعشاة التي استمرت 48 أسبوعاً أن اللصاقة الأقوى (13.3 ملغ) تقوم بإنقاص التدهور بشكلٍ ملحوظ في الوظائف الأدائية المُستخدمة في الحياة اليومية بالمقارنة مع لصاقات 9.5 ملغ/24 ساعة وكانت قابلة للتحمل جيداً. [45]

يجب أن يتم إرشاد المرضى ومقدمي الرعاية إلى التفاصيل المهمة لتطبيق لصاقة الريفاستيغمين: [9]

- لا يجب أن يتم تطبيق اللصاقة الجلدية على الجلد في مصاب بجرح، أو متهيج، أو محمر.
- يجب تجنب إعادة تطبيقها على الموقع نفسه بالضبط من الجلد خلال 14 يوم لتقليل الخطورة المحتملة لتهيج الجلد
- يجب أن تتم إزالة لصاقة اليوم السابق قبل تطبيق واحدة جديدة كل يوم
- يجب وضع لصاقة واحدة فقط في الوقت ذاته
- لا يجب تجزئة اللصاقة إلى قطع

تكون التحذيرات التالية قائمة عند استخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز: الربو، الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD)، متلازمة العقدة الجيبية المريضة، شذوذات التوصيل فوق البطينية، الاستعداد للإصابة بالقرحات الهضمية، سوابق لحدوث النوبات والسلس بالإفاضة، كما هناك خطورة للتعرض لجرعة مفرطة قاتلة عند الخطأ بتطبيق اللصاقة. [46]

يبدو أن هناك قدرة جيدة على تحمل **الميمانتين** [47،48] وتتضمن الحالات المترافقة بتحذيرات الضعف الكبدي الشديد والصرع/النوبات [49] (انظر BNF أو ما يعادله للاطلاع على التعديل المطلوب في الجرعة في حالة الضعف الكلوي). تم تسجيل حدوث زيادة في INR عند مشاركة الميمانتين مع الوارفارين لدى حالاتٍ فردية .

التأثيرات الضارة

مثبطات إنزيم الكولين استيراز

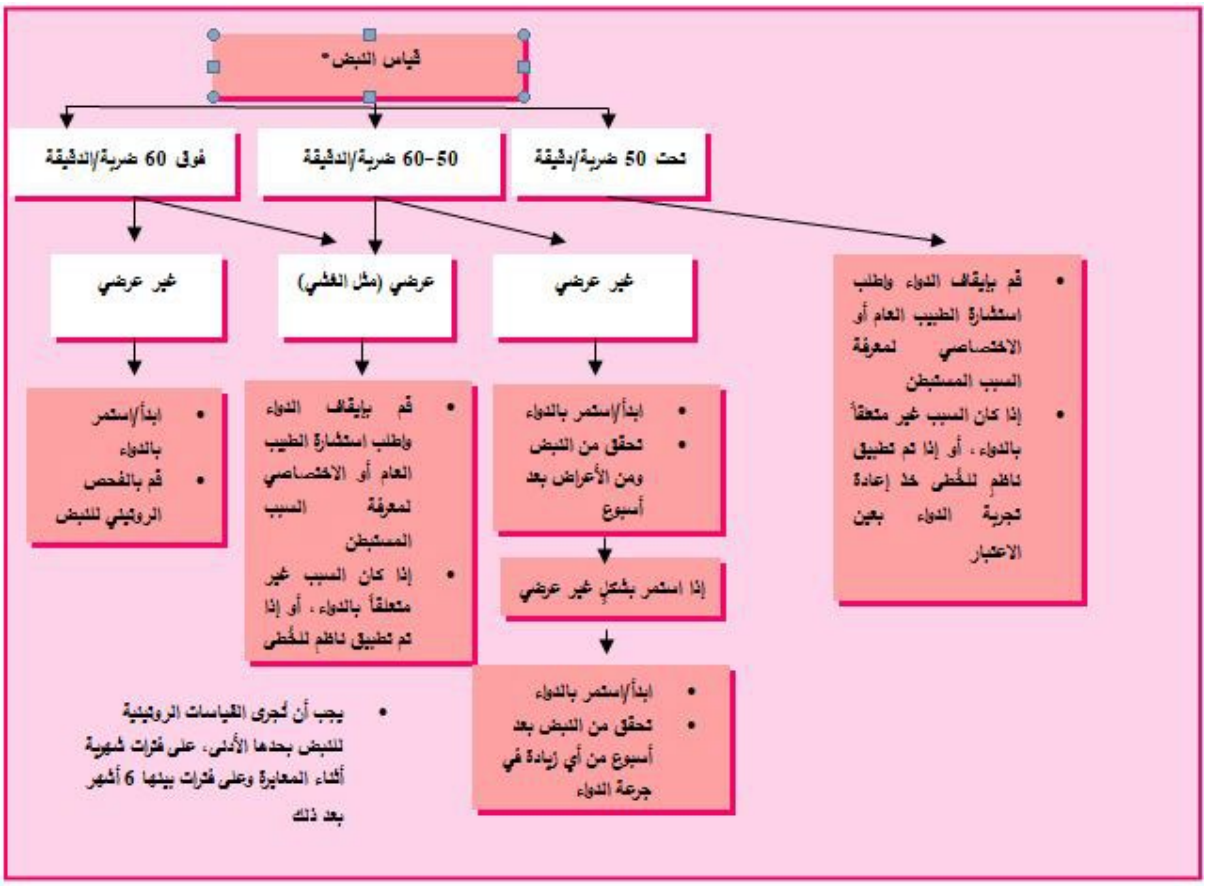
تكون التأثيرات الضارة متوقعة بشكلٍ كبير عند حدوثها مع إعطاء مثبطات إنزيم الكولين استيراز: يؤدي فرط الفعالية الكولينيرجية إلى حدوث الغثيان، والإقياء، والدوار، والقلق، والإسهال. [50] مثل أكثر ما يُحتمَل حدوث هذه التأثيرات عند بداية المعالجة أو عند زيادة الجرعة. وهي متعلقة بالجرعة وتميل لأن تكون عابرة، كما تم تسجيل حدوث السلس البولي. [51] لا يبدو وجود فروقاتٍ مهمة بين الأدوية فيما يتعلق في نمط أو شيوع التأثيرات الضارة، على الرغم من أن التجارب السريرية أشارت بشكلٍ عام أن التأثيرات الضارة للدونيبيزيل نادرة. وهذا قد يكون انعكاساً لجداول المعايرة القوية المستخدمة في تجارب الأدوية الأخرى .

وتبدو التأثيرات على السبيل الهضمي أشيع مع استخدام الريفاستيغمين الفموي في التجارب السريرية مُقارنةً مع مثبطات الكولين استيراز الأخرى، مع ذلك تقل المعايرة الأبطأ، والتأكد من أن الريفاستغمين الفموي يتم تناوله مع الطعام، أو استخدام اللصاقات من الخطورة الهضمية.

وجدت تحليل تقارير حالات السلامة الفردية لـ 16 سنة من VigiBase أن التأثرات الضارة الأشيع التي تم تسجيلها مع استخدام الاستيل كولين استيراز كانت أعراض عصبية نفسية (31.4%)، واضطراباتٍ في السبيل الهضمي (15.9%) واضطراباتٍ عامة وحالات تتعلق بوضع التطبيق (11.9%). كانت التفاعلات الدوائية الضارة بالنسبة للقلب والأوعية مسؤولة عن 11.7%. [52]

وبالرجوع إلى تأثيراتها الدوائية، قد يكون من المتوقع أن يكون لمثبطات إنزيم الأستيل كولين استيراز تأثيراتٍ مُبهمية على معدل ضربات القلب (أي إبطاء القلب) (انظر الشكل 1.6). قد تكون لاحتمالية حدوث هذا التأثير أهمية خاصة لدى المصابين بمتلازمة العقدة الجيبية المريضة أو اضطرابات التوصيل القلبية فوق البطينية الأخرى، كالحصار الجيبي الأذيني أو الأذيني البطيني. [7–12]

ازدادت التحذيرات حول إمكانية حدوث تأثيراتٍ ضارة على القلب عند استخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز بعد ظهور نتائج من تجارب الغالانتامين على الحالات الخفيفة من الضعف المعرفي mild cognitive impairment (MCI) التي ارتبطت زيادة الوفيات فيها مع الغالانتامين



الشكل 6.1 الإرشادات التوجيهية المُقترحة لتدبير المخاطر القلبية الوعائية قُبيل وأثناء العلاج بمثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز عند المصابين بداء الزهايمر [53، 54]

مُقارنةً مع دواء الغفل (1.5% مقابل 0.5% بالترتيب). [55] على الرغم من عدم سيطرة أي سبب معين للوفاة، حصلت أغلب الوفيات المسجلة بسبب الاضطرابات القلبية الوعائية. وبالنتيجة، أصدرت إدارة الغذاء والدواء FDA تحذيراً يقيد استخدام الغالانتامين بالنسبة للمرضى المصابين بحالاتٍ خفيفة من الضعف المعرفي MCI . وما تزال الصبة بداء الزهايمر غير واضحة. [56]

كشفت مراجعة من كوكراين لبياناتٍ تم تجميعها من التجارب المُعشاة على مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز أنه هناك نسبة أعلى بكثير لحدوث الغشي بين مجموعات مثبطات إنزيم الأستيل كولين استيراز مُقارنةً مع مجموعات دواء الغفل (3.43% مقابل 1.87%). قامت دراسة مجموعية باستخدام نمط دراسة الحالات والوقت والشواهد بتفحص السجلات الصحية الخاصة بـ 1.4 ملايين بالغٍ مسن في أونتاريو ووجدت أن العلاج باستخدام مثبطات إنزيم الأستيل كولين أستيراز يترافق مع خطورة مُضاعفة للاستشفاء بسبب بطء القلب. (أشار متابعة الدواء بعد التخريج من المشفى لدى نسبة تفوق نصف المرضى إلى حدوث قلة تقدير تقدير للسمية القلبية الوعائية لمثبطات إنزيم الأستيل كولين استيراز من قبل السريريين. [57]) ويبدو أن المرضى المصابين بعته أجسام ليوي أكثر عرضةً للإصابة باضطرابات بالتأثيرات الضارة لاضطرابات النظم التباطؤية لهذه الأدوية، والعائدة إلى عدم كفاية التعصيب الذاتي المترافقة مع هذا المرض. [58] وجدت دراسة مماثلة أن زيارات المرضى الذين يتناولون مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز إلى المشفى بسبب الغشي كانت أكثر شيوعاً أيضاً مقارنةً مع المجموعة الشاهدة: 31.5 مقابل 18.6 حادث من بين كل 1000 شخص في السنة (معدل الخطورة المُعدَل 1.76). [59]

لذا قدمت الشركة المصنعة للعناصر الثلاث جميعها نصيحةً بأنه يجب استعمال هذه الأدوية بحذر بالنسبة للمصابين بمرض قلبي وعائي أو بالنسبة للمرضى الذين يتناولون أدوية تقلل من معدل ضربات القلب في الوقت نفسه، مثل الديجوكسين وحاصرات بيتا .

على الرغم من اقتراح إجراء تخطيط قلب كهربائي إجباري قبل المباشرة بالعلاج [56]، إلّا أن إحدى المراجعات المنشورة قامت بإثبات نسبة وقوع التأثيرات الجانبية القلبية الوعائية منخفضة، ومن النادر حدوث تأثيراتٍ ضارة. إضافةً إلى أن قيمة المسح ما قبل العلاجي وإجراء تخطيط قلب كهربائي روتينياً ما تزال موضعاً للنقاش وغير موصى بهما حالياً من قبل NICE. مع ذلك يُنصح بالقيام بتخطيط القلب الكهربائي للمرضى الذين لديهم قصة إصابة بداء قلبي وعائي أو يتناولون أدوية لها تأثير سلبي على المزامنة القلبية مع مثبطات الاستيل كولين استيراز. (انظر Yorkshire and the Humber Clinical Networks Guidelines – The Assessment of Cardiac Status Before Prescribing Acetyl Cholinesterase Inhibitors for Dementia (2016.53

في دراسة على 204 مريضٍ مُسن مصاب بداء الزهايمر، تم تقييم التخاطيط الكهربائية للقلب وقيم ضغط الدم لديهم قبل وبعد بدء العلاج بمثبطات الاستيل كولين استيراز ، ولوحِظ أنه لم يترافق أي من مثبطات الأستيل كولين استيراز مع زيادة سلبية المزامنة القلبية، أو التأثيرات المسببة لاضطرابات النظم، أو التأثيرات الخافضة للضغط ولذلك لم يتم تقرير أي دواءٍ هو الأفضل فيما يتعلق بالتأثيرات المبهمية. [60]

وبشكلٍ مشابه، وجدت دراسة حشدية استعادية دنيماركية [61] عدم وجود فروقاتٍ جوهرية في خطورة الإصابة باحتشاء العضلة القلبية أو بحدوث قصور القلب بين المشاركين ممّن يتلقون الدونيبيزيل ومن يتناولون مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز. وفي الواقع ترافق استخدام الميمانتين بخطورة أكبر لكل أسباب الوفيات، على الرغم من اختيار الأفراد الأكثر مرضاً للعلاج بالميمانتين .

وجدت دراسة حشدية سويدية [62] أن استخدام مثبطات الاستيل كولين استيراز ترافقت مع نقصان خطورة احتشاء العضلة القلبية أو الوفاة بنسبة 35% لدى المصابين بداء الزهايمر. كان هذا الارتباط أقوى مع زيادة جرعات مثبطات الاستيل كولين استيراز. يجب إجراء تجارب مُعشاة لتأكيد نتائج هذه الدراسة المُراقِبة، ولكنها تتلاءم بشكلٍ جيد مع الملاحظات الأخرى حول نقصان نسبة الوفاة .

وجدت مراجعة للتأثيرات القلبية الوعائية لأدوية الخرف [63] أنه على الرغم من أن هذه الحوادث غير شائعة مع استخدام مثبطات الاستيل كولين استيراز ، كان هناك دليل على أنها ترافقت مع زيادة صغيرة لكنها هامة لحدوث الغشي وبطء القلب. كما يوجد هناك تقارير قليلة على أنها قد تترافق أحياناً مع تطاول القطعة QT ومع الدوران حول نقاط.

الميمانتين

كان هناك تقارير حول بطء القلب وتناقص البُقيا القلبية الوعائية المرافقة لاستخدامه على الرغم من المعرفة القليلة حول التأثيرات القلبية الوعائية للميمانتين. [63]

كشف تحليل البيانات الاستباقية المُجمّعة حول الميمانتين أن التأثيرات الضارة الأشيع تسجيلاً في التجارب ذات الشواهد التي تتناول دواء الغفل كانت الهياج (7.5% للميمانتين مقابل 12% لدواء الغفل)، والسقوط (6.8% مقابل 7.1%)، والدوار (6.3% مقابل 5.7%)، والإصابة عن طريق الصدفة (6.0% مقابل 7.2%)، والأعراض الشبيهة بالانفلونزا (6.0% مقابل 5.8%)، والصداع (5.2% مقابل 3.7%) والإسهال (5.0% مقابل 5.6%). [64]

قام أحد التحليلات لقاعدة البيانات الفرنسية للحذر الدوائيthe French Pharmacovigilance Database بمقارنة التأثيرات الضارة التي تم تسجيلها عند استخدام الدونبيزيل مع الميمانتين. كانت أشيع التفاعلات الدوائية الضارة التي حصلت مع استخدام الدونبيزيل لوحده والميمانتين لوحده على التوالي هي بطء القلب (10% مقابل 7%)، والضعف (5% مقابل 6%)، والاختلاجات (4% مقابل 3%). على الرغم من أنه من المعروف جيداً أن استخدام الدونبيزيل يترافق غالباً مع حدوث بطء القلب وأن استخدام الميمانتين يترافق مع حدوث النوبات، يشير هذا التحليل إلى أنه يمكن للميمانتين أيضاً أن يحرض بطء القلب وللدونبيزيل أن

يحرض النوبات، مّما يسلط الضوء على العناية المطلوبة عند معالجة المرضى المصابين بالخرف مّمن لديهم قصة للإصابة ببطء القلب أو الصرع. [65]

التداخلات الدوائية

قد تختلف قوة التداخلات أيضاً بين مثبطات الكولين استيراز المتوفرة حالياً. يتم استقلاب الدونبيزيل [66] والغالانتامين [67] من قبل إنزيمات السيتوكروم D6 2 و A4 3 وهكذا قد تتغير مستويات الدواء عبر تأثير الأدوية الأخرى التي تؤثر على وظيفة هذه الإنزيمات. كما قد تتداخل مثبطات الاستيل كولين بنفسها مع استقلاب أدوية أخرى على الرغم من أن ذلك قد يكون اعتباراً نظرياً.

تقريباً لا يوجد احتمال لتداخل الريفاستغمين على اعتبار أنه يُستقلَب في موضع التفاعل ولا يؤثر على الإنزيمات الكبدية .

قام أحد تحليلات التأثيرات الدوائية الاستباقية للتفاعلات الدوائية المُمكنة بين الريفاستغمين وأدوية أخرى من 22 صفاً علاجياً مختلفاً) مّمن يتم وصفها بشكلٍ شائعٍ بين المرضى المسنين بمقارنة معدلات الأفضلية المحتملة بين الريفاستيغمين ودواء الغفل.

لم يترافق استخدام الريفاستغمين مع أي نمطٍ واضحٍ من زيادة التأثيرات الضارة التي قد تشير إلى حدوث التداخلات الدوائية بالمقارنة مع دواء الغفل. [68]

وهكذا يبدو أن للريفاستغمين أقل احتمالية لإحداث التداخلات الدوائية التي تسبب المشاكل، هناك عاملاً قد يكون مهماً لدى مجموعة المسنين وهو الأدوية المتعددة (انظر الجدول 2.6).

وجد أحد التحليلات لقاعدة البيانات الفرنسية للحذر الدوائي the French Pharmacovigilance Database أن أغلب التفاعلات الدوائية التي تم تسجيلها فيما يتعلق بمثبطات الاستيل كولين استيراز كانت لها طبيعة التأثير الدوائي وكان أشيعها هو مشاركة مثبطات الاستيل كولين استيراز والأدوية التي لها تأثير مبطئ للقلي (حاصرات بيتا والديجوكسين والأميودارون ومناهضات قنوات الكالسيوم). أدى ثلث هذه التفاعلات تقريباً إلى تفاعلاتٍ دوائية ضارة للقلب والأوعية مثل بطء القلب، والحصار الأذيني البطيني، وانخفاض الضغط الشرياني .

كان ثاني أشيع تداخل دوائي مُسجل هو مشاركة مثبطات الاستيل كولين استيراز مع الأدوية ذات التأثير الكوليني التي تؤدي إلى المناهضة (المعاكسة) الدوائية. [69]

تم تلخيص جوانب التأثيرات الدوائية، وجوانب الحركية الدوائية، وجوانب الوراثة الدوائية حديثاً في مراجعتين شاملتين. [71،70]

متى يجب إيقاف المعالجة

بحثت دراسة كبيرة متعددة المراكز [72] على مرضى داء الزهايمر المتوسط وحتى الشديد مّمن هم في نفس المجتمع في التأثيرات طويلة الأمد للدونبيزيل على مدار 12 شهراً بالمقارنة مع إيقاف الدونبيزيل بعد 3 أشهر، أو التبديل إلى الميمانتين أو مشاركة الدونبيزيل مع الميمانتين. ترافق استمرار العلاج بالدونبيزيل مع استمرار الفوائد الاستعرافية، كما استفاد المرضى الذين لديهم درجة مقياس Mini Mental State (MMSE) قليلة بمقدار 3 أيضاً من العلاج. يشير هذا إلى أنه يجب على المرضى الاستمرار بالعلاج باستخدام مثبطات الاستيل كولين استيراز لأطول مدة ممكنة ولا يجب أن يحدث قطع لمقيتس MMSE عند إيقاف العلاج بشكلٍ تلقائي. علاوةً على ذلك، وجدت التحليلات الثانوية والتحليلات بعد هذه الدراسة أن سحب الدونبيزيل لدى المصابين بحالة متوسطة وحتى شديدة من الخرف رفع خطورة الإبقاء في دار المسنين خلال أشهر العلاج الاثني عشر ولكنه لم يبدي فرقاً خلال السنوات الثلاث التالية من المتابعة. أضاء هذا على نقطة أن يجب أن يتم تأكيد قرارات التوقف أو متابعة العلاج عبر المخاطر المحتملة من السحب، حتى لو كانت الفوائد المعروفة من الاستمرار بالعلاج غير واضحة. [73]

الجدول 2.6 التفاعلات بين الأدوية [8-75،74،12]

الدواء	الاستقلاب	يزداد التركيز	ينقص التركيز	التداخلات في تأثير الأدوية
Donepezil (Aricept ®)	عبر الركيزة 3A4 و 2D6	تناول Ketoconazole Itraconazole Erythromycin Quinidine Fluoxetine Paroxetine	تناول Rifampicin Phenytoin Carbamazepine Alcohol	مناهض مع الأدوية ذات التأثير المضاد للكولين ومع الحاصرات العصبية العضلية التنافسية (مثل التوبوكورارين tubocurarine). مقوي للنشاط المؤازر للمحاكيات الكولينية مثل الحاصرات العصبية العضلية المزيلة للاستقطاب (مثل السوكسينيل كولين)، والشادات الكولينيرجية، ومثبطات الكولين استيراز التي تؤثر محيطياً مثل النيوستيغمين. قد يكون لحاصرات بيتا، أو الأميودارون، أو حاصرات قنوات الكالسيوم التي تأثيراتٍ إضافية على التوصيل في القلب. يجب الحذر عند الاستخدام المترافق مع الأدوية المعروفة أنها تسبب تطاول QT و/أو الدوران حول النقاط. حدثت اضطرابات حركية والمتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان مع الاستخدام المترافق للأدوية المضادة للذهان ومثبطات الكولين استيراز. قد يؤدي الاستخدام المترافق مع العناصر الخافضة للنوبات إلى إنقاص عتبة حدوث النوبة.
Rivastigmin (Exelon®) e	استقلاب لا كبدي	لا تبدو التداخلات الاستقلابية مُحتملة الحدوث. قد يثبط الريفاستغمين استقلاب المواد الأخرى المعتمدة المتواسطة بإنزيم بيوتريل كولين استيراز مثل الكوكائين. يزيد تدخين التبغ من تصفية الريفاستغمين		مناهض مع الأدوية ذات التأثير المضاد للكولين ومع الحاصرات العصبية العضلية التنافسية (مثل التوبوكورارين tubocurarine). مقوي للنشاط المؤازر للمحاكيات الكولينية مثل الحاصرات العصبية العضلية المزيلة للاستقطاب (مثل السوكسينيل كولين) – والشادات الكولينيرجية مثل البيثانيكول أو مثبطات الكولين استيراز التي تؤثر محيطياً مثل النيوستيغمين. هناك تأثيرات تآزرية على التوصيل القلبي مع حاصرات بيتا، الأميودارون، حاصرات قنوات الكالسيوم. يجب الحذر عند الاستخدام المترافق مع الأدوية المعروفة أنها تسبب تطاول QT و/أو الدوران حول النقاط. حدثت اضطرابات حركية والمتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان مع الاستخدام المترافق للأدوية المضادة للذهان ومثبطات الكولين استيراز. قد يؤدي الاستخدام المترافق مع الميتوكلوبراميد إلى زيادة خطورة حدوث أعراض خارج هرمية
Galantamine (Reminyl®)	عبر الركيزة 3A4 و 2D6	تناول Ketoconazole Erythromycin Ritonavir Quinidine Paroxetine Fluoxetine Fluvoxamine Amitriptyline	غير معروف	مناهض مع الأدوية ذات التأثير المضاد للكولين ومع الحاصرات العصبية العضلية التنافسية (مثل التوبوكورارين tubocurarine). مقوي للنشاط المؤازر للمحاكيات الكولينية مثل الحاصرات العصبية العضلية المزيلة للاستقطاب (مثل السوكسينيل كولين)، والشادات الكولينيرجية، ومثبطات الكولين استيراز التي تؤثر محيطيًا مثل النيوستيغمين. كما يوجد تداخل محتمل تقوم بإنقاص معدل ضربات القلب بشكلٍ ملحوظ مثل الديجوكسين، حاصرات بيتا، وأنواع معينة من حاصرات قنوات الكالسيوم والأميودارون. يجب الحذر عند الاستخدام المترافق مع الأدوية المعروفة أنها تسبب تطاول QT و/أو الدوران حول النقاط (يوصي المُصنع بإجراء تخطيط كهربائي للقلب في تلك الحالات). حدثت اضطرابات حركية والمتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان مع الاستخدام المترافق للأدوية المضادة للذهان ومثبطات الكولين استيراز.

Memantine (Exiba ®)	غير كبدي في البداية	Cimetidine Ranitidine Procainamide Quinidine Quinine Nicotine Trimethoprim تم تسجيل حالاتٍ معزولة من ارتفاع INR عندما يترافق إعطاؤه مع الوارفارين (يُنصح بالمراقبة الوثيقة لزمن البرثرومبين أو لنسبة INR) قد تنقص الأدوية المقلونة للبول (pH ~ 8) من الإطراح الكلوي للميمانتين مثل مثبطات إنزم الكاربونيك آنهيدراز، وبيكربونات الصوديوم	غير معروف (من المحتمل أنه يحدث بسبب نقص المستويات المصلية من الهيدروكلوروثيازيد عند مشاركته مع الميمانتين)	قد يتم تعزيز تأثيرات المماكب L-dopa، والشادات الدوبامينية، والسيليغلين selegiline، والمضادات الكولينيرجية. قد تتناقص تأثيارت الباربيتيورات ومضادات الذهان تجنب استخدامه مع amantadine، و ketamine، و dextromethorphan – حيث يزيد خطر سمية الجهاز العصبي المركزي. هناك تقرير حالة واحد تم نشره حول احتمالية خطورة مشاركة الفينتوئين مع الميمانتين. قد يكون تعديل جرعة العوامل المضادة للتشنج، أو الدانترولين dantrolene، أو الباكلوفين baclofen عن إعطائها مع الميمانتين. هناك تقرير حالة واحد حول حدوث الرمع العضلي والتخليط عن مشاركته مع co-trimoxazol أو trimethoprim

لم يتم فهم سير فاعلية مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز عبر الوقت على الأمراض المسببة للخرف بشكلٍ كاملٍ. من الناحية الأخرى؛ هناك دليل على أن الأدوية – عندما يتم وصفها في البداية – قد تحقق ثباتية الوظيفة المعرفية لمدة 2–5 أشهر [18] لكن أشارت الدراسة التي تم توثيقها مؤخراً إلى أنه قد يكون لإيقاف الأدوية حتى في وقتٍ متأخرٍ من سير المرض تأثيراتٍ مسببة للتدهور. وفي الواقع أن هناك احتمالات لوجود اختلافاتٍ فردية في الاستجابة والتي لم يتم فهمها بشكلٍ جيدٍ إلى الآن ولا يمكن التنبؤ بها.

ولذا يجب اتخاذ القرارات حول إيقاف مثبطات الاستيل كولين استيراز لكل مريض بمفرده، مع أخذ ملاحظات العائلة ومقدمي الرعاية بالحسبان. مع ذلك تم الإجماع حول الرأي بأنه إذا كان الدواء قابلاً للتحملٍ بشكلٍ جيد وكانت الصحة الجسدية للمريض ثابتة، من الأفضل الاستمرار بتناول الدواء .

يجب موازنة مخاطر إيقاف الأدوية المعالجة للخرف مقابل حدوث التأثيرات الجانبية وتكاليف الاستمرار بالعلاج. [95]

إضافةً إلى ذلك، وجدت إحدى التحليلات التلوية التي تقيم فاعلية الأنواع الثلاثة من مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز والميمانتين وعلاقتها بشدة داء الزهايمر أن فاعلية جميع الأدوية ما عدا الميمانتين كانت غير مرتبطة بشدة الخرف في جميع المجالات. في الواقع كان تأثير الميمانتين على الضعف الوظيفي أفضل لدى المرضى المصابين بداءٍ شديد.

أظهرت النتائج بوضوح أن المرضى في مختلف مراحل الخرف يحتفظون بالقدرة على الاستجابة للعلاج بمثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز والميمانتين. وبذلك تكون تأثيرات الدواء غير مرتبطة فعلياً بشدة المرض.، ويمكن للمرضى من مختلف مجالات الشدة المصابين بها الاستفادة من العلاج الدوائي. يشير ذلك إلى أنه لا يجب أن تعيق شدة المرض العلاج بهذه الأدوية. [76]

تم تلخيص دليل الممارسة السريرية لإيقاف أدوية الخرف في القسم التالي. [77]

أسباب إيقاف العلاج

- عندما يقرر المريض/مقدم الرعاية أن يوقف الدواء (بعد أن يتم نصحه حول مخاطر وفوائد إيقاف العلاج)
- عندما يرفض المريض أخذ الدواء (لكن انظر قسم الإعطاء الخفي للأدوية)
- عندما يكون هناك مشاكل متعلقة بمطاوعة المريض حيث لا يمكن حلها بشكلٍ منطقي
- عندما يتفاقم التدهور المعرفي أو الوظيفي أو السلوكي لدى المريض بسبب العلاج
- عند ظهور تأثيراتٍ جانبية غير قابلة للتحمل
- عندما تجعل الأمراض المرافقة العلاج خطير وغير مُجدٍ (مثل الأمراض الانتهائية)
- عندما لا يكون هناك فائدة ذات هدفٍ سريري من الاستمرار بالعلاج (يجب أن يتم استخدام المحاكمة السريرية هنا بدلاً من إيقاف العلاج عندما يصل المريض لمجموعٍ معينٍ من النقاط)
- عندما تتفاقم حالة الخرف إلى مرحلة الضعف الشديد (المرحلة 7 على مقياس التدهور الشامل: الإصابة بصعوباتٍ في البلع)

عندما يتم اتخاذ قرار إيقاف العلاج (لأسبابٍ غير نقص القدرة على التحمل)، يُنصح بإنقاص الجرعة تدريجياً ومراقبة المريض بحثاً عن دليلٍ على التراجع الهام أثناء الأشهر 13 القادمة. يجب التفكير في معاودة المعالجة إذا حدث مثل هذا التراجع.

توصيات NICE

تم تحديث دليل NICE حول الخرف [78] في حزيران 2018.

ملخص دليل NICE لعلاج داء الزهايمر [78،79]

- يوصى باستخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين الثلاث الدونبيزيل والغالانتامين والريفاستغمين لتدبير الحالات الخفيفة وحتى المتوسطة من داء الزهايمر
- يوصى بالميمانتين لتدبير الحالات المتوسطة لداء الزهايمر للمرضى الذين لا يتحملون مثبطات الاستيل كولين استيراز أو لديهن مضادات استطباب لها، أو لتدبير الحالات الشديدة من الخرف .
- بالنسبة للمرضى الذين تم إثبات تشخيصهم بداء الزهايمر والذين يتناولون مثبطان إنزيم الاستيل كولين استيراز :
  - خذ مشاركة الميمانتين بالإضافة إلى مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز إذا كانوا مصابين بدرجة متوسطة من المرض؛
  - أعطِ الميمانتين إضافةً إلى مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز إذا كانوا مصابين بدرجة شديدة من المرض
- يجب أن يتم العلاج تحت الشروط التالية :

بالنسبة للمرضى الذين لا يتناولون مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز أو الميمانتين، يجب أن تبدأ الوصفات العلاج بهذه الأدوية فقط عند أخذ نصيحة الطبيب الذي لديه المعرفة والمهارات الضرورية.

يجب أن تتضمن:

- الاختصاصات الطبية للرعاية الثانوية مثل الأخصائيين النفسيين، الأخصائين في طب الشيخوخة، والأخصائين الأمراض العصبية؛
  - و
- فنيي الرعاية الصحية الآخرين (مثل الطبيب العام، واستشاريي التمريض، وممارسي التمريض المتقدم)، إذا كان لديهم خبرة سريرية في تشخيص وعلاج داء الزهايمر.

- حالما يتم اتخاذ القرار حول البدء بمثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز أو الميمانتين، قد يتم كتابة الوصفة الأولى من قبل الرعاية الأولية.
- بالنسبة للمرضى الذين تم إثبات تشخيصهم بداء الزهايمر والذين يتناولون أحد مثبطات إنزيم الأستيل كولين استيراز، قد يبدأ الذي يكتب الوصفة في الرعاية الأولية بالعلاج باستخدام الميمانتين دون أخذ نصيحة من الأخصائي السريري.
- تأكد من الترتيبات المحلية للوصف الدواء، وإعطائه، ومراجعة العلاج تتبع الإرشادات التوجيهية لِـ NICE للحصول على القيمة المثلى للأدوية. [80]
- لا تقم بإيقاف مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز لدى المرضى المصابين بداء الزهايمر بسبب شدة المرض فقط.
- يجب أن يبدأ العلاج بمثبطات الاستيل كولين استيراز بالدواء ذي التكلفة الأقل (مع الأخذ بالحسبان الجرعة اليومية المطلوبة وسعر الجرعة حالما تبدأ العناية المشتركة). قد يتم أخذ البديل بعين الاعتبار حسب ملف التأثيرات الضارة ، والاستثناءات المتعلقة بالالتزام ، والأمراض المرافقة للدواء، واحتمال حدوث تداخلات دوائية، وملفات الجرعات.

ملخص دليل NICE لعلاج الخرف غير المرتبط بالزهايمر [78 ،79]

- أعطِ الدونبيزيل أو الريفاستغمين للمرضى المصابين بحالة خفيفة وحتى متوسطة من عته أجسام ليويDLB
- خذ الغلانتامين بعين الاعتبار فقط بالنسبة للمرضى المصابين بحالة خفيفة وحتى متوسطة من عته أجسام ليوي إذا كان الدونيبيزيل أو الريفاستغمين غير قابلان للتحمل.
- خذ الريفاستغمين أو الدونبيزيل بعين الاعتبار بالنسبة للمصابين بحالة شديدة من عته أجسام ليوي.

خذ الميمانتين بعين الاعتبار للمصابين بعته أجسام ليوي إذا لم تكن هناك قدرة على تحمل مثبطات الاستيل كولين استيراز أو بوجود مضادات استطبابٍ لها.

- قم بأخذ مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز والميمانتين بعين الاعتبار بالنسبة للمصابين بالعته الوعائي إذا كان هناك شك بإصابتهم المرافقة بداء الزهايمر، أو عته داء باركنسون، أو عته أجسام ليوي.
- لا تقم بوصف مثبطات الاستيل كولين استيراز أو الميمانتين للمصابين بالعته الجبهي الصدغي
- لا تقم بوصف مثبطات الاستيل كولين استيراز أو الميمانتين للمرضى الذين لديهم ضعف في الاستعراف سببه التصلب المتعدد.
- انظر فقرة عته داء باركنسون في ارشادات NICE التوجيهية حول داء باركنسون للاسترشاد إلى التدبير الدوائي.

أدوية قد تؤدي إلى ضعف في الاستعراف [1]

- كن حذراً من أن بعض الأدوية التي يتم وصفها بشكلٍ شائع تترافق مع زيادة الحمل المضاد للكولين وتؤدي بالتالي لضعف في الاستعراف .
- خذ التقليل من استخدام الأدوية المرتبطة بزيادة الحمل المضاد للكولين بعين الاعتبار، وابحث عن البدائل إن أمكن ذلك:
  - عند التقيم فيما إذا كان يجب إحالة المريض الذي نشك بإصابته بالعته (الخرف) للتشخيص
  - أثناء مراجعة الأدوية للمرضى المتعايشين مع حالة الخرف
- انتبه لوجود أدواتٍ مُثبتة لتقييم الحمل المضاد للكولين لكن لا يوجد دليل كافٍ لتفضيل إحداها على الأخرى (انظر قسم "الوصف الأكثر أماناً فيما يتعلق بحالات الصحة الجسدية عند الإصابة بالخرف")
- للاسترشاد حول القيام بمراجعة الأدوية، انظر إلى مراجعة الأدوية في ارشادات NICE التوجيهية حول اختيار الأدوية الأمثل.

ملاحظة: يمكن الوصول إلى مقياس The Anticholinergic Effect on Cognition أو (AEC) عبر الرابط:
www.medichec.com

علاجاتٍ أخرى (عندما يبقى الدليل غير مؤكد)

وجدت مراجعة كوكراين Cochrane أنه على الرغم من أن Ginkgo biloba يبدو آمناً دون تأثيراتٍ جانبية زائدة مقارنةً مع الدواء الغفل، إلّا أنه لم تكن هناك دلائلاً كافية على أنه فعالاً لحالات الخرف والاضطراب المعرفي.

كانت العديد من التجارب صغيرة جداً واستخدمت طرائقاً غير مقنعة، ولم يكن بالإمكان تجنب التحيز للنشر.

كانت خلاصة المراجعة أن الفائدة السريرية لنبتة الجنكة الصينية ginkgo في حالات الخرف أو الاضطراب المعرفي متضاربة بعض الشيء وغير مقنعة. [81]

وجدت النظرة الشاملة على المراجعات المنهجية أن لها تأثيراتٍ من المحتمل أن تكون مفيدة عندما يتم تطبيقها بجرعاتٍ أكبر من 200 ملغ/اليوم (عادةً 240 ملغ/اليوم) لمدة 5 أشهر على الأقل.

يُطلَب إجراء المزيد من التجارب المُعشاة متعددة المراكز واسعة النطاق ومصممة بدقة أكبر نظراً إلى الجودة المنخفضة للأدلة. [82]

لاحظت العديد من التقارير أن نبتة الجنكة الصينية قد تزيد من خطر النزف. [83] ويُستخدَم الدواء على نطاقٍ واسعٍ في ألمانيا وبشكلٍ أقل في الأماكن الأخرى.

قامت مراجعة كوكراين لاستخدام فيتامين هـ (E) في حالات داء الزهايمر والاضطراب المعرفي الخفيف mild cognitive impairmentأو (MCI) باختبار ثلاث دراسات. توصل المؤلفون إلى أنه ليس هناك دليلاً على فاعلية فيتامين هـ في منع أو معالجة المصابين بداء الزهايمر أو باضطرابٍ معرفي خفيف ويجب إجراء المزيد من البحث لتحديد دوره هنا. [84]

مع ذلك أظهرت تجربة TEAM-AD وهي تجربة مُعشاة لإعطاء 2000 وحدة دولية/اليوم من الفيتامين هـ لِـ613 مصاب بحالة خفيفة وحتى متوسطة من داء الزهايمر، انخفاضاً بنسبة 19% في النتيجة الأولية، وفي المعدل السنوي لتراجع أنشطة الحياة اليومية وذلك في ذراع فيتامين هـ؛ لاحظ المؤلفون أن ذلك يكافئ تأخيراً لمدة 6 أشهر في تفاقم المرض.

بالنسبة للنتائج الثانوية، كانت الزيادة في الوقت المطلوب لتقديم الرعاية أعلى بمدة ساعتين في مجموعة دواء الغفل مقارنةً مع مجموهة فيتامين هـ؛ ولم يكن هناك فوائد على الاستعراف أو على أي نتائج ثانوية أخرى. [85]

استخدمت التجارب الفيتامين E على داء الزهايمر ألفا توكوفيرول α-tocopherol بجرعات أعلى بكثير من تلك المسموح بها في اليوم والتي تبلغ 22.4 وحدة دولية، مّما أدى إلى نتائجٍ ضارة مثل زيادة خطورة الإصابة بالنشبة النزفية، وسرطان البروستات، وقصور القلب، وارتفاع نسبة الوفيات .

يجب أن تتم موازنة فائدته مقابل التأثيرات الضارة قبل التوصية باستعماله وذلك بسبب الدليل على محدودية فاعلية الفيتامين E في الإصابة بداء الزهايمر. [86]

لم تجد مراجعة كوكراين أن إعطاء **حمض الفوليك** مع أو بدون **فيتامين ب12** يُحسن من الوظيفة المعرفية للمسنين غير المختارين من المصابين أو غير المصابين بالخرف. [87] على الرغم من وجود بياناتٍ من مراجعة حديثة، يبدو أن المكملات الغذائية الحاوية على حمض الفوليك يمكنها تحسين الوظيفة الاستعرافية عبر إنقاص مستويات الهوميوسيستئين(Hcy) ، والعناية الوعائية، وإضعاف الحالة الالتهابية، وتعديل عوز حمض الفوليك في المخ، والاستجابة المضادة للتأكسد، يمتلك المرضى الذين لديهم مستوياتٍ مرتفعة من الهوميوسيستئين على وجه الخصوص استجابةً أفضل للمكملات الغذائية الحاوية على حمض الفوليك، والذي قد يحدث بسبب انخفاض تركيز الفولات في المصل .

إن الجرعة المثالية المطلوبة من حمض الفوليك لإحداث التحسن الممكن في الوظيفة الاستعرافية غير معروفة حالياً. [88]

يبدو أن زيادة مستويات الهوميوسيستئين تمثل عامل خطر مُحتمَل للحدوث ضعف الاستعراف .

تشير بعض الأدلة إلى أن المكملات الغذائية الحاوية على فيتامين ب قد تقلل من التراجع المعرفي عبر إنقاصها لمستويات الهوميوسيستئين .

قامت إحدى التحليلات التلوية الحديثة بتقييم فاعلية حمض الفوليك مع **فيتامين ب12 و/أو فيتامين ب6** في إنقاص مستويات الهوميوسيستئين، مّما يقلل التدهور المعرفي للمرضى المسنين المصابين بداء الزهايمر أو الخرف .

كانت المكملات الغذائية الحاوية على فيتامين ب فعالة في إنقاص المستويات المصلية للهوميوسيستئين؛ مع ذلك لم تتم ترجمة هذا إلى تحسن الاستعراف، مّما يشير إلى أن البيانات المتوفرة حول التحسن في الاستعراف الحاصل بفضل فيتامين ب عن طريق إنقاص مستويات الهوميوسيستئين ما زال موضع جدل. [89]

تضمنت مراجعة كوكراين **لإعطاء أحماض أوميغا-3 الدهنية** لعلاج الخرف ثلاث تجارب قامت بالتحري حول 632 مصاباً بحالة خفيفة وحتى متوسطة من الخرف. وجدت المراجعة أن تناول المكملات الحاوية على الأحماض الدهنية أوميغا-3 عديدة اللاتشبع لمدة 6 أشهر لم يكن له تأثيراً على الاستعراف (من ناحية التعلم والفهم)، ولا على الوظائف اليومية، ولا على نوعية الحياة، ولا على الصحة العقلية. كما لم يكن لها تأثيراً على مستويات الشدة الإجمالية للمرض.

لم تسجل هذه التجارب التأثيرات الجانبية جيداً، لكن ام تشرح أي من الدراسات حدوث تأثيراتٍ ضارة ملحوظة على الصحة. [90]

قامت دراسة استباقية مفتوحة التسمية على استخدام **الجنسينغ ginseng** في داء الزهايمر بقياس الأداء المعرفي لدى 97 مريض تم تحويلهم بشكلٍ عشوائي للعلاج بالجينسينغ أو بدواء الغفل لمدة 12 أسبوعاً بعد إيقاف الجنسينغ .

بعد العلاج بالجنسينغ، بدأت مقاييس الفرعية ADAS و MMSE للاستعراف بإظهار تحسناً بالاستمرار حتى 12 أسبوعاً لكن هبطت المقاييس إلى مستويات المجموعة الشاهدة بعد إيقاف الجنسينغ. [91]

أظهرت مراجعة منهجية وتحليل تلوي حديث يشمل أربع تجارب معشاة على 259 مشارك أنه ما تزال تأثيرات الجنسينغ على داء الزهايمر غير مثبتة. ما تزال الحدود الأساسية للدراسات المتوفرة هي الحجم الصغير للعينة، سوء الجودة المنهجية، وغياب الشواهد الذين يتم علاجهم بدواء الغفل. هناك حاجة لدراساتٍ أكبر مصممة بشكلٍ أكثر إتقاناً لاختبار نتائج الجنسينغ على داء الزهابمر في المستقبل. [92]

تم تقييم تأثير **الديميبون Dimebon** (يُعرف باسم latrepirdine أيضاً) وهو مضاد هيستامين غير انتقائي تمت الموافقة عليه سابقاً في روسيا لكن تم إيقافه لاحقاً لأسبابٍ تجارية، من ناحية السلامة، والقدرة على التحمل، والفاعلية في علاج المرضى المصابين بحالة خفيفة وحتى متوسطة من داء الزهايمر. يعمل كمثبطٍ ضعيف لِ BuChE و AChE ، ويقوم بحصار سبيل إشارة مستقبل NMDA بشكلٍ ضعيف، ويثبط نفاذية المتقدرات والنقل عبر الثقوب المفتوحة. [93]

استنتجت مراجعة حديثة لكوكراين أنه لم يكن هناك تأثيراتٍ مفيدة للديمبون على الاستعراف والوظائف في حالات الإصابة الخفيفة وحتى المتوسطة بداء الزهايمر، مع ذلك أبدى فائدة متوسطة على السلوك. [94]

إن **الهيريدين hirudin** الطبيعي الذي يتم عزله من الغدد اللعابية للعلق الطبي، هو مثبط مباشر للثرومبين وتم استخدامه لعدة سنوات في الصين. وجدت تجربة مُعشاة صغيرة مفتوحة التسمية لمدة 20 أسبوعاً على 84 مريضاً يتناولون الدونبيزيل أو الدونيبيزيل إضافةً للهيرودين (3غ/اليوم) أنّ المرضى الذين يتناولون هذه المشاركة الدوائية أظهروا انخفاضاً ملحوظاً في مقاييس ADAS-Cogوارتفاعاً ملحوظاً في مقاييس ADL بالمقارنة مع تناول الدونيبيزيل وحده. على أية حال كان النزف وتفاعلات فرط التحسس أشيع في مجموعة المشاركة مُقارنةً مع مجموعة الدونبيزيل (11.9% و 7.1 % مقابل 2.4% و 2.4%، على التوالي). [95]

تحتاج التأثيرات النزفية المحتملة للهيرودين إلى المزيد من الاستقصاء قبل أن يتم أخذه بعين الاعتبار للاستخدام السريري.

الهوبيرزين أ (Huperzine A) هو مادة شبه قلوية (قلوانية) يتم استخلاصها من العشبة الصينية Huperzia serrata ، وهو مثبط قوي عالي الانتقائية لإنزيم الاستيل كولين استيراز ذو تأثيراتٍ قابلة للعكس، تم استخدامه لمعالجة داء الزهايمر منذ عام 1994 في الصين ويتوفر كعلاج طبيعي في الولايات المتحدة.

وجد أحد التحليلات التلوية أن إعطاء huperzine A بجرعة 300-500 ميكروغرام يومياً لمدة 8-24 أسبوعاً في الإصابة بداء الزهايمر أدى إلى حدوث تحسن ملحوظ على مقاييس) MMSE التغير الوسطي 3.5) و ADL وكان حجم التأثير يتزايد على مر الوقت .

كانت أغلب التأثيرات الضارة ذات طبيعة كولينيرجية ولم تحدث تأثيراتٍ ضارة خطيرة. [96]

أعطى أحد التحليلات التلوية اللاحقة نتائجاً لها ذات الإجابية. [97]

لم تجد مراجعة كوكراين للهوبيرزين–أ في حالة العته الوعائي دليلاً كافياً على قيمته في حالة الخرف الوعائي. [98] وبشكلٍ مشابه، استنتجت مراجعة كوكراين لتأثير الهوبيرزين–أ على الاضطراب المعرفي الخفيف MCI أن الدليل الحالي لهذا الاستطباب غير كافٍ بسبب عدم تحديد تجارب كفؤاً في الوقت الحالي. [99]

مع ذلك في أحد التحليلات التلوية الشبكية الحديثة وصل الهوبيرزين–أ إلى فاعلية جيدة في مجموعات التدهور المعرفي الوظيفي الخفيف وحتى المتوسط. [100]

تتزايد الأدلة التي تشير إلى الفاعلية المُحتملة لِـ Crocus sativus (saffron) في تدبير داء الزهايمر.

كشفت مراجعة منهجية حديثة وتحليلاً تلوياً للتجارب المُعشاة أن عقار saffron قام بتحسين الوظيفة الاستعرافية التي تم قياسها من خلال ADAS-cog وClinical Dementia Rating Scale-Sums of Boxes وذلك مُقارنةً مع مجموعة المرضى الذين يتناولون دواء الغفل. إضافةً لذلك، لم يكن هناك اختلافاً واضحاً بين saffron والأدوية التقليدية (الدونيبيزيل والميمانتين). قام السافرون بتحسين الوظائف اللازمة للحياة اليومية، مع ذلك لم يكون الفرق ملحوظاً من الناحية الإحصائية. لم يتم تسجيل حدوث تأثيراتٍ ضارة خطيرة في الدراسات التي تم إدراجها.

قد يكون السافرون مفيداً في تحسين الوظيفة الاستعرافية لدى المصابين بالحالات الخفيفة من الضعف المعرفي والخرف. لم يتم العثور على دليلٍ يدعم تأثير السافرون على الأنواع الأخرى من الخرف. هناك حاجة لإجراء تجارب مُعشاة أكثر جودةً لتأكيد فاعلية وأمان السافرون بالنسبة لمرضى الضعف المعرفي من الدرجة الخفيفة والخرف بشكلٍ أكبر. [101]

يتم تطبيق السيريبروليزين Cerebrolysin عن طريق الحقن، وهو ببتيد مُشتق من الدماغ الخنزيري له خواص ذات تأثيراتٍ دوائية مُشابهة للعوامل المُغذية العصبية الداخلية.

قام أحد التحليلات التلوية لِـ 6 تجارب مُعشاة بمُقارنة السيريبروليزين 30 ملغ/اليوم مع دواء الغفل في تدبير الحالات الخفيفة وحتى المتوسطة من داء الزهايمر. كان السيريبروليزين ظهرت فاعليةً بشكلٍ واضح مُقارنةً مع دواء الغفل عند الأسبوع الرابع وذلك فيما يتعلق بالوظيفة الاستعرافية وعند 4 أسابيع وحتى 6 أشهر فيما يتعلق بالتغير السريري الشامل والفائدة الشاملة. كانت سلامة السيريبروليزين مماثلة لدواء الغفل. إضافةً إلى ذلك، أظهرت تجربة مُعشاة كبيرة لمدة 28 أسبوعاً تُقارن السيريبروليزين، مع الدونيبيزيل أو العلاج بالمشاركة تحسناتٍ أكبر بشكلٍ ملحوظ في النتيجة الكلية لصالح السيريبروليزين والعلاج بالمشاركة بالمقارنة مع الدونيبيزيل في نهاية الدراسة؛ وعدم وجود اختلافات كبيرة بين المجموعات من ناحية المجالات الاستعرافية والوظيفية والسلوكية عند نقطة النهاية؛ وظهرت أفضل درجات تحسن الاستعراف في مجموعة العلاج بالمشاركة في جميع نقاط الدراسة. [102]

تم تحديث مراجعة كوكراين التي تقوم بتقييم السيريبرولايزين في العته الوعائي عام 2019. حيث أدى إعطاء دوراتٍ علاجية من السيريبروليزين الوريدي إلى تحسين الوظائف الاستعرافية والوظائف العامة للمصابين بالخرف الوعائي، مع عدم الإشارة لحدوث تأثيراتٍ ضارة. مع ذلك، لم تكن هذه البيانات نهائية. وتم تحديد التحليل بالتغايرية، وكانت للأوراق البحثية الداخلة فيها خطورة عالية للتحيز. وإن كان هناك فوائداً للعلاج بالسيريبروليزين، فإن التأثيرات قد تكون قليلة جداً على المفهوم السريري. تم الاستمرار باستخدام السيريبروليزين وتم تطويره كعلاج للخرف الوعائي، لكن الدليل الداعم له كان ضعيفاً. وكانت التأثيرات الضارة غير الخطيرة الأكثر تسجيلاً هي الصداع، والوهن، وارتفاع الضغط، وانخفاض الضغط. [103]

يتم ترسيب بروتين الأميلوئيد في داء الزهايمر بشكل لويحات خارج خلوية، وبينت الدراسات أن توليد بروتين الأميلوئيد يعتمد على الكولسترول. اندرج فرط كولسترول الدم أيضاً في الآلية الإمراضية للخرف الوعائي. تم اكتشاف أن إعطاء الستاتينات له دور في معالجة الخرف لأنها تفيد في إنقاص الكولسترول. مع ذلك وجدت إحدى مراجعات كوكراين أن الدليل الذي يدعم التوصية بإعطاء الستاتينات لمعالجة الخرف ما يزال غير كافياً.

أشارت تخليلات الدراسات المتوفرة إلى أنه لا يوجد للستاتينات فائدة على قياسات النتائج مثل-ADAS Cog أو MMSE . [104]

قامت مراجعة أخرى لكوكراين باختبار قدرة الستاتينات على منع الإصابة بالخرف. وكان هناك تجربتين عشوائيتين ملائمتين فقط لإدراجهما ضمن هذه المراجعة مع 26,340 مشاركاً؛ حيث لم يبدي أي من المرضى المعالجين بالستاتينات تراجعاً في الإصابة بداء الزهايمر أو الخرف مُقارنةً مع المرضى الذين تم علاجهم بدواء الغفل. [105] وجدت إحدى المراجعات المنهجية وأحد التحليلات التلوية اللاحقة التي تشمل 25 دراسة حققت معايير الاستحقاق أن استخدام الستاتينات قد يقلل من خطر حدوث كل أنواع الخرف وداء

الزهايمر والاضطرابات الاستعرافية من الدرجة الخفيفة، عدا العته الوعائي. [106] وبشكلٍ مشابه، أشار أحد التحليلات التلوية لدراسات المقاربة (30 دراسة تتضمن 9,162,509 مشاركاً) إلى أن استخدام الستاتينات ترافق بشكلٍ ملحوظ مع انخفاض خطورة الإصابة بالخرف. كانت نسبة تراجع الإصابة بداء الزهايمر الإجمالية عند استخدام الستاتينات تمتلك معدل خطورة RR يبلغ 0.69 (95 % CI 0.60-0.80، و $p < 0.0001$), وكان معدل الخطر المُجمع الإجمالي لاستخدام الستاتينات وخطر الإصابة بالخرف الوعائي (RR 0.93 95% CI 0.74-1.16، p=0.54).

على أية حال يجب على الأطباء أن يتأكدوا من أن استخدام الستاتينات ما يزال محصوراً ضمن علاج الداء القلبي الوعائي حتى يتم إيجاد المزيد من الدلائل). [107]

قامت إحدى الدراسات الطولانية الاستباقية باختبار العلاقة بين استهلاك الشوكولا والتراجع المعرفي بين مجموعة المسنين الأصحاء من الناحية الاستعرافية. تمت متابعة المشاركين الذين تبلغ أعمارهم 65 سنة فما فوق والذين بلغت أعدادهم الإجمالية 531 مشاركاً ممّن لديهم مجموع طبيعي على مقياس MMSE وذلك لفترة متوسطها 48 شهراً. تم تقييم العادات الغذائية في قيمها القاعدية وتم استخدام MMSE لتقييم الوظيفة الاستعرافية الكلية عند البداية وأثناء المتابعة. وبعد تنظيم المشاركين كان استهلاك الشوكولا مترافقاً مع نقص خطورة التدهور المعرفي (RR = 0.59، 95%CI 0.38–0.92). تمت ملاحظة هذا التأثير الوقائي بين الأفراد الذين لديهم متوسط معدل الاستهلاك اليومي من الكفائين أقل من 75 ملغ فقط. [108]

السوفيناید Souvenaid هو نوع من الطعام الطبي يتم استخدامه في التدبير التغذوي لداء الزهايمر المبكر. يُفترَض أن لمزيج المغذيات في هذا المشروب تأثراً نافعاً على الوظائف الاستعرافية؛ مع ذلك لم يتم تقييم الفوائد الصحية للأغذية الطبية من قبل المنظمات الحكومية.

كان هناك فائدة واضحة من الناحية الإحصائية من ناحية استخدام السوفيناید على النتائج الأولية في تجربة استمرت مدة 24 أسبوعاً على 259 مصاباً بحالة خفيفة من داء الزهايمر حسب مقياس الذاكرة المركبة memory composite score، لكن لم تظهر التجربة لمدة 24 شهراً بمشاركة الواسمات الحيوية لداء الزهايمر والضعف الدوري للذاكرة episodic memory impairment فائدة على النتائج الأولية.

على الرغم أن هذه الأغذية الطبية تميل لأن تكون آمنة بالمجمل إلى أن الأدلة على فاعليتها في حالة الإصابة بداء الزهايمر ضعيفة. [86]

الإيدالوبيريدين Idalopirdine هو ناهض لمستقبل HT6-5 يتم التعبير عنه في مناطق الجهاز العصبي المركزي المسؤولة المشاركة في الذاكرة، وهناك دليلاً يشير على أن حصار هذه المستقبلات يحرض إطلاق الاستيل كولين، وبالتالي أصبحت مناهضة مستقبلات HT6-5 طريقة واعدة يمكنها استعادة مستويات الاستيل كولين في النظام الكولينيرجيني المتراجع. [109]

قامت إحدى المراجعات المنهجية الحديثة وأحد التحليلات التلوية بتحليل أربع تجارب مُعشاة على 2083 مصابين بداء الزهايمر. لم يبدو أن اليدالوبيريدين فعالاً بالنسبة للمصابين بداء الزهايمر وكان يرتبط بخطر ارتفاع إنزيمات الكبد والإقياء، على الرغم من احتمال كون الإيدالوبيريدين فعالاً بجرعاتٍ أعلى ولدى المجموعات الفرعية من المصابين بدرجة متوسطة بداء الزهايمر. مع كون حجم التأثر صغيراً ومحدوداً. [110]

الأدوية المضادة للالتهاب: فشل عدد كبير من التجارب المُعشاة على استخدام العوامل المضادة للالتهاب لعلاج داء الزهايمر بالوصول إلى النتائج الأولية. كانت الدراسات على نطاقٍ واسع على الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) والتي تتتضمن الإندوميتاسين، والنابروكسين، والروفيوكوكسيب في حالة داء الزهايمر غير ناجحة. كما لم تُبدي التجارب المُعشاة باستخدام مجال آخر من الأدوية المضادة للالتهاب والتي تشمل البريدنيزولون، والهيدروكسيكلوروكين، والسيمفاستاتين، والأتورفاستاتين، والأسبيرين، والروزيغليتازون أية تغيرات واضحة سريرياً في النتائج المعرفية الأولية بين المصابين بداء الزهايمر. [22]

قامت إحدى مراجعات كوكراين عام 2020 بتقييم فعالية الأسبيرين ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الأخرى في الوقاية من الخرف. مع ذلك كان هناك دليل على حدوث ضرر يتضمن معدلات أعلى لحدوث الوفيات والنزوف الكبيرة بمُقارنة دواء الغفل مع الأسبيرين، وفي إحدى الدراسات تطور الخرف لدى عددٍ أكبر من الأشخاص في مجموعة الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية. كما تم

تسجيل حالات أكثر من النزوف المعدية والاضطرابات الأخرى المتعلقة بالمعدة مثل الألم، والغثيان، والتهاب المعدة في مجموعة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. [111]

الترازودون Trazodone وثنائي بينزوئيل ميتان Dibenzoylmethane

تم اكتشاف التأثير العصبي الواقي الواضح على فئران التجربة حول التنكس العصبي لاثنين من المركبات المتوافرة، وذلك باستخدام جرعاتٍ مناسبة سريرياً على فترة مطولة، دون حدوث سمية جهازية. الترازودون هو مضاد اكتئاب من صف مثبطات عود التقاط السيروتونين وله تأثيراتٍ إضافية حالة للقلق ومنومة، حيث وُجِد أنه يقلل الأعراض السلوكية والنفسية للخرف BPSD في داء الزهايمر . قامت دراسة استباقية صغيرة حديثة باختبار فيما إذا كان الاستخدام المطول للترازودون، وهو معزز للنوم في طور الأمواج البطيئة، مرتبطاً بتأخير التراجع المعرفي .

كان لدى الأشخاص الذين لا يتناولون الترازودون تراجع أسرع بمقدار 2.6 مرات على مقياس MMSE (في النتيجة الأولية) مُقارنةً مع الذين يتناولون الترازودون. كانت التأثيرات الملاحظة مرتبطة بشكلٍ خاص مع التحسن الموضوعي فيما يتعلق بشكايات النوم في التحليلات المتتابعة. أشارت النتائج إلى وجود ارتباط بين استخدام الترازودون والتأخر في حدوث التراجع المعرفي على الرغم من كون الارتباط المُلاحَظ بين الترازودون والوظيفة الاستعرافية واسماً سببياً أو كونه واسماً غير مباشراً للتأثيرات الأخرى، مثل انقطاع النوم المُعالَج (بواسطة تعزيز طور الأمواج البطيئة للنوم)، وهو يحتاج إلى الإثبات من خلال إجراء دراساتٍ استباقية. [112]

تُعتبَر مادة **ثنائي بينزوئيل ميثان dibenzoylmethane (DBM)** المكون الأصغري الأساسي في عرق السوس liquorice والذي وُجِدَ أن له تأثيرات مضادة للتنشؤات الورمية، وله فاعلية ضد أورام البروستات والثدي. أدى العلاج بالترازودون و DBM بترميم نقص الذاكرة لدى الفئران المصابين بداء البريون، وإبطال تطور العلامات العصبية، والوقاية من التنكس العصبي، وإطالة البُقيا بشكلٍ ملحوظ. كان كلا الدوائين لهما دوراً واقياً للأعصاب لدى الفئران المصابة بالخرف الجبهي الصدغي من اعتلالات بروتينات تاو، حيث قاما بإنقاذ عيوب الذاكرة وإنقاص ضمور الحصين. إضافةً إلى ذلك، قام الترازودون بإنقاص عبء p-tau. تمثل هذه المركبات علاجات جديدة مرتقبة تقوم بتعديل حالة الخرف. [113] لا تتوفر بيانات رصد متاحة تشير إلى أن الترازودون يقلل من خطورة الإصابة بالخرف لكن تتوفر بعض البيانات التي تشير إلى أهمية ظهور نتائج الضارة بالنسبة لكبار السن. [114]

معالجاتٍ جديدة

أخفقت العديد من الأدوية الجديدة بتحسين النتائج السريرية في تجارب الطور الثالث على داء الزهايمر، تتضمن الآتي:

- **سيماغاستات Semagacestat** مثبط لإنزيم γ-secretase؛ [115] تضمنت التجارب 3000 مريضاً تمت إيقاف معالجتهم في عام 2010 بسبب عدم التحسن في الوظيفة الاستعرافية في المجموعة المدروسة وحدوث تراجع في الاستعراف عند إعطاء الجرعات الأعلى بالمقارنة مع العينة الشاهدة. كما كان معدل الإصابة بسرطان الجلد أعلى لدى المجموعة المدروسة. [116]
- **السولانيزوماب Solanezumab** هو جسم مضاد وحيد النسيلة متوافق مع البشر يربط الأشكال المنحلة من الأميلوئيد ويعزز تصفيته من الدماغ. [117] وجدت إحدى التجارب المُعشاة (EXPEDITION3) على 2129 مصابين بحالة خفيفة من داء الزهايمر أن السولانيزوماب بجرعة 400 ملغ كل 4 أسابيع لم يكن لها تأثيراً كبيراً على التراجع المعرفي. [118]
- **البابينوزوماب Bapineuzumab** هو جسم مضاد وحيد النسيلة مضاد للأميلوئيد متوافق مع البشر. [119] أكدت إحدى التحليلات التلوية عام 2017 للتجارب المُعشاة على البابينوزوماب نقص فاعليته السريرية وارتباطاته بتأثيرات الضارة الخطيرة (الوذمة الوعائية). كانت جرعات البابينوزوماب في هذه الدراسات محدودة بسبب شذوذات التصوير المتعلقة بالأميلوئيد عند وجود الانصباب أو الوذمة عند استخدام الجرعات الأعلى. لا يوصى باستخدامه عند المصابين بداء الزهايمر الخفيف أو المتوسط. [120]
- **الأدوكانيوماب Aducanumab** وهو جسم مضاد يعمل على استهداف البيتا أميلوئيد Aβ. يرتبط بطريقة تفضيلية بالبيتا أميلوئيد المُتكدس. يتمكن الأدوكانيوماب من خلال هذا التفاعل من إنقاص دعم البيتا أميلوئيد وبالتالي من عدد لويحات البيتا أميلوئيد الموجودة في الدماغ وهكذا يبطئ بقوة من عملية التنكس العصبي وتفاقم المرض. على الرغم من أن الشركة المُصنعة

(Biogen) أعلت في أوائل عام 2019 على أن الأدوكانيوماب أخفق في تحليلات عدم الجدوى في تجربتين من الطور الثالث مصممتين بشكلٍ مماثل على داء الزهايمر وأوقفت تطوير الدواء، ولاحقاً في نفس السنة قامت الشركة بالإعلان عن تقديمهم لطلب لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية US FDA للحصول على الموافقة على التسويق. وفسروا ذلك بأنهم قاموا بإعادة تحليل البيانات من التجارب لتشمل المرضى الذين تمت متابعة الدراسات عليهم بعد الموعد النهائي لإجراء تحليلات عدم الجدوى وسجلوا أن إحدى التجارب أظهرت نتائج واضحة وأنه هناك مجموعة فرعية ضمن التجربة الثانية تدعم هذه النتائج. [121] بينما لم تكن المراجعة الأخيرة للبيانات من قبل لجنة من الخبراء الخارجيين واعدة، فمن المقرر أن تُعلن إدارة العداء والدواء الأمريكية عن قرارها النهائي حول موافقتها على دواء الأدوكانيوماب بحلول آذار عام 2021.

كانت العلاجات التي تستهدف بروتين بيتا أميلوئيد محوراً للبحث لما يُقارب 30 عاماً. مع ذلك أخفقت الأدوية الواعدة في إظهار فوائد سريرية في تجارب الطور الثالث. وحتى النتائج الإيجابية التي قدمتها شركة Biogen فيما يتعلق بدواء الأدوكانيوماب غير واضحة كلياً، ومن الضروري الحصول على مزيدٍ من البيانات لتأكيد صلاحيته. ولذلك حول الباحثون جهودهم نحو العلاجات التي تستهدف بروتين التاو، باعتبار يبدو بروتين التاو أنه يرتبط بشكلٍ أفضل مع شدة التدهور المعرفي مُقارنةً مع البيتا أميلوئيد. أغلب العناصر المضادة لبروتين التاو التي يتم استخدامها في التجارب السريرية هي علاجاتٍ مناعية وهي في المراحل المبكرة من البحث السريري. حتى الآن وصلت أربعة أجسام مضادة أحادية النسيلة لبروتين التاو إلى الطور الثاني وهي (gosuranemab، tilavonemab، semorinemab، zagotenemab)(ولقاح واحد مضاد لبروتين التاو (AADvac1). [122]

الخرف الوعائي

تم تسجيل الخرف الوعائي على أنه يشكل نسبة 10–50% من حالات الخرف وهو ثاني أشيع نوع للخرف بعد داء الزهايمر. يحدث بسبب ضرر الإقفار على الدماغ ويترافق مع حدوث التراجع المعرفي والاضطرابات السلوكية. تُعد خيارات التدبير حالياً محدودة جداً وتركز على ضبط عوامل الخطورة الكامنة وراء الداء القلبي الوعائي. [123]

لاحظ أنه من المستحيل تأكيد التشخيص فيما إذا كان الخرف وعائياً أو أنه يحدث بسبب داء الزهايمر وأغلب حالات الخرف لها سبباً مختلطاً. قد يفسر هذا لماذا لا تُعطي مركباتٍ معينة من فئة مثبطات إنزيم الاستيل كولين اسنيراز نتائجاً ثابتةً عند الإصابة المُحتمَلة بالخرف الوعائي، والبيانات التي تشير إلى الفاعلية على النتائج المعرفية كانت مأخوذة من المرضى المسنين والذين على الأرجح أن لديهم إصابة مرافقة بداء الزهايمر. [124]

لم يتم منح الترخيص لأي من الأدوية المتوفرة حالياً في المملكة المتحدة لعلاج الخرف الوعائي. وتم تلخيص تدبير الخرف الوعائي. [125، 126] وعلى خلاف حالة النشبة (السكتة الدماغية)، لا يوجد دليل قاطع على أن علاج فرط شحوم الدم عن طريق إعطاء الستاتينات أو علاج شذوذات تخثر الدم عن طريق حمض الاستيل سالسيليك له تأثير على نسبة الإصابة بالخرف الوعائي أو على تفاقم المرض. [127]

وبشكلٍ مشابه، وجدت مراجعة كوكراين أنه لم تجري أية دراسات تدعم دور الستاتينات في علاج الخرف الوعائي. [105] وجدت مراجعة كوكراين حول استخدام دواء الدونبيزيل في اضطراب الاستعراف الوعائي دليلاً يدعم فائدته في تحسين الوظيفة المعرفية، والصورة السريرية الشاملة، ونشاطات الحياة اليومية بعد 6 أشهر من العلاج. [128] كانت هناك بياناتٍ محدودة تشير إلى تفوق الغالانتامين بفوائده مُقارنةً مع دواء الغفل في مناطق الاستعراف وفي الحالة السريرية الشاملة وذلك في مراجعة كوكراين لاستخدام الغالانتامين في علاج اضطراب الاستعراف الوعائي .

سجلت تجارب الغالانتامين معدلات عالية لحدوث التأثيرات الجانبية الهضمية .

وجد مراجعة كوكراين لاستخدام الريفاستغمين في علاج الاضطراب الاستعرافي الوعائي بعض الأدلة حول فائدته؛ مع ذلك، كانت الخلاصة مرتكزة على دراسة كبيرة واحدة، وأدى إحداث الريفاستغمين للتأثيرات الجانبية إلى سحبه من علاج نسبة كبيرة من المرضى. [105، 131] علاوةً على ذلك، وجدت إحدى التحليلات التلوية للتجارب المُعشاة أن مثبطات إنزيم الكولين استيراز والميمانتين أبدت بعض

القليل من الفوائد في إدراك الأهمية السريرية غير المؤكدة وخلصت إلى أن البيانات لم تكن كافية لدعم الاستخدام واسع النطاق لهذه العناصر في علاج الخرف الوعائي. [123]

وجدت إحدى المراجعات المنهجية وإحدى التحليلات التلوية لشبكة بايز التي قامة بمقارنة فاعلية ومأمونية استخدام المحسنات المعرفية لعلاج الضطراب الاستعرافي الوعائي فاعلية واضحة للدونبيزيل؛ والوغالانتامين، والميمانتين على الاستعراف. وُجِدَ أن الميمانتين يعطي فاعلية واضحة على الحالة العامو. وكانت جميعها آمنة وقابلة للتحمل بشكلٍ جيد. [132]

كما تجري مراجعة كوكراين جديدة للمراجعات المنهجية لاستخدام مثبطات إنزيم الكولين استيراز في علاج الخرف الوعائي والاضطرابات الاستعرافية الوعائية الأخرى.

عته أجسام ليوي

أُشير إلى احتمال أن يكون عته أجسام ليوي مسؤولاً عن 15–25% من حالات الخرف (على الرغم من أن تشريح الجثث أشار إلى أن النسب أقل من ذلك). تمثل الأعراض المُميزة حدوث الخرف مع تقلبات القدرة المعرفية، والحدوث المبكر والمستمر للإهلاسات البصرية والسمات الحركية العفوية للباركنسونية. كما يكون السقوط، والغشي، والاضطرابات العابرة في الوعي، والحساسية لمضادات الذهان، والإهلاسات شائعة في النماذج الأخرى. [133]

أوصت تحديثات دلائل NICE الإرشادية عام 2018 [1] باستخدام مثبطات إنزيم الكولين استيراز والميمانتين لعلاج عته أجسام ليوي (انظر جدول ملخص إرشادات NICE).

تدعم التحليلات التلوية للتجارب السريرية على الريفاستغمين والدونبيزيل استخدام مثبطات إنزيم الكولين استيراز في حالة عته أجسام ليوي لتحسين الاستعراف، والوظائف الشاملة ونشاطات الحياة اليومية، مع وجود دليل يشير بأن حتى لو لم يتحسن المرضى باستخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز إلا أنهم يكونون أقل عُرضةً للتراجع عند استخدامها. إن فاعلية الميمانتين في علاج عته أجسام ليوي أقل وضوحاً، لكنه ذو قابلية جيدة للتحما وقد يكون له فوائد، إما كعلاجٍ وحيد أو كعلاجٍ مساعد لمثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز. [134]

هناك تعقيداتٍ واضحة في تدبير الشخص المصاب بعته أجسام ليوي. يختلف شكل الشكاية عند البدء حسب المرضى وقد تتغير مع الزمن لدى الفرد. يمكن للعلاجات أن تستهدف أحد الأعراض وأن تفاقم عرضاً آخراً، مّما يجعل تدبير المرض صعباً. غالباً ما يتم تدبير الأعراض كلٍ على حدة ومن قبل مختلف الأخصائيين، مّما يجعل الرعاية عالية ال٠ودة صعبة. تعطي التجارب السريرية والتحاليل التلوية الآن دليلاً لعلاج الأعراض الاستعرافية، والعصبية النفسية، والحركية لدى المصابين بعته أجسام ليوي. علاوةً على ذلك، يدعم إجماع الخبراء تطبيق العلاج الذي يستهدف الحالات المُتعلقة به، مثل داء باركنسون، لتدبير الأعراض الشائعة (مثل خلال الوظائف الذاتية) لدى المصابين بعته أجسام ليوي. مع ذلك يبقى هنام فجوات في الأدلة ويجب أن تركز التجارب السريرية المستقبلية على علاج الأعراض النوعية لمرضى عته أجسام ليوي. " Management of Lewy body dementia "Summary sheets – Diamond Lewy" [136]

الاضطراب الاستعرافي الخفيف (MCI)

تم افتراض مصطلح الاضطراب الاستعرافي الخفيف ليمثل مرحلة ما قبل سريرية من الخرف لكنه يشكل مجموعة غير متجانسة لها إنذاراتٍ مختلفة. وجدت مراجعة كوكراين لتقييم مأمونية وفعالية مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز لدى مرضى الاضطراب الاستعرافي الخفيف دليلاً صغيراً جداً على أنها تؤثر على تفاقم الخرف أو على نتائج اختبار الاستعراف. كما عاكست زيادة خطورة التأثيرات الضارة هذا الدليل الضعيف خاصةً التأثيرات الهضمية مّما يعني أنه لم يكن بالإمكان التوصية باستخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز لعلاج الاضطراب الاستعرافي من الدرجة الخفيفة. [137] لم تجد إحدى المراجعات المنهجية [138] أدلة متكررة على فاعلية أي تداخل في حالة الاضطراب الاستعرافي من الدرجة الخفيفة، بما فيها مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز والروفيكوكسيب (من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية). وجدت إحدى المراجعات المنهجية التالية وأحد التحليلات التلوية أنه على الرغم من أن لمثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز فاعلية طفيفة في علاج الاضطراب الاستعرافي من الدرجة الخفيفة، إلّا أن لها

الكثير من المشاكل المتعلقة بالسلامة؛ لذا من الصعب التوصية باستخدامها للحالات الخفيفة من اضطراب الاستعراف. [139] قام خبراء من مختلف الدول بمراجعة الدليل المتوفر للعلاجات الدوائية وغير الدوائية للاضطراب الاستعرافي من الدرجة الخفيفة مؤخراً. [140]

أنواع أخرى من العته (الخرف)

أظهرت إحدى المراجعات المنهجية للتجارب المُعشاة على حالات الإصابة بأنواع العته الجبهي الصدغي احتمال أن تكون أدوية معينة فعالة في إنقاص الأعراض السلوكية (مثل SSRIs والترازودون) ولكن لم يكن لأيٍ منها تأثير على الاستعراف. [141]

قيمت إحدى مراجعات كوكراين فاعلية ومأمونية استخدام مثبطات إنزيم الأستيل كولين استيراز للحالات النادرة للخرف المترافق مع الحالات العصبية. كانت أحجام العينة في أغلب التجارب صغيرة جداً، كما وُجِدَ أن الفاعلية بالنسبة للوظيفة الاستعرافية والرنين المغناطيسي بتقنية وسم الدوران الشرياني ASL غير واضحة، على الرغم من أن استخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز ترافق مع نسبةٍ أكبر لحدوث الأعراض الجانبية الهضمية بالمقارنة مع دواء الغفل. [142]

ملخص دليل الممارسة السريرية لاستخدام الأدوية المضادة للخرف من BAP [22]

مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز والميمانتين فعالة في حالة الإصابة بداء الزهايمر في مجال واسع من الشدة. بينما لا يمكن التوصية باستخدام أدوية أخرى مثل الستاتينات، والأدوية المضادة للالتخاب، والفيتامين (هـ-E) والمتممات الغذائية، والجنكة الصينية لا من أجل العلاج ولا للوقاية ومن داء الزهايمر. بينما لا مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز ولا الميمانتين فعالة في حالات الاضطراب الاستعرافي خفيف الدرجة.

مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز غير فعالة في حالات العته الجبهي الصدغي وقد تسبب حالة من الهياج. قد يتم استخدام مثبطات الاستيل كولين استيراز لعلاج المصابين بأنواع عته أجسام ليوي (كل من عته داء باركنسون وعته أجسام ليوي)، وقد يكون الميمانتين فعالاً .

لا توجد أدوية فعالة بشكلٍ واضح لحالات الخرف الوعائي، مع أن مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز لها فائدة في حالات العته المختلط .

تشير الدلائل المبكرة أنه قد يكون للتداخلات متعددة العوامل قدرة على الوقاية من بدء الخرف أو تأخيره .

يتم تطوير العديد من الطرائق الدوائية الحديثة التي تشمل استراتيجيات تهدف إلى إنقاص ترسب بروتينات الأميلوئيد و/أو التاو لدى الأشخاص ذوي الخطورة العالية بداء الزهايمر. على الرغم من أن نتائج الدراسات الحاسمة لداء الزهايمر في الطور المبكر (البادري/الخفيف) قيد الانتظار، فإن النتائج حتى الآن تميل لتأكيد أن داء الزهايمر (الخفيف وحتى المتوسط) كانت متساوية ولم يتم منح الترخيص للعناصر المعدلة للمرض ولا يمكن التوصية باستخدامها لأغراضٍ سريرية حالياً.

الجدول 6.3 ملخص توصيات BAP

	الخيار الأول	الخيار الثاني
داء الزهايمر	مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز	الميمانتين
العته الوعائي	–	–
العته المختلط	مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز	الميمانتين
عته أجسام ليوي	مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز	الميمانتين
الاضطراب المعرفي الخفيف	–	–
الخرف المرافق لداء باركنسون	مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز	الميمانتين
عته الفص الجبهي الصدغي	–	–

المراجع

1. National Institute for Clinical Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97] 2018; www.nice.org.uk/guidance/ng97.
2. Francis PT, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66:137–147.
3. Craig LA, et al. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. Neurosci Biobehav Rev 2011; 35:1397–1409.
4. Mesulam M, et al. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. Neurobiol Dis 2002; 9:88–93.
5. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition: clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drugs 1999; 12:307–323.
6. Matsunaga S, et al. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10:e0123289. 7. BNF Online. British National Formulary. 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current.
8. Eisai Ltd. Summary of product characteristics. Aricept tablets (donepezil hydrochloride). 2018; https://www.medicines.org.uk/emc/ product/3776/smpc.
9. Novartis Pharmaceuticals UK Limited. Summary of product characteristics. Exelon 4.6 mg/24h, 9.5 mg/24h, 13.3 mg/24h transdermal patch. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/7764/smpc.
10. Sandoz Limited. Summary of product characteristics. Rivastigmine Sandoz 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg hard capsules. 2016; https://www. medicines.org.uk/emc/product/8407/smpc.
11. Shire Pharmaceuticals Limited. Summary of product characteristics. Reminyl XL 8mg, 16mg and 24mg prolonged release capsules. 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/3934/smpc.
12. Shire Pharmaceuticals Limited. Summary of product characteristics. Reminyl Oral Solution. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/ medicine/10337.
13. Lundbeck Limited. Summary of product characteristics. Ebixa 5mg/pump actuation oral solution, 20mg and 10 mg Tablets and Treatment Initiation Pack. 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/8222/smpc.
14. NHS Prescription Services. Drug tariff. 2020; http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00791628-DD/DD00791615/Home.
15. Buckley JS, et al. A risk-benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. Drugs Aging 2015; 32:453–467.
16. Lanctot KL, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ 2003; 169:557–564.
17. McShane R, et al. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD003154.
18. Vaci N, et al. Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study. Br J Psychiatry 2020:1–7. [Epub ahead of print].
19. Burns A, et al. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22:806–812.
20. Doody RS, et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2001; 58:427–433.
21. Farlow MR, et al. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. Am J Med 2007; 120:388–397.
22. O'Brien JT, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2017; 31:147–168.
23. Singh S, et al. Discontinuation syndrome following donepezil cessation. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18:282–284.
24. Bidzan L, et al. Withdrawal syndrome after donepezil cessation in a patient with dementia. Neurol Sci 2012; 33:1459–1461.
25. Waldemar G, et al. Tolerability of switching from donepezil to memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23:979–981.
26. Massoud F, et al. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. Int Psychogeriatr 2011; 23:372–378.
27. Winblad B, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease–rivastigmine patch versus capsule. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22:456–467.
28. Zhang ZX, et al. Rivastigmine patch in Chinese Patients with Probable Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind parallelgroup study comparing rivastigmine patch (9.5 mg/24 h) with Capsule (6 mg Twice Daily). CNS Neurosci Ther 2016; 22:488–496.
29. Morgan TM, et al. Absolute bioavailability and safety of a novel rivastigmine nasal spray in healthy elderly individuals. Br J Clin Pharmacol 2017; 83:510–516.
30. Sabbagh M, et al. Clinical recommendations for the use of donepezil 23 mg in moderate-to-severe Alzheimer's disease in the Asia-Pacific region. Dementia Geriatr Cogn Disord Extra 2016; 6:382–395.
31. Plosker GL. Memantine extended release (28 mg once daily): a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs 2015; 75:887–897.
32. Schmidt R, et al. EFNS-ENS/EAN guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2015; 22:889–898.
33. Periclou AP, et al. Lack of pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction between memantine and donepezil. Ann Pharmacother 2004; 38:1389–1394.
34. Grossberg GT, et al. Rationale for combination therapy with galantamine and memantine in Alzheimer's disease. J Clin Pharmacol 2006; 46:17S-26S.
35. Rogers SL, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998; 158:1021–1031.

36. Rogers SL, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology 1998; 50:136–145.
37. Corey-Bloom J, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychopharmacology 1998; 1:55–64.
38. Rosler M, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 1999; 318:633–638.
39. Tariot PN, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology 2000; 54:2269–2276.
40. Raskind MA, et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology 2000; 54:2261–2268.
41. Wilcock GK, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. BMJ 2000; 321:1445–1449.
42. Pariente A, et al. Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting. CNS Drugs 2010; 24:55–63. 43. Sadowsky CH, et al. Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch compared with rivastigmine capsules in patients switched from donepezil: data from three clinical trials. Int J Clin Pract 2010; 64:188–193.
44. Sadowsky C, et al. Switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch. CNS Neurosci Ther 2010; 16:51–60.
45. Cummings J, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm(2)) in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 33:341–353.
46. National Institute for Health and Care Excellence. British National Formulary (BNF). 2020; https://bnf.nice.org.uk.
47. Parsons CG, et al. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist–a review of preclinical data. Neuropharmacology 1999; 38:735–767.
48. Reisberg B, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348:1333–1341.
49. Jones RW. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. Int J Geriatr Psychiatry 2010; 25:547–553.
50. Dunn NR, et al. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. J Psychopharmacol 2000; 14:406–408. 51. Hashimoto M, et al. Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil. Lancet 2000; 356:568.
52. Kroger E, et al. Adverse drug reactions reported with cholinesterase inhibitors: an analysis of 16 years of individual case safety reports from VigiBase. Ann Pharmacother 2015; 49:1197–1206.
53. NHS Yorkshire and Humber Clinical Networks. The assessment of cardiac status before prescribing acetyl cholinesterase inhibitors for dementia. Version 1. 2016; http://www.yhscn.nhs.uk/media/PDFs/mhdn/Dementia/ECG%20Documents/ACHEIGuidance%20V1_Final.pdf.
54. Rowland JP, et al. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. Adv Psychiatr Treatment 2007; 13:178–184.
55. FDA Alert for Healthcare Professionals. Galantamine hydrobromide (marketed as Razadyne, formerly Reminyl). 2005; https://www.fda.gov/ Drugs/DrugSafety/ucm109350.htm.
56. Malone DM, et al. Cholinesterase inhibitors and cardiovascular disease: a survey of old age psychiatrists' practice. Age Ageing 2007; 36:331–333.
57. Park-Wyllie LY, et al. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. PLoS Med 2009; 6:e1000157.
58. Rosenbloom MH, et al. Donepezil-associated bradyarrhythmia in a patient with dementia with Lewy bodies (DLB). Alzheimer Dis Assoc Disord 2010; 24:209–211.
59. Gill SS, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2009; 169:867–873.
60. Isik AT, et al. Which cholinesterase inhibitor is the safest for the heart in elderly patients with Alzheimer's disease? Am J Alzheimers Dis Other Demen 2012; 27:171–174.
61. Fosbol EL, et al. Comparative cardiovascular safety of dementia medications: a cross-national study. J Am Geriatr Soc 2012; 60:2283–2289.
62. Nordstrom P, et al. The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. Eur Heart J 2013; 34:2585–2591.
63. Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. Drug Saf 2014; 37:391–395.
64. Farlow MR, et al. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. Drug Saf 2008; 31:577–585.
65. Babai S, et al. Comparison of adverse drug reactions with donepezil versus memantine: analysis of the French Pharmacovigilance Database. Therapie 2010; 65:255–259.
66. Dooley M, et al. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs Aging 2000; 16:199–226.
67. Scott LJ, et al. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs 2000; 60:1095–1122.
68. Grossberg GT, et al. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15:242–247.
69. Tavassoli N, et al. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). Drug Saf 2007; 30:1063–1071.
70. Noetzli M, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. Clin Pharmacokinet 2013; 52:225–241.

71. Pasqualetti G, et al. Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. Clin Interv Aging 2015; 10:1457–1466.
72. Howard R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012; 366:893–903.
73. Howard R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol 2015; 14:1171–1181.
74. Medicines Complete. Stockley's drug interactions. 2020; https://www.medicinescomplete.com.
75. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0. 2017; https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch.
76. Di Santo SG, et al. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2013; 35:349–361.
77. Parsons C. Withdrawal of antidementia drugs in older people: who, when and how? Drugs Aging 2016; 33:545–556.
78. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE Guideline [NG97]. 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng97.
79. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal Guidance TA217. 2011 (last updated June 2018); https://www.nice.org.uk/Guidance/TA217.
80. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. National Guidance [NG5]. 2015 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/ng5.
81. Birks J, et al. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD003120.
82. Yuan Q, et al. Effects of Ginkgo biloba on dementia: an overview of systematic reviews. J Ethnopharmacol 2017; 195:1–9.
83. Bent S, et al. Spontaneous bleeding associated with ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature: a case report and systematic review of the literature. J Gen Intern Med 2005; 20:657–661.
84. Farina N, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1:Cd002854.
85. Dysken MW, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. JAMA 2014; 311:33–44.
86. Joe E, et al. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. BMJ 2019; 367:l6217.
87. Malouf R, et al. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD004514.
88. Enderami A, et al. The effects and potential mechanisms of folic acid on cognitive function: a comprehensive review. Neurol Sci 2018; 39:1667–1675.
89. Zhang DM, et al. Efficacy of Vitamin B supplementation on cognition in elderly patients with cognitive-related diseases. J Geriatr Psychiatry Neurol 2017; 30:50–59.
90. Burckhardt M, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4:Cd009002.
91. Lee ST, et al. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; 22:222–226.
92. Wang Y, et al. Ginseng for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Top Med Chem 2016; 16:529–536.
93. Doody RS, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008; 372:207–215.
94. Chau S, et al. Latrepirdine for Alzheimer's disease (Dimebon). Cochrane Database Syst Rev 2015; Cd009524.
95. Li DQ, et al. Donepezil combined with natural hirudin improves the clinical symptoms of patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a 20-week open-label pilot study. Int J Med Sci 2012; 9:248–255.
96. Wang BS, et al. Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. J Neural Transm 2009; 116:457–465.
97. Yang G, et al. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One 2013; 8:e74916.
98. Hao Z, et al. Huperzine A for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD007365.
99. Yue J, et al. Huperzine A for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12:CD008827.
100. Cui CC, et al. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: a network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98:e16091.
101. Ayati Z, et al. Saffron for mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMC Complement Med Ther 2020; 20:333.
102. Gavrilova SI, et al. Cerebrolysin in the therapy of mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease: 30 years of clinical use. Med Res Rev 2020. [Epub ahead of print].
103. Cui S, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev 2019: CD008900
104. McGuinness B, et al. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28:119–126.
105. McGuinness B, et al. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016: Cd003160.
106. Chu CS, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2018; 8:5804.
107. Poly TN, et al. Association between use of statin and risk of dementia: a meta-analysis of observational studies. Neuroepidemiology 2020; 54:214–226.
108. Moreira A, et al. Chocolate consumption is associated with a lower risk of cognitive decline. J Alzheimers Dis 2016; 53:85–93.

109. Galimberti D, et al. Idalopirdine as a treatment for Alzheimer's disease. Exp Opinion Invest Drugs 2015; 24:981–987.
110. Matsunaga S, et al. Efficacy and safety of idalopirdine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Int Psychogeriatr 2019; 31:1627–1633.
111. Jordan F, et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2020; 4:Cd011459.
112. La AL, et al. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers. J Alzheimers Dis 2019; 67:911–921.
113. Halliday M, et al. Repurposed drugs targeting eIF2alpha-P-mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice. Brain 2017; 140:1768–1783.
114. Coupland C, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011; 343:d4551.
115. Doody RS, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013; 369:341–350.
116. Briggs R, et al. Drug treatments in Alzheimer's disease. Clin Med (Lond) 2016; 16:247–253.
117. Doody RS, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med 2014; 370:311–321.
118. Honig LS, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. N Engl J Med 2018; 378:321–330.
119. Salloway S, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med 2014; 370:322–333.
120. Abushouk AI, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Neurol 2017; 17:66.
121. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2020; 19:111–112.
122. Vaz M, et al. Alzheimer's disease: recent treatment strategies. Eur J Pharmacol 2020; 887:173554.
123. Kavirajan H, et al. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007; 6:782–792.
124. Wang J, et al. Cholinergic deficiency involved in vascular dementia: possible mechanism and strategy of treatment. Acta Pharmacol Sin 2009; 30:879–888.
125. Bocti C, et al. Management of dementia with a cerebrovascular component. Alzheimer's Dementia 2007; 3:398–403.
126. Demaerschalk BM, et al. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment. Neurologist 2007; 13:37–41.
127. Baskys A, et al. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives. Exp Gerontol 2012; 47:887–891.
128. Malouf R, et al. Donepezil for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004395.
129. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD005593.
130. Craig D, et al. Galantamine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004746.
131. Birks J, et al. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5:CD004744.
132. Jin BR, et al. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. Neural Regen Res 2019; 14:805–816.
133. Wild R, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD003672.
134. McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB consortium. Neurology 2017; 89:88–100.
135. Taylor JP, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. Lancet Neurol 2020; 19:157–169.
136. Newcastle University. Management of Lewy body dementia summary sheet Diamond Lewy. 2019; https://research.ncl.ac.uk/media/sites/ researchwebsites/diamond-lewy/One%20page%20symptom%20LBD%20management%20summaries.pdf.
137. Russ TC, et al. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD009132.
138. Cooper C, et al. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. Br J Psychiatry 2013; 203:255–264.
139. Matsunaga S, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: asystematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2019; 71:513–523.
140. Kasper S, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): the need for national and international guidelines. World J Biol Psychiatry 2020; 21:579–594.
141. Nardell M, et al. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2014; 29:123–132.
142. Li Y, et al. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. Cochrane Database Syst Rev 2015; Cd009444.

وصف الأدوية الأكثر أماناً للأمراض الجسدية في حالة الخرف

يكون المصابون بالخرف أكثر عُرضةً للتأثيرات الجانبية المتعلقة بالاستعراف للأدوية. قد تؤثر الأدوية على الاستعراف من خلال تأثيرها على سُبُل النواقل العصبية الكولينيرجية، أو الهيستامينيرجية، أو الأفيونية أو من خلال أفعال أكثر تعقيداً. كما قد تتفاعل الأدوية الموصوفة لعلاج الاضطرابات الحركية مع الأدوية المعززة للاستعراف أيضاً .

الأدوية المضادة للكولين

تقلل الأدوية المضادة للكولين من فعالية مثبطات إنزيم الكولين استيراز [1] كما تؤدي للتهدئة، وللاضطراب في الاستعراف، وللهذيان، والسقوط [2]

تكون هذه التأثيرات أشد لدى المرضى المسنين المصابين بالخرف. [3] يُلخص الجدول 6.4 التأثيرات المضادة للكولين على الاستعراف للأدوية شائعة الوصف لعلاج البالغين الكبار في المملكة المتحدة. [4]

تزيد مشاركة العديد من الأدوية مع النشاط المضاد للكولين من العبء المضاد للكولين لدى المريض.

أظهرت الدراسات أن المجموع المرتفع على المقياس الكلي للعبء المضاد للكولين ترافق مع حدوث تراجعٍ أكبر في مجموع النقاط على مقياس MMSE [5] ومع معدلاتٍ أعلى للوفاة. [5، 6]

خلال الممارسة السريرية من الجيد إبقاء العبء المضاد للكولين بحده الأدنى (ويفضل في مستوى الصفر) لدى المسنين، خاصةً إذا كان لديهم اضطراب في الاستعراف .

يجب استخدام الأدوية التي ليس لها تأثير مضاد للكولين وتأثير علاجي مكافئ حيثما أمكن. وإن لم يكن ذلك ممكناً فيجب التشجيع على وصف دواء له نشاطٍ خفيفٍ مضاد للكولين أو ذو نوعية عالية لموقع التأثير (وبالتالي نشاط مركزي أصغري). للأدوية المضادة للكولين التي لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي تأثيراتٍ أقل عمقاً على الوظيف الاستعرافية. [7]

يأخذ مقياس العبء المضاد للكولين ACE كل هذه العوامل بالحسبان. وفيما يلي توصيات استخدام مجموع النقاط على مقياس ACE:[4]

- كل الأدوية الفردية التي يبلغ مجموعها 2 أو 3 على مقياس ACE لدى المسنين والتي تؤدي إلى ظهور أعراض الاضطراب المعرفي، أو الخرف، أو الهذيان يجب أن يتم:
  - إما إيقافها
  - أو تبديلها بدواءٍ بديل له مجموع أقل من النقاط على مقياس ACE (يُفضل 0).
- بالنسبة للمرضى الذين لا يتناولون أدوية لها مجموع نقاط 2 أو 3 على مقياس ACE لكن يبلغ مجموع النقاط الكلي لديهم على مقياس ACE 3 أو أكثر، يجب أن يتم إجراء مراجعة سريرية لحالة مريضٍ مشابه .
- إذا قُدِرَ أن سحب الدواء مناسباً، فيجب أن يتم ذلك بالتدريج (عند الإمكان) لتجنب الارتداد (الغثيان، التعرق، كثرة التبول، الإسهال). كتابة

سلامة أدوية الصحة الجسمية التي يتم وصفها في حالة الإصابة بالخرف

الأدوية المضادة للكولين التي يتم استخدامها في حالات السلس البولي

يقوم **الأوكسيبوتينين Oxybutynin** بالنفاذ بسهولة عبر الجهاز العصبي المركزي وترافق دائماً مع تراجع الوظيفة الاستعرافية. على الرغم من أن الدراسات على التولتيرودين tolterodine لم تجد أية تأثيراتٍ ضارة على الجملة العصبية المركزية، [8] إلّا أن تقارير الحالة وصفت التأثيرات الضارة، بما فيها فقدان الذاكرة، والإهلاسات، والهذيان. [99–11] وبالعكس، فقد تمت دراسة

الجدول 4.6 مقاييس التأثيرات المضادة للكولين على الاستعراف (AEC) [4] (تم تحديثها في تشرين الأول 2020)

0 – Adcal	NK – Clarithromycin	0 – Gabapentin	0 – Naproxen	0 – Sitagliptin
Alendronic acid 0 – (Alendronate)	3 – Clemastine	0 – Galantamine	0 – Nifedipine	1 – Solifenacin
0 – Alfuzosin	3 – Clomipramine	0 – Gaviscon	0 – Nimodipine	0 – Sotalol
Alimemazine 3 – (trimeprazine)	NK – Clonazepam	0 – Gliclazide	NK – Nitrofurantoin	NK – Spironolactone
NK –Allopurinol	NK – Clonidine	0 – Granisetron	3 – Nortriptyline	0 – Sulphasalazine
0 – Alprazolam	0 – Clopidogrel	0 – Haloperidol	2 – Olanzapine	0 – Sulpiride
0 – Alverine	3– Clozapine	0 – Heparin	0 – Omeprazole	NK – Tamoxifen
2 – Amantadine	0– Co-beneldopa	0 – Hydrochlorothiazide	0 – Ondansetron	0 – Tamsulosin
0 – Amiloride	0 – Co-careldopa	NK – Hydrocodone	0 – Orlistat	1 – Temazepam
0 – Aminophylline	NK – Codeine	NK – Hydrocortisone	3 – Orphenadrine	0 – Tetracycline
1– Amiodarone	NK – Colchicine	1 – Hydroxyzine	NK – Oxcarbazepine	0 – Theophylline
0 –Amisulpride	0 – Co-tenidone	3 – Hyoscine hydrobromide	3 – Oxybutynin	0 – Thiamine
3– Amitriptyline	1 – Cyclizine	Hysoscine butylbromide 1 – (buscopan)	NK – Oxycodone	Tiotropium bromide 0 – (inhalation)
0 – Amlodipine	3 – Cyproheptadine	Ibuprofen	1 – Paliperidone	NK – Tizanidine
0 – Amoxicillin	NK – Dabigatran	1 – Iloperidone	0 – Pantoprazole	NK – Tolcapone
NK – Anastrozole	0 – Darifenacin	3 – Imipramine	0 – Paracetamol	2 – Tolterodine
NK –Apixaban	2 – Desipramine	0 – Indapamide	2 – Paroxetine	NK – Topiramate
0 – Apomorphine	NK – Dexamethasone	0 – Insulin	0 – Penicillin	0 – Tramadol
1– Aripiprazole	Dexamfetamine 0 – (dexamphetamine)	0 – pratropium bromide	0 – Peppermint oil	0 – Trazodone

0 − Aspirin	NK − Dextropropoxyphene	NK − Irbesartan	0 − Pergolide	2 − Trifluoperazine
0 − Atenolol	1 − Diazepam	1 − Isocarboxazid	0 − Perindopril	Trihexyphenidyl
0 − Atomoxetine	0 − Diclofenac	0 − Isosorbide dinitrate	1 − Perphenazine	0 − Trimethoprim
0 − Atorvastatin	Dicycloverine	0 − sosorbide mononitrate	2 − Pethidine	3 − Trimipramine
3 − Atropine	NK − Digoxin	0 − Ketorolac	1 − Phenelzine	0 − Trospium
1 − Atropine eye drops	NK − Dihydrocodeine	0 − Labetalol	NK − Phenytoin	0 − Valproate
0 − Azathioprine	0 − Diltiazem	0 − Lactulose	2 − Pimozide	0 − Venlafaxine
NK − Baclofen	2 − Dimenhydrinate	0 − Lamotrigine	1 − Pirenzepine	NK − Verapamil
Beclometasone	2 − Diphenhydramine	NK − Lansoprazole	0 − Pravastatin	0 − Vitamin B12
0 − Bendroflumethiazide	0 − Dipyridamole	0 − Lercanidipine	0 − Prazosin	0 − Vitamins
3 − Benzatropine	2 − Disopyramide	NK − Levetiracetam	1 − Prednisolone	0 − Vortioxetine
0 − Betahistine	0 − Docusate sodium	0 − Levodopa	NK − Pregabalin	0 − Warfarin
0 − Bezafibrate	1 − Domperidone	Levomepromazine	2 − Prochlorperazine	0 − Ziprasidone
0 − Bisacodyl	0 − Donepezil	− (Thyroxine) Levothyroxine	3 − Procyclidine	0 − Zolpidem
1 − Bromocriptine	0 − Doxazosin	0 − Lisinopril	3 − Promethazine	2 − Zotepine
0 − (الاتشاقي) Budesonide	3 − Doxepin	1 − Lithium	2 − Propantheline	Zuclopentixol
NK − Bumetanide	0 − Doxycycline	3 − Lofepramine	0 − Propranolol	
0 − Buprenorphine	0 − Dulaglutide	0 − Loperamide	2 − Quetiapine	
0 − Bupropion	0 − Duloxetine	0 − Loratadine	1 − Quinidine	
1 − Buspirone	0 − Enalapril	0 − Lorazepam	1 − Quinine	
0 − Cabergoline	0 − Enoxaparin	0 − Losartan	0 − Rabeprazole	

(تتمة)

الفصل 9

الجدول 6.4 (تتمة)

الكالسيوم – 0	0 – Entacapone	0 – Lovastatin	NK – Ramipril
الكالسيوم و فيتامين د – 0	NK – Erythromycin	0 – Lurasidone	0 – Ranitidine
0 – Candersartan	0 – Exanatide	0 – Macrogol	0 – Rasagiline
NK – Captopril	0 – Ezetimibe	المغنيزيوم – 0	0 – Reboxetine
0 – Carbachol	0 – Felodipine	0 – Mebeverine	0 – Risedronate
1 – Carbamazepine	1 – Fentanyl	0 – Melatonin	0 – Risperidone
NK – Carbimazole	0 – Ferrous sulphate	0 – Meloxicam	NK – Rivaroxaban
0 – Carbocisteine	0 – Fesoterodine	0 – Memantine	0 – Rivastigmine
NK – Carvedilol	0 – Fexofenadine	0 – Mesalazine	0 – Ropinirole
0 – (Cephalexin) Cefalexin	0 – Finasteride	NK – Metformin	0 – Ropinirole
0 – Cetirizine	NK – * Flavoxate	NK – Methocarbamol	NK – Rosuvastatin
NK – Chloral hydrate	0 – Flecainide	NK – Methotrexate	0 – Salbutamol
0 – Chlordiazepoxide	0 – Flucloxacillin	0 – Metoclopramide	0 – (انشاق) Salmeterol
2 – Chlorphenamine	NK – Fludrocortisone	0 – Metoprolol	0 – Selegiline
3 – Chlorpromazine	1 – Fluoxetine	1 – Midazolam	0 – Senna
NK – Chlortalidone	1 – (flupenthixol) Flupentixol	0 – Minocycline	1 – Sertindole
0 – Cimetidine	1 – Fluphenazine	0 – Mirabegron	1 – Sertraline
1 – Cinnarizine	0 – Fluvoxamine	1 – Mirtazapine	0 – Sildenafil
0 – Ciprofloxacin	حمض الفوليك – 0	0 –Moclobemide	0 – Simvastatin
1 – Citalopram	0 – Furosemide	0 – Morphine	

الدارفيناسين darifenacin وهو مناهض انتقائي لمستقبلات M_3 لدى المسنين الأصحاء لتأثيراته على الوظيفة الاستعرافية ولم يكن له تأثيراتٍ في الاختبارات المعرفية بالمقارنة مع دواء الغفل، [12، 13] على الرغم من قلة دراساته على الحالات المصابة بالخرف. قد يسبب **السوليفيناسين solifenacin** اضطراب في الذاكرة الفعالة [14] على الرغم من دراسته على مرضى النشبة ووُجِد أنه لا يؤثر على أدائهم الاستعرافي قصير الأمد. [15]

في حين أنه تم تسجيل بعض حالات حدوث التأثيرات الضارة على الجهاز العصبي المركزي عند استخدام التروسبيوم trospium، [16] لم تجد الدراسات تغيراتٍ واضحة في الوظيفة الاستعرافية. [17، 18] تبحث الدراسات فيما إذا كان **الفيزوتيرودين fesoterodine** يسبب اضطراباً استعرافياً أم لا، ولم تجد أي اضطراب استعرافي يمكن اكتشافه في مجموعة متنوعة من القياسات المعرفية (الجدول 6.5). [19، 20]

يتم استقلاب جميع الأدوية رباعية الأمين، أي الأوكسيبوتينين، التولتيرودين، والسولفيناسين، والفيزوتيرودين، والدارفيناسين بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 (CYP450). قد يؤدي العمر الكبير أو مشاركة الأدوية التي تثبط هذه الإنزيمات (مثل الإريثرومايسين والفلوكسيتين) إلى ارتفاع تركيزها في الدم وبالتالي زيادة التأثيرات الضارة. إن آلية استقلاب التروسبيوم غير معروفة على الرغم من عم استقلابة بنظام CYP450 مّما يعني أنه من غير المحتمل حدوث التداخلات الحركية الدوائية مع هذا الدواء. [8]

حاصرات ألفا لعلاج الاحتباس البولي

تسبب حاصرات ألفا مثل التامسولوسين tamsulosin، والألفوزوسين alfuzosin، والبرازوسين prazosin النعاس، والدوار، والاكتئاب. [21] ولا يوجد مؤلفات في الأدب الطبي تشير إلى تأثيرها على الاستعراف، لكن لا تظهر حاصرات ألفا في أي قائمة للعبء الاستعرافي المضاد للكولين.

مثبطات إنزيم الأنزيم المحول للأنجيوتنسين

لوبيراميد Loperamide

لا يوجد بيانات تشير إلى أن اللوبيراميد يؤدي إلى تفاقم الوظيفة الاستعرافية لدى المصابين بالخرف على الرغم من أنه قد يقوم ببعض النشاط المضاد للكولين. وقد يزيد من العبء المضاد للكولين إذا تم استخدامه مع الأدوية الأخرى المضادة للكولين.

الملينات

لا يوجد دليل يشير إلى أن الملينات لها أي تأثير سلبي على الوظيفة الاستعرافية. وفي الواقع باعتبار أن الإمساك قد يؤدي إلى الهذيان وإلى ظهور الأعراض النفسية والسلوكية للخرف BPSD، فقد يحسن علاج الإمساك من هذه الأعراض.

مضادات الإقياء

السيكليزين cyclizine هو من مناهضات الهيستامين من الجيل الأول وقد يقوم بإضعاف الأداء الاستعرافي والنفسي الحركي (انظر إلى قسم مضادات الهيستامين). [22]

للميتوكلوبراميد metoclopramide مفعول أصغري مضاد للكولين، لكن قد تؤدي معاكسة مستقبل D_2 من قبل كل من الميتوكلوبراميد والبروكلوربيرازين prochlorperazine لإحداث اضطرابات حركية ولذا يجب أن يتم استخدام هذه الأدوية بحذر لدى المصابين بالخرف.

الدومبيردون domperidone وهو شاد لمستقبلات الدوبامين من النمط D_2 لا يعبر الحاجز الدماغي الدموي في العادة. على أية حال، وعلى اعتبار أنه قد تحدث تغيرات في الحاجز الدماغي الدموي عند الإصابة بالخرف فقد يقوم الدومبيردون باختراق الجهاز العصبي المركزي مّما يؤدي إلى تأثيراتٍ ضارة سلبية. [23] سلطت التقارير الحديثة الضوء على الزيادة الصغيرة في خطورة حدوث التأثيرات الضارة القلبية الخطيرة عند استخدام الدومبيردون، خاصةً لدى المسنين. تم إنقاص الجرعة العُظمى إلى 30 ملغ/اليوم ولا يجب أن تتجاوز الفترة العُظمى للعلاج أسبوعاً واحداً. ويُعد الدومبيردون الآن مضاد استطباب لدى المصابين بحالاتٍ قلبية مُستبطنة أو باضطراب كبدي شديد ولدى المرضى الذين يتناولون أدوية أخرى معروفة بإحداثها لإطالة القطعة QT أو لمثبطات CYP3A4 القوية. [24]

الجدول 6.5 الخواص النفسية الكيميائية للأدوية المضادة للكولين المُستخدمة في حالة السلس البولي [14،25]

الدواء	المستقبل المسكاريني (معدل الإلفة لِـ M3:M1)	القطبية	الإلفة للدسم	الوزن الجزيئي (كيلو دالتون)	ركيزة P-gp	القدرة على عبور الحاجز الدماغي الدموي نظرياً	الاستعراف
Darifenacin	M_3 بشكلٍ أساسي (9:3:1)	معتدل	عالية	507.5 (كبير نسبيًا)	نعم	عالية (لكنه انتقائي للمثانة ولركيزة P-	–
Fesoterodine	غير انتقائي	معتدل	منخفضة جداً	411.6	نعم	منخفضة جداً	–
Oxybutynin	غير انتقائي	معتدل	متوسطة	357 (صغير جداً نسبياً)	لا	معتدلة/عالية	+++
Solifenacin	M_3 بشكلٍ أساسي (2.5:1)	معتدل	متوسطة	480.6	لا	معتدلة	+/–
Tolterodine	غير انتقائي	معتدل	منخفضة	475.6	لا	منخفضة	+
Trospium chloride	غير انتقائي	شحنة إيجابية	غير محب للدسم	428	نعم	تقريبًا غير موجودة	–

– تمثل عدم وجود تقارير حول حدوث تأثيراتٍ ضارة على الاستعراف

+ تمثل حدوث بعض التأثيرات الضارة على الاستعراف التي تم تسجيلها

+++ تمثل التقارير المتوفرة حول التأثيرات الضارة على الاستعراف

ليس لمناهض مستقبلات السيروتونين $5\text{-}HT_3$، الذي يُستخدَم لمعالجة الغثيان والإقياء المُحرَض بالعلاج الكيميائي تأثيراتٍ ضارة على الاستعراف، وقد يكون له بعض التأثير المحسن للاستعراف. [27] لهذه الأدوية تحذيرات تخص الجهاز القلبي الوعائي ويجب أن يتم استخدامها بحذر لدى المرضى الذين لديهم أمراض قلبية مرافقة أو الذين يتناولون أدوية مضادة لاضطرابات النظم أو أدوية معروفة بإحداثها لإطالة القطعة QT. يمكن تطبيق دواء **الجرانيسيترون granisetron** مرة يومياً، وهو مُفضل عند المرضى المسنين الذين لديهم مشاكلٍ في الذاكرة أو صعوباتٍ في البلع. يتم استقلاب الجرانيسيترون بشكلٍ حصري عن طريق عائلة واحدة من إنزيمات CYP (CYP3A4)، وبالتالي قلما يميل إلى إحداث التداخلات الدوائية. [28] تسبب كل مناهضات $5HT_3$ الإمساك.

مضادات التشنج

الهيوسين هيدروبرومايد Hyoscine hydrobromide (سكوبولامين scopolamine) هو مضاد كوليني يعمل مركزياً محب للدسم وينفذ عبر الحاجز الدماغي الدموي بسهولة. ويقوم بإضعاف الذاكرة، وسرعة المُعالجة، والانتباه. يشكو المرضى المسنين من هذه الأعراض بجرعاتٍ أقل وهم أكثر عُرضةً للإصابة بالتخليط والإهلاسات. [29] يعاني المصابون بداء الزهايمر من اضطرابٍ واضحٍ في الاستعراف عند تناول جرعاتٍ أقل مُقارنةً مع الأفراد الأصحاء من نفس العمر من العينة الشاهدة. [3] يكون تأثير الهيوسين على الاستعراف واضحاً جداً ويُستخدم في التجارب ليسبب عيوباً في الذاكرة مشابهة لما يحدث في الخرف (اختبار تحدي السكوبولامين). [30] نادراً ما توجد أسباب جيدة لاستخدام هذا الدواء لدى مرضى الخرف.

الهيويسن بوتيلبرومايد Hyoscine butylbromide (بوسكوبان buscopan) يبدي مفعولاً موضعياً حالاً للتشنج للعضلات الملساء في السبيل الهضمي. لا يُعتقَد أن الهيوسين بوتيلبرومايد قادراً على دخول الجهاز العصبي المركزي، وبالتالي تكون التأثيرات المركزية المضادة للكولين نادرة بشدة. [31]

يُعد كل من **الألفرين alverine** ، **والميبيفيرين mebeverine**، **وزيت النعناع** مرخياتٍ للعضلات الملساء للمعي وليس لها تأثيراً على الاستعراف.

اضطراب تطور سكري

شادات بيتا

قد يؤدي الرعاش المُحرَض بواسطة شادات بيتا لدى المرضى الذين لديهم إصابة مرافقة بداء باركنسون أو الرعاش الأساسي إلى الخطأ في التشخيص وإلى المعالجة الزائدة لداء باركنسون. [32] يُعد الرُعاش تأثيراً جانبياً شائعاً لمثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز، لذا يجب أخذ الحذر عند استخدامها مع شادات بيتا .

موسعات القصبات المضادة للكولين

للأدوية الانشاقية المضادة للكولين تأثيراتٍ جهازية قليلة مُقارنةً مع الأدوية عن طريق الفم. [32] لم تكن المُقارنة المُعشاة ثنائية التعمية المضبوطة بدواء الغفل قادرة على كشف التأثير السلبي لكل من الدوائين على الأداء في اختبار القياس النفسي للمرضى المسنين. يشير هذا إلى أن العلاج باستخدام الابراتروبيوم بروماید الانشاقي لا يترافق مع اضطراب واضح في الاستعراف لدى المرضى المسنين. [33]

الثيوفيللين

يشكل الغثيان والإقياء تأثيراتٍ ضارة شائعة للثيوفيللين كما في حالة استخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز. قد تحدث التأثيرات العصبية مثل الصداع، والقلق، والنوبات لدى 50% من المرضى المعالجين بالثيوفيللين. رغم أن حدوث النوبات أمراً نادراً إلّا أنها تكون أشيع عند المسنين. لا يسبب الثيوفيللين اضطراب واضح في الاستعراف. [33]

فرط الإلعاب

يجب تجنب إعطاء العناصر الفموية المضادة للكولين عن طريق الفم والتي يتم استخدامها في حالة فرط الإلعاب (مثل الهيوسين هيدروبرومايد) عند المسنين بسبب خطورة حدوث اضطراب في الاستعراف، والهذيان، والإمساك (انظر القسم الذي يتحدث عن الأدوية المضادة للكولين والأدوية المضادة للتشنج). البيرينزابين pirenzepine هو مناهض انتقائي نسبي للمستقبلين المسكارينيين M_1 و M_4 يُعتقَد أنه لا يعبر الحاجز الدماغي الدموي وبالتالي تكون نفاذيته إلى الجهاز العصبي المركزي قليلة. [34]

يُستخدَم **محلول الأتروبين atropine solution** الذي يُعطى تحت اللسان أو يتم كغسول فموي أحياناً لتدبير فرط الإلعاب. لا توجد بيانات متوفرة حول امتداد نفوذه من خلال الحاجز الدماغي الدموي عندما يتم تطبيق الأتروبين عبر هذا الطريق.

الوهن العضلي الوبيل

على خلاف مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز المُستخدمة في حالة داء الزهايمر (الدونيبيزيل والريفاستغمين والغالانتامين) فإن مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز التي يتم استخدامها في حالة الوهن العضلي الوبيل (**البيريدوستيغمين pyridostigmine والنيوستغمين neostigmine**) تعمل محيطياً ولا تعبر الحاجز الدماغي الدموي (مّما يقلل من التأثير المركزي غير المرغوب به). [35] من المحتمل أن تؤدي مشاركة مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز المحيطية مع المركزية إلى زيادة عبء التأثيرات الضارة المحاكية للكولين (مثل الغثيان، والإقياء، والإسهال، والتشنجات البطنية، وزيادة الإلعاب). قد يشكل الميمانتين بديلاً عن مثبطات الكولين استيراز في الحالات عدم تحمل التأثيرات المحاكية للكولين للأدوية المُستخدمة في علاج الوهن العضلي الوخيم وداء الزهايمر.

المسكنات

تُعتبَر مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والباراسيتامول ولا يوجد دليلاً على أنه يسبب اضطراباً في الاستعراف عدا عن الهذيان عند فرط الجرعة. [36] هناك بعض الأدلة تشير إلى أن الاستخدام المطول للأسبيرين قد يؤدي إلى حدوث حالات تخليط. [37] تتهم تقارير الحالة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية بأنها تؤدي إلى الهذيان والذُهان، [38] على الرغم من أن التجارب السريرية لم تظهر تأثيراتٍ ضارة واضحة على الاستعراف عند تناول النابروكسين [39] أو الاندوميتاسين. [40] يصعب استعمال مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية في علاج المسنين لأن لها خطورة قلبية وعائية وخطورة حدوث نزيف هضمي المنشأ. [41] من الجيد وصف أدوية الوقاية المعدية مع هذه الأدوية أو اخذ استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الموضعية بعين الاعتبار (إذا كانت مناسبة بشكلٍ عام)، وذلك لإنقاص خطر حدوث النزف الهضمي.

الأفيونات

يشكل التركين مشكلة محتملة ترافق استخدام جميع الأفيونات. [42] قد يترافق الهذيان المُحرَض عند استخدام الأفيونات مع الهياج، أو الإهلاسات، أو الأوهام. [42] سترافق استخدام البيثيدين pethidine مع خطورة عالية لحدوث الاضطراب في الاستعراف، بسبب الخواص المضادة للكولين لمُستقلَباته وتراكمها السريع عند وجود اضطراب في وظائف الكلى. [43] قد يزيد الكودئين codeine من خطر السقوط، ولكل من الترامادول والكودئين خطورة لحدوث التداخلات بين الدوائين، إضافةً إلى الاختلافات الملحوظة في الاستجابة وحدوث التأثيرات الضارة. [44] لا يجب استخدام لُصاقات الفينتانيل التي قد تكون مفيدة في بدء التسكين الأفيوني لدى المسنين الضُعفاء [45] بسبب مدة تأثيرها الطويلة حتى بعد إزالة اللصاقة، مّما يجعل علاج التأثيرات الجانبية أكثر صعوبةً. [44]

يُعد المورفين مسكناً شديد الفاعلية لكنه من المحتمل أن يردي إلة مشاكلٍ في الاستعراف وتأثيراتٍ ضارة أخرى على المرضى الأكبر سناً. [46]

للأوكسي كودون oxycodone عمر نصف قصير، وتداخلاتٍ دوائية قليلة وتكون العلاقة بين الجرعة والاستجابة أكثر قابلية للتوقع مُقارنةً مع الأفيونات الأخرى. وبالتالي فهو مرشحاً جيداً لاستعماله في التسكين الفموي في حالات الخرف، على الأقل نظرياً مع ذلك يجب توخي الحذر عند المصابين بسلوكياتٍ إدمانية بسبب وجود مشاكل كبيرة تخص الإدمان وسوء الاستخدام .

من المُحتمَل أن يكون للصاقات البوبرينورفيرين buprenorphine الجلدية تأثيراتٍ جانبية أقل مُقارنةً مع العديد من الأفيونات الأخرى.

مضادات الهيستامين

تشمل مناهضات مستقبلات الهيستامين H_1 الهيستامين من الجيل الأول **الكلورفينيرامين chlorpheniramine**، **والهيدروكسيزين hydroxyzine**، **والسيكليزين cyclizine**، **والبروميثازين promethazine**. وهي غير انتقائية ولها فعل مضاد للكولين، وتنفذ بسهولة عبر الحاجز الدماغي الدموي، مّما قد يؤدي لظهور تأثيراتٍ جانبيةٍ غير مرغوب بها على الاستعراف. حيث قد تؤدي إلى إضعاف الأداء المعرفي والنفسي الحركي وقد تحرض النوبات، والخلل الحركي، وخلل التوتر العضلي، والإهلاسات. بينما تجتاز أدوية الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H_1 (مثل اللوراتادين loratadine والسيتيريزين cetirizine والفيكسوفينادين fexofenadine) الجهاز العصبي المركزي بشكلٍ ضعيف ويكون احتمال أن تؤدي إلى تأثيراتٍ ضارة منخفض. علاوةً على ذلك، فهي لا تملك أي تأثيراتٍ مضادة للكولين. [22]

الستاتينات

قامت إحدى مراجعات كوكراين بتقييم فاعلية الستاتينات وقابليتها للتحمل في علاج الخرف [47] وأظهرت عدم وجود فائدة ملحوظة من استخدام الستاتينات عند النظر إلى الوظيفة الاستعرافية، وبنفس الوقت لم تكن الستاتينات مضرة بالنسبة للاستعراف. أبرزت تقارير الحالة الماضية شكاياتٍ موضوعية من فقدان الذاكرة المترافق مع استخدام الستاتينات. [48] يميل ذلك للحدوث خلال شهرين من البدء بتناول الدواء وأشيع ما يترافق مع دواء السيمفاستاتين simvastatin. قد تسوء الحالة أول ما يتم إيقاف الدواء في حال شكاية المريض الذي يتناول السيمفاستاتين من مشاكلٍ الاستعراف، وإذا تراجعت الشكاية قم باستبداله بالاتورفاستاتين atorvastatin أو البرافاستاتين pravastatin لأن هذه الأدوية لها احتمالٍ أقل في عبور الحاجز الدماغي الدموي. قامت إحدى مراجعات كوكراين الأحدث [39] بتقييم فاعلية الستاتينات في الوقاية من الخرف واستنتجت أنه لم يوجد دليلاً على أن إعطاء الستاتينات في المراحل المتأخرة من حياة الأشخاص الذين لديهم خطورة الإصابة بداءٍ وعائي يقي من التراجع المعرفي أو الخرف .

الأدوية المضادة لفرط التوتر (خافضات الضغط)

إن لفرط التوتر في منتصف العمر تأثيراتٍ سلبية على الاستعراف ويزيد من خطورة الإصابة بالخرف. [50] لا يوجد دليل على أن العلاج باستخدام الأدوية الخافضة للضغط (مضادات فرط التوتر) يفاقم حالة الاستعراف. ويبدو أن له تأثيراتٍ إيجابية على الاستعراف بشكلٍ عام، وقد يقلل العلاج المطول لفرط التوتر من خطورة الإصابة بالخرف. [51، 52]

الأدوية القلبية الأخرى

ترافق استخدام الديجوكسين مع حالات تخليطٍ حاد في التراكيز العلاجية للدواء. [53] كما تم تسجيله من بين مسببات الكوابيس. [54] مع ذلك، أظهرت إحدى الدراسات أن استخدام الديجوكسين في علاج قصور القلب حسن من الأداء الاستعرافي لدى 25% من المرضى المُعالجين (ولدى 23% من المرضى المعالجين من غير المصابين بقصور القلب). [55] هناك بعض تقارير الحالة على أن استخدام الأميودارون amiodarone ترافق مع حدوث الهذيان. [56، 57]

مناهضات مستقبلات H_2 ومثبطات مضخة البروتون (PPIs proton pump inhibitors)

نادراً ما يتم استخدام مناهضات مستقبلات H_2 ومثبطات مضخة البروتون (PPI) وهي مناهضات مستقبلات الهيستامين 2 (مثل السيميتيدين cimetidine والرانيتيدين ranitidine والفاموتيدين famotidine) حالياً. يؤدي السيميتيدين إلى حدوث العديد من التداخلات الحركية الدوائية، وتم سحب منتجات الرانيتيدين بسبب احتمال فسادها بمركبات NDMA (وهي مركب N-nitrosodimethylamine). تم تحديد NDMA على أنها عامل خطورة محتمل في نشوء بعض السرطانات. بينما لا يزال الفاموتيدين قيد الاستخدام. تم تسجيل رد فعل الجهاز العصبي المركزي على هذه الأدوية خاصةً مع السيميتيدين. [58] لاحظت إحدى الدراسات التي تبحث في بيانات المراقبة (البيانات الشهودية) لمثبطات مضخة البروتون وجود الارتباط بين استخدام مثبطات مضخة البروتون والإصابة بالخرف. ويتم دعم هذا بالتحاليل الدوائية الوبائية المعتمدة على البيانات الأولية وعلى الدراسات الجارية على الحيوانات التي وجِدَ فيها أن استخدام مثبطات مضخة البروتون قام برفع مستويات البيتا أميلوئيد وفي أدمغة الفئران. [59] ويجب إجراء تجارب سريرية استباقية مُعشاة لتأكيد هذا الارتباط .

العديد من المرضى المُعالَجين بمثبطات مضخة البروتون لديهم خمج بالملتوية البوابية في مخاطية المعدة. وعلى اعتبار أنه تم تسجيل ارتباط الإصابة بالملتوية البوابية بالتدهور المعرفي، فقد يشكل هذا الآلية الكامنة خلف الارتباط الظاهر بين استخدام أدوية مثبطات مضخة البروتون والإصابة بالخرف. علاوةً على ذلك لم تولي الدراسات الأخرى أهميةً لهذا الارتباط. [60 ، 61]

المضادات الحيوية

هناك تقارير حول ارتباط استخدام العديد من المضادات الحيوية مع الإصابة بالهذيان [62 ، 63] لكن لا يوجد نوع معين منها يؤدي إلى الاضطراب المعرفي. مّما يُعطي أهميةً لعلاج حالات الإنتان لدى المصابين بالخرف، حيث يجب استخدام المضاد الحيوي الأكثر ملاءمة للإنتان. قام استخدام المعالجات المضادة للسل، خاصة دواء الإيزونيازيد isoniazid بجذب بعض تقارير الحالة حول حدوث بعض ردود الفعل النفسية الضارة (الجدول 6.6). [64]

الجدول 6.6 الأدوية الموصى بها والأدوية التي يجب تجنبها في حالة الخرف

الحالة	الصف الدوائي أو اسم الدواء	الأدوية التي يجب تجنبها في حالة الخرف	الأدوية الموصى بها في حالة الخرف
حالات الحساسية	مضادات الهيستامينات	Chlorphenamine Promethazine Hydroxyzine Cyproheptadine Cyclizine (ومضادات الهيستامين الأخرى من الجيل الأول)	Cetirizine Loratadine Fexofenadine (ومضادات الهيستامين الأخرى من الجيل الثاني)
الربو/الداء الرئوي الانسدادي المزمن	الموسعات القصبية		شادات بيتا مضادات الكولين الانشاقية (لم يتم الإبلاغ عن تأثيرها على الاستعراف) الثيوفيلين Theophylline
الامساك	الملينات	لا يوجد أي دليل يشير إلى أن الملينات لها تأثير سلبي على الوظيفة الاستعرافية قد يُفاقم الإمساك بحد ذاته الحالة الاستعرافية	
الإسهال	Loperamide	له تأثير ضعيف مضاد للكولين. غير معروف بامتلاكه لتأثراتٍ على الوظيفة الاستعرافية؛ مع ذلك قد يُضاف إلى الحدود الاستعرافية لمضادات الكولين إذا تمت مشاركته مع مضادات الكولين الأخرى	
فرط شحميات الدم	الستاتينات		جميعها آمنة. لكن للأتورفاستاتين والبرافاستاتين احتمال أقل لعبور الحاجز الدماغي الدموي
فرط الإلعاب	مضادات الكولين	Hyoscine hydrobromide	Pirenzepine

			Atropine (تحت اللسان)
ارتفاع التوتر الشرياني	الأدوية المضادة لارتفاع التوتر	حاصرات بيتا (قد لا يمكن تجنبها دائماً)	حاصرات قنوات الكالسيوم مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين وقد تقوم جميعها بتحسين الوظيفة الاستعرافية
الإنتانات	الصادات الحيوية	تم تسجيل حدوث الهذيان بشكلٍ أساسي عند استخدام الكينولونات والماكروليدات لكن الأهمية تُعطى لمعالجة الإنتانات ، يجب استخدام الصاد الأنسب لنوع الإنتان	
الوهن العضلي الوبيل	مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز المحيطية مثل: neostigmine و pyridostigmine	قد تضاف إلى التأثيرات الضضارة الكولينية لمثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز المركزية (مثل donepezil) لدى المصابين بالخرف، أي تزيد من خطورة حدوث الغثيان والإقياء، إلخ.	
الغثيان/الإقياء	مضادات الإقياء	Cyclizine Metoclopramide Prochlorperazine	Domperidone (انظر النص الأساسي للاطلاع على التقييدات) السيروتونين مناهضات مستقبلات 5HT3
الحالات الأخرى المتعلقة بالسبيل الهضمي	مضادات التشنج	Atropine sulphate Dicycloverine Hydrochloride	Alverine، mebeverine، زيت النعنع Hyoscine-n-butylbromide Propantheline bromide
الألم	مسكنات الألم	Pethidine Pentazocine Dextropropoxyphene Codeine Tramadol Methadone	Paracetamol Oxycodone Buprenorphine الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية (عندما تكون مناسبة)
		لصاقات الفنتانيل (مع توخي الحذر بالنسبة للمرضى الضعفاء للأفيونات) المورفين (قد يكون مستطباً في علاج الألم المعند أو في العلاج الملطف – استخدمه بحذر بسبب ارتباطه مع تأثيراتٍ ضارو على الاستعراف وعلى مجالات أخرى)	
زيادة عدد مرات التبول	يتم استخدام الأدوية المضادة للكولين في المثانة مفرطة الفاعلية	Oxybutynin Tolterodine	Darifenacin Trospium Solifenacin (يُستخدم في حال عدم توفر الأدوية الأخرى – هناك بعض التقارير التي سجلت تسببه بتأثيراتٍ ضارة على الاستعراف)
		ما زالت البيانات حول fesoterodine ناقصة – وهو غير انتقائي، وله فاعلية مركزية مضادة للكولين عالية لكن لديه قدرة منخفضة جداً من الناحية النظرية على عبور الحاجز الدماغي الدموي	
احتباس البول	حاصرات ألفا	غير معروفة بإحداثها تأثيرات على الوظيفة الاستعرافية	

المراجع

1. Sink KM, et al. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. J Am Geriatr Soc 2008; 56:847–853.
2. Ruxton K, et al. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015; 80:209–220.
3. Sunderland T, et al. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls. A dose-response study. Arch Gen Psychiatry 1987; 44:418–426.
4. Bishara D, et al. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. Int J Geriatr Psychiatry 2017; 32:650–656.
5. Fox C, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. J Am Geriatr Soc 2011; 59:1477–1483.
6. Bishara D, et al. The anticholinergic effect on cognition (AEC) scale-Associations with mortality, hospitalisation and cognitive decline following dementia diagnosis. Int J Geriatr Psychiatry 2020; 35:1069–1077.
7. Wagg A. The cognitive burden of anticholinergics in the elderly – implications for the treatment of overactive bladder. Eur Urological Rev 2012; 7:42–49.
8. Pagoria D, et al. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. Curr Urol Rep 2011; 12:351–357.
9. Womack KB, et al. Tolterodine and memory: dry but forgetful. Arch Neurol 2003; 60:771–773.
10. Tsao JW, et al. Transient memory impairment and hallucinations associated with tolterodine use. N Engl J Med 2003; 349:2274–2275.
11. Edwards KR, et al. Risk of delirium with concomitant use of tolterodine and acetylcholinesterase inhibitors. J Am Geriatr Soc 2002; 50:1165–1166.
12. Kay G, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. Eur Urol 2006; 50:317–326.
13. Lipton RB, et al. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. J Urol 2005; 173:493–498.
14. Chancellor MB, et al. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. Drugs Aging 2012; 29:259–273.
15. Park JW. The effect of solifenacin on cognitive function following stroke. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2013; 3:143–147.
16. Liabeuf S, et al. Trospium chloride for overactive bladder may induce central nervous system adverse events. Eur Geriatr Med 2014; 5:220–224.
17. Isik AT, et al. Trospium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. J Nutr Health Aging 2009; 13:672–676.
18. Geller EJ, et al. Effect of trospium chloride on cognitive function in women aged 50 and older: a randomized trial. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2017; 23:118–123.
19. Wagg A. Fesoterodine fumarate for the treatment of overactive bladder in the elderly – a review of the latest clinical data. Clin Investig (Lond) 2012; 2:825–833.
20. Yonguc T, et al. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. World J Urol 2020; 38:2013–2019.
21. BNF Online. British National Formulary. 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current.
22. Mahdy AM, et al. Histamine and antihistamines. Anaesthesia Intensive Care Med 2011; 12:324–329.
23. Roy-Desruisseaux J, et al. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. Ann Pharmacother 2011; 45:e51.
24. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Domperidone: risks of cardiac side effects – indication restricted to nausea and vomiting, new contraindications, and reduced dose and duration of use. 2014; http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/ CON418518.
25. Kay GG, et al. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. Int J Clin Pract 2008; 62:1792–1800.
26. Bishara D, et al. Safe prescribing of physical health medication in patients with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2014; 29:1230–1241.
27. Bentley KR, et al. Therapeutic potential of serotonin 5-HT3 antagonists in neuropsychiatric disorders. CNS Drugs 1995; 3:363–392.
28. Gridelli C. Same old story? Do we need to modify our supportive care treatment of elderly cancer patients? Focus on antiemetics. Drugs Aging 2004; 21:825–832.
29. Flicker C, et al. Hypersensitivity to scopolamine in the elderly. Psychopharmacology 1992; 107:437–441.
30. Ebert U, et al. Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. Eur J Clin Invest 1998; 28:944–949.
31. Sanofi. Summary of product characteristics. Buscopan 10 mg Tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30089.
32. Gupta P, et al. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. Drugs Aging 2008; 25:415–443.
33. Ramsdell JW, et al. Effects of theophylline and ipratropium on cognition in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76:335–340.
34. Fritze J, et al. Pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation. Lancet 1995; 346:1034.
35. Pohanka M. Acetylcholinesterase inhibitors: a patent review. Expert Opin Ther Pat 2012; 22:871–886.

36. Gray SL, et al. Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. Drug Saf 1999; 21:101–122.
37. Bailey RB, et al. Chronic salicylate intoxication. A common cause of morbidity in the elderly. J Am Geriatr Soc 1989; 37:556–561.
38. Hoppmann RA, et al. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. Arch Intern Med 1991; 151:1309–1313.
39. Wysenbeek AJ, et al. Assessment of cognitive function in elderly patients treated with naproxen. A prospective study. Clin Exp Rheumatol 1988; 6:399–400.
40. Bruce-Jones PN, et al. Indomethacin and cognitive function in healthy elderly volunteers. Br J Clin Pharmacol 1994; 38:45–51.
41. Barber JB, et al. Treatment of chronic non-malignant pain in the elderly: safety considerations. Drug Saf 2009; 32:457–474.
42. Ripamonti C, et al. CNS adverse effects of opioids in cancer patients. CNS Drugs 1997; 8:21–37.
43. Alagiakrishnan K, et al. An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J 2004; 80:388–393.
44. McLachlan AJ, et al. Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. Br J Clin Pharmacol 2011; 71:351–364.
45. Dosa DM, et al. Frequency of long-acting opioid analgesic initiation in opioid-naive nursing home residents. J Pain Symptom Manage 2009; 38:515–521.
46. Tannenbaum C, et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging 2012; 29:639–658.
47. McGuinness B, et al. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2014; Cd007514.
48. Wagstaff LR, et al. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. Pharmacotherapy 2003; 23:871–880.
49. McGuinness B, et al. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016; Cd003160.
50. Qiu C, et al. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005; 4:487–499.
51. Wändell P, et al. Antihypertensive drugs and relevant cardiovascular pharmacotherapies and the risk of incident dementia in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2018; 272:149–154.
52. Levi MN, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J Hypertens 2013; 31:1073–1082.
53. Eisendrath SJ, et al. Toxic neuropsychiatric effects of digoxin at therapeutic serum concentrations. Am J Psychiatry 1987; 144:506–507.
54. Brezis M, et al. Nightmares from digoxin. Ann Intern Med 1980; 93:639–640.
55. Laudisio A, et al. Digoxin and cognitive performance in patients with heart failure: a cohort, pharmacoepidemiological survey. Drugs Aging 2009; 26:103–112.
56. Athwal H, et al. Amiodarone-induced delirium. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11:696–697.
57. Foley KT, et al. Separate episodes of delirium associated with levetiracetam and amiodarone treatment in an elderly woman. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8:170–174.
58. Cantu TG, et al. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. Ann Intern Med 1991; 114:1027–1034.
59. Gomm W, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol 2016; 73:410–416.
60. Goldstein FC, et al. Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. J Am Geriatr Soc 2017; 65:1969–1974.
61. Lochhead P, et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. Gastroenterology 2017; 153:971–979. e974.
62. Grahl JJ, et al. Antimicrobial exposure and the risk of delirium in critically ill patients. Crit Care 2018; 22:337.
63. Bhattacharyya S, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. Neurology 2016; 86:963–971.
64. Kass JS, et al. Nervous system effects of antituberculosis therapy. CNS Drugs 2010; 24:655–667.

تدبير الأعراض السلوكية والنفسية للخرف (BPSD)

إن للأعراض السلوكية والنفسية للخرف مجالاً واسعاً من الصعوبات، تشمل العدوانية، والهياج، والغنائية، والانزعاج خلال الرعاية، وزوال التثبيط، والإهلاسات، والهذيان، واللامبالاة، وانخفاض المزاج، والقلق. [1] تحدث هذه الأعراض بدرجاتٍ مختلفة لدى ما يزيد عن 90% من المرضى. [2] في الواقع يجعل حدوث العديد من هذه الأعراض بشكلٍ متزامن لدى الأفراد من استهداف الأعراض النوعية أمراً صعباً. إن العلاج الدوائي لهذه الأعراض غير مدعوم بدليل عملي قوي [3] وللعديد من العناصر العلاجية المتوفرة تأثيراتٍ ضارة خطيرة .

التدابير غير الدوائية

يتم اتخاذ التدابير غير الدوائية منذ إصدار المنشور لتقرير *Time for Action* في المملكة المتحدة، والذي قام بعرض الأخطار المترافقة مع مضادات الذهان المُستخدمة في حالة الخرف بالتفصيل، [4] كان هناك حافز لمراجعة الدليل الداعم لاستخدام مضادات الذهان ولتشكيل سبل علاجية غير دوائية للأعراض السلوكية والنفسية للخرف .

تم إكمال المراجعات المنهجية، [5] وتطوير نماذج جديدة [6، 7] وكتابة مستندات توجيهية. [8] تضمنت السمات الأساسية التالي:

1. مقاربة شخصية وفعلية للعلاج عوضاً عن تطبيق المعالجات الجاهزة
2. التأكيد على استهداف العوامل الجسدية المشاركة كخطوة أولى. وتشمل الألم (انظر المقطع اللاحق)، والمرض الجسدي الحاد، والإمساك، والتأثيرات الجانبية للأدوية (انظر فصل الوصف الآمن للأدوية في حالة الخرف).
3. أهمية فهم "سلوكيات المشكلة" كالتعبير عن الانزعاج والاحتياجات غير المُلباة. [6، 7]
4. استخدام القصة المرضية خلال الحياة، وملاحظة الرعاية بشكلٍ مباشر وجمع البيانات (مثل النوم، والألم، وخططات ABC لفهم ماذا يمكن أن تكون الاحتياجات غير المُلباة ولمعرفة التغيرات العلاجية. [8]
5. إجراء المقابلات لتطوير نموذج عن العوامل المسببة للسلوك والمعززة له، والتي يمكن تعديلها على ضوء الدليل الجديد .
6. يتم تحديد خطط الرعاية الواضحة والفعلية التي تم تطويرها بمشاركة أفراد الرعاية لاستهداف الاحتياجات غير المُلباة وذلك من خلال العمليات أعلاه .
7. يتم مراجعة خطط الرعاية وتعديلها حسب فعالية المُداخلات التي تم تجريبها .

هناك بعض المُداخلات النفسية المُنظمة على الأعراض السلوكية والنفسية للخرف [9] والمدعومة جيداً بشكلٍ منطقي من قبل البحث. [10] قد تكون هذه المُداخلات مفيدة بحيث يتم اعتبارها كجزء من خطة الرعاية الفردية ويكون من الأفضل تطبيقها من قبل مقدمي الرعاية الداعمة وتطوير مهاراتهم.

وجِد أن تقنيات التدبير السلوكي والتثقيف النفسي لمقدم الرعاية المرتكزة على السلوك الشخصي للمريض ناجحة بشكلٍ عام وقد تستمر التأثيرات لمدة أشهر.

قامت إحدى المراجعات المنهجية للمراجعات المنهجية [12] بإعطاء نظرة عامة حول الدليل الداعم لهذه التداخلات. كان **العلاج بالموسيقى** هو التداخل الفعال المُقنع الوحيد من بين المُداخلات المنبهة الحسية (قام بتقليل الهياج و السلوك العدواني). بينما قامت إحدى الدراسات المصممة بإتقان [13] ($n = 71$) بتسجيل وجود تأثيرٍ علاجي مرغوب على قياسات حالة الهياج والأعراض السلوكية عند استخدام **بلسم المليسة (التُرُنجة) Melissa balm**، ولم يأتي على تكرار ذكر هذا بسبب التقييدات المنهجية. [12] تبقى فاعلية **العلاج بالزيوت العطرية والعلاج بالتدليك** غير مُثبتة. لم يبدي **العلاج بالضوء** والعلاج **بالسنوزيلين** (البيئة متعددة الحواس القابلة للضبط) أي فائدة واضحة. كان هناك دليل غير كافٍ على فاعلية التداخلات الموجهة بالمعرفة/العاطفة مثل العلاج بالتذكر، و**العلاج بالحضور المحاكي**، و**العلاج بالتقدير**. قد تكون التداخلات متعددة المكونات التي تستخدم نهج متعدد التخصصات

شامل ومتكامل يجمع بين التداخلات الدوائية والنفسية والتمريضية أكثر فاعلية في الحد من المشاكل السلوكية الشديدة لدى المرضى في دار رعاية المسنين. لم تبدي التداخلات الأخرى مثل المساعدة باستخدام الحيوانات والعلاج بالتمارين الرياضية أي تأثيرٍ مُقنعٍ على أي عرض من الأعراض السلوكية والنفسية للخرف. [12]

وباختصار، من المرجح أن تكون التداخلات متعددة المكونات المصممة خصيصاً لتلبية الاحتياجات الشخصية غير المُلباة أكثر فائدةً من الاستخدام الروتيني للتداخلات الجاهزة.

توصية:

إن الإجراءات غير الدوائية الكسندة بالدليل والتي يتم توضع بشكلٍ شخصي وتتضمن العمل بشكلٍ وثيق مع مقدمي الرعاية هي علاجات الخط الأول للأعراض السلوكية والنفسية للخرف. هناك بعض الأدلة التي تشير إلى فوائدة العلاج بالموسيقى في إنقاص حالة الهياج.

التدابير الدوائية

المسكنات

قد يظهر الألم لدى المرضى المصابين بالاضطرابات المعرفية على شكل الهياج؛ وبالتالي قد يساعد علاج الألم غير المشخص في تدبير حالة الهياج. [14] لاحظت إحدى التجارب المُعشاة التي تبحث في تأثيرات البروتوكول التدريجي للعلاج بالمسكنات لدى المصابين بالحالات المتوسطة وحتى الشديدة من الخرف والهياج تحسناً ملحوظاً في حالة الهياج، والأعراض العصبية النفسية بالمجمل، والألم.

تلقى غالبية المرضى المشمولين في الدراسة الباراسيتامول (الاسيتامينوفين) فقط .

قامت إحدى مراجعات كوكراين بالبحث في الفاعلية السريرية وسلامة استخدام الأفيونات لتدبير الهياج لدى المصابين بالخرف. [15] تم تقييم التجارب المعشاة على استخدام الأفيونات بالمقارنة مع دواء الغفل، مع ذلك كان هناك دليل غير كافٍ على إثبات فاعليتها السريرية أو سلامة استخدامها في هذه المجموعة من المرضى.

توصية:

إن تقييم الألم وعلاجه الفعال أمراً ضرورياً.

حتى لدى المرضى غير المصابين بألمٍ واضح، حيث تكون تجربة المسكنات (عادةً الباراسيتامول) ذات فائدة قيمة.

مضادات الذهان في الأعراض السلوكية والنفسية للخرف

كان يتم استخدام الأدوية المضادة للذهان بشكلٍ واسعٍ في الاضطرابات السلوكية المتعلقة بالخرف. [16] لكن بات استخدامها يشكل موضع جدلٍ حالياً. [17، 18] وهناك ثلاثة أسباب لذلك:

الحجم الصغير للتأثير، [19–22] والقابلية السيئة للتحمل، [22–24] وارتباطها بزيادة نسبة الوفيات. [25]

على الرغم من ذلك كانت الأدوية المضادة للذهان هدفاً للعدد الأكبر من الدراسات على أية تداخلات لمعالجة الأعراض السلوكية والنفسية للخرف.

لم تبدي مضادات الذهان النموذجية فاعلية واضحة على الأعراض السلوكية والنفسية للخرف (باستثناء الهالوبيريدول haloperidol)، لكن كان لمضادات الذهان غير النموذجية فاعلية قليلة. وجدت المراجعة المُقارنة للفاعلية أن الأدوية المضادة للذهان الأكثرا فاعلية كانت تتضمن الريسبيريدون risperidone (الذهان، الهياج، الأعراض السلوكية والنفسية للخرف بشكلٍ عام)، والأولانزابين olanzapine (والهياج)، والأريبيرازول aripiprazole (الأعراض السلوكية والنفسية للخرف بشكلٍ عام). على الرغم من إخفاق الكيتيابين quetiapine شائع الاستخدام من إظهار فاعلية عند وجود الأعراض السلوكية والنفسية للخرف، عدا عن

استخدام الجرعات المرتفعة (100–200 ملغ/اليوم) التي قد تكون غير قابلة للتحمل بشكلٍ جيد. أظهرت دراسة CATIE-AD التي تقارن بين استخدام الريسبيريدون، والأولانزابين، والكيتيابين مع دواء الغفل لدى المصابين بالأعراض السلوكية والنفسية للخرف وجود فاعلية للريسبيريدون والأولانزابين، إلا أن هناك نسبة كبيرة من المشاركين الذين قاموا بإيقاف الدواء بسبب تأثيراته الجانبية الضارة. [26]

استنتجت إحدى مراجعات كوكراين عام 2006 لاستخدام مضادات الذهان غير النموذجية [27] في تدبير العدائية والهذيان في حالة داء الزهايمر أن الريسبيريدون والأولانزابين مفيدان في إنقاص حالة العدائية، ويقلل الريسبيريدون من الأعراض الهذيانية. مع ذلك استنتج المؤلفون أنه لا يجب استخدام الريسبيريدون ولا الأولانزابين لعلاج مرضى الخرف بشكلٍ روتيني ما لم يتواجد انزعاجٍ شديد أو خطورة شديدة على إحداث إيذاء جسدي لمن يعيش مع المريض أو يتعامل معه وذلك بسبب فاعليتها القليلة والزيادة الواضحة في التأثيرات الضارة.

زيادة نسبة الوفيات عند إعطاء مضادات الذهان في حالة الخرف

تم إطلاق التحذيرات في المملكة المتحدة والولايات المتحدة بعد تحليل البيانات المنشورة وغير المنشورة عام 2004 وذلك فيما يتعلق بزيادة نسبة الوفيات بين مرضى الخرف مع استخدام SAGs معينة (الريسبيريدون والأولانزابين بشكلٍ رئيسي). [28–30] امتدت هذه التحذيرات لتشمل جميع مضادات الذهان من الجيل الثاني إضافةً إلى مضادات الذهان التقليدية، [30، 31] كما تمت إضافة التحذير من وجود خطورة محتملة للحوادث القلبية الوعائية إلى ملصقات جميع منتجات مضادات الذهان من الجيل الأول FGAs ومضادات الذهان من الجيل الثاني SGAs.

أشارت بعض الدراسات إلى أن خطورة التأثيرات الضارة القلبية الوعائية على المرضى المسنين الذين يتناولون مضادات الذهان قد تكون غير تراكمية. [32، 33] كانت الخطورة ترتفع أثناء الأسابيع الأولى من العلاج لكنها تنخفض بعد ذلك مع الوقت لتعود إلى المستويات القاعدية بعد 3 أشهر. وعلى العكس، أفادت بعض الدراسات طويلة المدة (24–54) شهراً أن نسبة الوفيات كانت في تزايد مع مرور الوقت بالنسبة للمرضى الذين يتم علاجهم بمضادات الذهان (الريسبيريدون ومضادات الذهان من الجيل الأول) بالمقارنة مع العينة من المرضى الذين يتناولون دواء الغفل. [34] وهذه الرؤية غير محمولة على نطاق واسع في الوقت الحاضر.

تمت دراسة فيما إذا كانت خطورة الوفاة تختلف بين أنواع مضادات الذهان في العديد من الدراسات. [35–38] وفي العموم كان لدى المرضى الذين يتناولون الهالوبيريدول زيادة في خطورة حدوث الوفاة، بينما كان لدى مستخدمي الكيتيابين خطر منخفض. بينما لم يتم ملاحظة فروقاتٍ واضحة سريرياً بالنسبة للأولانزابين، والأريبيبرازول، والزيبراسيدون [35] (او حمض الفالبروئيك [36]) كانت التأثيرات أقوى لفترة قصيرة بعد بداية العلاج وبقيت موجودة بعد تعديل الجرعة. كان هناك علاقة بين الجرعة والاستجابة بالنسبة لكل الأدوية ما عدا الكيتيابين. [35] قامت دراسة أخرى [37] بالبحث في معدلات الخطورة المعدلة لحدوث الوفاة لدى 14 مريض يتناول مضادات الذهان بالمقارنة مع الريسبيريدون لدى الأشخاص الذين يستخدمون مضادات الذهان حديثاً، وُجِدت نسبة وفيات أعلى بالنسبة للهالوبيريدول، والليفوميبرومازين levomepromazine، وبشكلٍ أقل في الميلوبرون melperone مُقارنةً مع الريسبيريدون. تمت ملاحظة وجود خطورة أقل بالنسبة للكيتيابين، والأولانزابين، والكلوزابين، والفلوبينتيكسول. ولم يتم إيجاد فروقات مهمة إحصائياً بالنسبة للأميسولبريد amisulpride.

لم يتم إيجاد فروقاتٍ واضحة على قياسات الفاعلية والسلامة بين الأريبيبرازول، والأولانزابين، والكيتيابين والريسبيريدون في شبكة من التحليلات التلوية في عام 2019 لـ 17 دراسة (على 5,373 مريضاً) رغم إيجاد فروقات بالنسبة لبعض هذه الأدوية ونتائجها عند مقارنتها مع دواء الغفل. [3]

تم افتراض العديد من الآليات لأسباب التأثيرات القلبية الوعائية الضارة التي تحدث عند استخدام. [40] قد يضعف هبوط الضغط الانتصابي من التروية الدماغية لدى المصابين بقصور في الأوعية المخية أو بالتصلب العصيدي. قد ينقص تسرع القلب من التروية الدماغية او يقوم بإزاحة خثرة لدى المصاب بالرجفان الأذيني (انظر قسم الأدوية النفسية لدى المصابين بالرجفان الأذيني).

قد تتلو نوبات هبوط الضغط الانتصابي زيادة ارتدادية في مستويات الكاتيكولامينات مع حدوث التقبض الوعائي، مّما يُفاقم قصور التروية الدماغي. إضافةً لذلك قد يؤدي فرط برولاكتين الدم إلى تسريع عملية التصلب العصيدي نظرياً، وقد يؤدي التركين إلى حدوث التجفاف وزيادة تركيز الدم. [40] وأشارت إحدى الدراسات [32] إلى الألفة لمستقبلات M_1 و والألفا-2 في تنبوء التأثيرات على حالة النشبة.

بالنسبة للوفيات كان عامل التنبؤ القاعدي الوحيد لدى المرضى المُعالجين بالريسبيريدون هو الإصابة بالاكتئاب والذي ترافق مع خطورة نسبية منخفضة للوفاة. وكانت الخطورة النسبية لحدوث الوفاة أعلى بين المرضى الذين يتناولون الريسبيريدون والمعالجين بالأدوية المضادة للالتهاب. قد تسرع كل من مضادات الذهان النموذجية [42] وغير النموذجية [43] من التدهور المعرفي في حالة الخرف، على الرغم من وجود بعض الأدلة التي تنفي ذلك. [44-46]

توصية: قد يكون استخدام الريسبيريدون (المُرخص لاستخدامه في حالات العدوانية المستمرة عند المصابين بداء الزهايمر) والأولانزابين مسوغاً في بعض حالات العدوانية الشديدة و/أو الذهان .
ويكون التأثير أصغرياً في أفضل الحالات. ويوصى بالمراجعة المتكررة عند وصفها

المعلومات السريرية حول استخدام مضادات الذهان في حالة الخرف

لا يجب استخدام مضادات الذهان لعلاج الهياج والعدوانية لدى المصابين بالخرف بشكلٍ روتيني. [4]

إن الريسبيريدون (والهالوبيريدول) هي الأدوية الوحيدة التي تم ترخيصها في المملكة المتحدة لتدبير الأعراض غير الاستعرافية المترافقة مع الخرف. وكان العنصر المُختار هو الريسبيريدون بسبب التأثيرات الضارة الخطيرة للهالوبيريدول .
وهو مُستطب للاستخدام قصير الأمد بشكلٍ خاص (حتى 6 أسابيع) وذلك لحالات العدوانية المستمرة غير المُستجيبة للمقاربات غير الدوائية وعند وجود خطر لإيذاء النفس أو الآخرين لدى المرضى المصابين بداء الزهايمر متوسط وحتى شديد الدرجة. [48] تم ترخيص الريسبيريدون بجرعة تصل حتى 1 ملغ مرتين يومياً، [49] على الرغم من أن الجرعة المثالية في حالة كانت 500 ميكرو غرام مرتين يومياً (1 ملغ في اليوم). [50]

قد يتم استخدام أدوية بديلة من مضادات الذهان (خارج الترخيص) إذا وُجِد مضاد استطباب للريسبيريدون أو كان غير قابل للتحمل .يوجد بعض البيانات الإيجابية للأولانزابين فيما يخص الفاعلية وذلك لإنقاص الحالة العدوانية في الخرف [27] (ما يزال البحث حول فاعلية الأميسولبريد والقدرة على تحمله لدى المصابين بالخرف) [51، 52] وقد يتم أخذ استعمال الكيتيابين (على الرغم من أنه غير فعال مثل الريسبيريدون والأولانزابين) لدى المصابين بداء باركنسون أو عته أجسام ليوي (بجرعاتٍ منخفضة جداً) بسبب انخفاض ميله لإحداث اضطراباتٍ حركية .

قم بوصف مضادات الذهان فقط بعد الآتي:

- التقييم الدقيق للخطر، وموازنة الخطورة القلبية الوعائية (أخذ الإصابة بفرط التوتر الشرياني، والسكري، والتدخين، والرجفان الأذيني، والإصابة السابقة بالنشبة بعين الاعتبار)
- مناقشة المخاطر والفوائد المحتملة مع مقدمي الرعاية (والمريض إذا كان لديه/لديها الأهلية لذلك)
- توثيق الأمور السابقة بوضوح. [47]

يوصى بأن تكون نتائج تحاليل كل المرضى الذين يتم وصف مضادات الذهان لهم عند قيمها القاعدية، وذلك بعد 3 أشهر، وسنوياً:

1. ضغط الدم والنبض
2. الوزن (يجب مراقبته شهرياً في الثلاثة أشهر الأولى بشكلٍ مثالي)
3. فحوصات الدم.

أ. السكر الصيامي أو الخضاب السكري HbA1c

ب. البولة والشوارد، بما فيها معدل التصفية الكلوية التقريبي eGFR

ج. تعداد الدم الكامل (FBC)

د. الشحوم (إن أمكن الصيام)

هـ. اختبارات وظائف الكبد (LFTs)

و. مستويات البرولاكتين

4. تخطيط كهربائية القلب ECG تكراره كل 4 أسابيع وكل 3 أشهر أو عندما يكون مستطباً سريرياً)

- قد يحتاج المرضى الداخليين أو المرضى الضعفاء جسدياً للمراقبة المتكررة للصحة الجسدية.
- تحتاج مراجعة احتياجات الأدوية المضادة للذهان 4 – 6 أسابيع لإجرائها (وربما قد يتم إجراؤها بشكلٍ أبكر بالنسبة للمرضى الداخليين)، ومن ثم عند اتمام 3 أشهر، ومن ثم كل 6 أشهر إذا كان هناك ثبات جسمي ولم تتواجد تأثيراتٍ ضارة .خذ إيقاف الأدوية المضادة للذهان بعين الاعتبار عند كل مراجعة، عندما يكون ذلك مناسباً.
- أحياناً قد يكون من الصعب الحصول على الاستقصاءات الموصى بها، بسبب المستوى العالي من الهياج والمقاومة لدى المريض، أو بسبب الحالة الطارئة مثلاً. في هذه الحالات يجب إجراء تحليل الخطورة والفائدة مجدداً، مع ملاحظة أنه في حال عدم إجراء الاستقصاءات تكون خطورة وصف مضادات الذهان أعلى ويجب وصف الدواء المضاد للذهان فقط إذا كان مخاطر عدم تناوله ما تزال أعلى.

الجدول 6.7 تخفيف أو إيقاف نظام الأدوية المضادة للذهان عند ظهور الأعراض النفسية والسلوكية للخرف دليل [53]

الدواء المضاد للذهان	مجال الجرعة المعتادة في حالة الخرف	النظام المُقترح تخفيفه أو إيقافه
Amisulpride	25–50 ملغ/اليوم	قم بإنقاص الجرعة بمقدار 12.5–25 ملغ كل 1–2 أسابيع (بالاعتماد على الجرعة) ثم أوقفه
Aripiprazole	5 – 15 ملغ/اليوم	قم بإنقاص الجرعة بمقدار 5 ملغ كل 1–2 أسابيع (بالاعتماد على الجرعة) ثم أوقفه إذا كان المريض يتناول 5 ملغ في اليوم، أنقص الجرعة إلى 2.5 ملغ كل 2 أسبوع؛ مع ذلك لاحظ أن المضغوطات غير محسوبة والسائل مرتفع الثمن – تواصل مع الصيدلاني لأخذ النصيحة
Haloperidol	غير موصى به للمرضى المسنين المصابين بالخرف (ما عدا في حالة الهذيان) انقص الجرعة بمقدار 025 – 0.5 ملغ كل 1–2 أسبوع (بالاعتماد على الجرعة)، من ثم أوقفه	
Olanzapine	2.5 – 10 ملغ/اليوم	قم بإنقاص الجرعة بمقدار 2 ملغ كل 1–2 أسابيع (بالاعتماد على الجرعة) ثم أوقفه
Quetiapine	12.5 – 300 ملغ/اليوم	بالنسبة لجرعة 12.5–100 ملغ/اليوم انقصها بمقدار 12.5–25 ملغ كل 1–2 أسبوع (بالاعتماد على الجرعة)، ثم أوقفه بالنسبة للجرعات > 100 ملغ حتى 300 ملغ/اليوم: انقص الجرعة بمقدار 25–50 ملغ كل أسبوع، ثم بمقدار 50 ملغ في الأسبوع
Risperidone	0.25–2 ملغ/اليوم	قم بإنقاص الجرعة بمقدار 0.25 كل 1–2 أسبوع (بالاعتماد على الجرعة) ثم أوقفه

بالنسبة للجرعات الأعلى قلل تدريجياً على مدى 4 أسابيع

ملاحظة: إذا حدثت تأثيراتٍ ضارة خطيرة قم بإيقاف الأدوية المضادة للذهان حالاً

تم إجراء دراسة the Halting Antipsychotic Use in Long-Term Care وهي دراسة طولانية وحيدة الجانب في منشآت العناية المطولة الاسترالية على المرضى الذين يتناولون مضادات الذهان وكان 98.5% منهم مصاباً بالخرف. أكمل 69 (74%) من أصل 93 مريضاً التجربة مع إيقاف وصف مضادات الذهان بنجاح ودون إعادة البدء بها أو دون توقع زيادة الأعراض السلوكية والنفسية للخرف، كان إيقاف وصف الأدوية يتبع الإرشادات التوجيهية الاسترالية: إنقاص الجرعة بنسبة 50% كل أسبوعين وإيقافها بعد أسبوعين من الجرعة الصُغرى، مع سحب واحد من مضادات الذهان في كل مرة، مع سحب الريسبيريدون في آخر المطاف (في حال وجوده ضمن الوصفة). [54]

العناصر الدوائية الأخرى عند وجود الأعراض السلوكية والنفسية للخرف

مقويات الاستعراف

لمضادات إنزيم الاستيل كولين استيراز والميمانتين مجرد تأثيراً أصغرياً على الأعراض السلوكية والنفسية للخرف. حسب إحدى التحليلات التلوية، كان تأثير مضادات إنزيم الاستيل كولين استيراز على الأعراض السلوكية والنفسية للخرف واضحاً من الناحية الإحصائية؛ مع ذلك؛ تبقى الفائدة السريرية غير واضحة. [55] وبالمجمل، أشارت الدراسات إلى أن مثبطان إنزيم الكولين استيراز أكثر فاعلية لأعراض الاكتئاب، والانزعاج، واللامبالاة، والقلق مُقارنةً مع حالات الهياج أو العدوانية. أظهر الميمانتين قدرته على تحسين حالات الهياج، والعدوانية، والتوهم. لن يكون لمقويات الاستعراف استخداماً سريرياً في علاج الأعراض السلوكية والنفسية الحادة للخرف لأن فائدتها قد لا تظهر حتى 3–6 أشهر من البدء بتطبيقها. مع ذلك، قد تساعد هذه الأ.وية في النهاية بإنقاص السلوكيات المزعجة حيث يقوم الأطباء بوصف مثبطات إنزيم الكولين استيراز والميمانتين للمساعدة على إبطاء التراجع المعرفي.[56]

توصية: قد يكون استخدام مثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز أو الميمانتين مسوغاً في الحالات الموصوفة أعلاه وقد يكون أخذه بعين الاعتبار مجدياً إذا كان المريض لا يتناول أحد هذه الأدوية ويقع ضمن الاستطبابات المرخصة. تكون التأثيرات بسيطة في أفضل الحالات.

البنزوديازبينات

يتم استخدام البنزوديازبينات بشكلٍ واسع، [57 ، 58] ولكن استخدامها يفتقر إلى الدعم. يترافق تناول البنزوديازبينات مع التراجع في الاستعراف، [57] وخطورة الإصابة بالخرف، [59] وخطورة الإصابة بذات الرئة، [60] وزيادة في كل أسباب الوفاة [61] وقد يشارك بزيادة تواتر السقوط وكسور الحوض [58، 62] لدى كبار السن.

توصية: تجنب البنزوديازبينات عدا في حالات التركين الإسعافي.

مضادات الاكتئاب

هناك دليلاً هاماً يشير إلى أن الاكتئاب هو عامل خطورة ونتيجة لداء الزهايمر .

تُقدر نسبة وث الإمراضية المشتركة بين الاكتئاب وداء الزهايمر بـ 30–50%. [63]

تم افتراض آليتين مُحتملتين تؤثر بهما مضادات الاكتئاب على الاستعراف في حالة الاكتئاب :

تأثير مباشر بسبب الفعل الدوائي للأدوية على نواقل عصبية معينة وتأثير ثانوي يحدث بسبب تحسن الاكتئاب. [64]

إن الدليل على فاعلية مضادات الاكتئاب في حال وجود الأعراض السلوكية والنفسية للخرف مختلط ومحدود مّما يُظهر أن مضادات الاكتئاب هي أكثر ما يفيد في علاج الهياج وبشكلٍ أقل في علاج الاكتئاب، أو اللامبالاة، أو القلق، أو الذهان في حالة الخرف. [26] كان للسيتالوبرام التأثير الأقوى على حالة الهياج في تجربة CitAD، [65] مّما يُظهر أن 30 ملغ من السيتالوبرام يومياً كان له تأثيراً إيجابياً على حالة الهياج لدى المصابين بالخرف؛ ولسوء الحظ، أكدت هذه الدراسة أيضاً على خطورة تطاول QT مع استخدام السيتالوبرام بهذه الجرعة. إن الجرعة العظمى للسيتالوبرام لدى المسنين هي 20 ملغ في اليوم بسبب تأثير الدواء على فترة

QT القلبية. قد يكون السيتالوبرام فعالاً أيضاً في حالة وجود الأعراض السلوكية والنفسية للخرف على الرغم من نقص الدلائل. يكون الدليل على فاعلية السيرترالين sertraline مختلطاً، على الرغم من أن سلامته على القلب تشكل نقطة قوة. [26]

في حين وُجِدت مراجعة كوكراين السابقة لاستخدام **الترازودون** في حالات الهياج المرافق للخرف [66] أنها دليلاً غير كافٍ من التجارب المُعشاة لدعم استخدامه في حالات الخرف، لوحظ أن الترازودون بجرعة 50 ملغ قبل النوم قابلاً للتحمل الجيد وأنه قد حسن النوم لدى المصابين بالخرف والأرق وذلك في مراجع حديثة لكوكراين . إضافةً لذلك، وُجِد أن الترازودون بجرعة 150–300 ملغ/اليوم فعالاً في إنقاص الأعراض السلوكية والنفسية للخرف لدى المصابين بالعته الجبهي الصدغي. على الرغم من أن **الميرتازابين mirtazapine** يلعب دوراً مهماً في علاج البالغين المصابين بالخرف، وأبدت دراسة ارتيادية حديثة عدم وجود دليلاً علاجياً واضحاً للميتازابين بجرعة 15 ملغ على مرضى الزهايمر الذين لديهم اضطراباتٍ في النوم والذي وجد أنه يجعل أنماط النوم خلال اليوم أسوأ في الواقع. لم تتم دراسة **البوبروبيون** في التجارب المضبوطة بالشواهد في حالة الخرف. [26]

من الأفضل تجنب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة لدى المصابين بالخرف. حيث أنها قد تسبب السقوط، من المحتمل أن ذلك يحدث بسبب هبوط الضغط الانتصابي، وقد تؤدي إلى تراجع الاستعراف بسبب تأثيراتها الضارة المضادة للكولين. [67]

تشير النتائج إلى أن المصابين بداء الزهايمر المعالجين بمثبطات إنزيم الكولين استيراز، قد تؤمن مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية SSRIs بعض الحماية من التأثيرات السلبية للاكتئاب على الاستعراف. وحتى الآن لم توضح التحليلات في الأدب الطبي فيما إذا كان التأثير المركب لمثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية ومثبطات إنزيم الاستيل كولين استيراز هو تأثيراً مؤازراً أو مُضافاً أو مستقلاً. [64] إضافةً لذلك، ما يزال من غير الواضح أن لمثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية تأثيراتٍ مفيدة على الاستعراف لدى مرضى الزهايمر مّمن لا يظهرون مشاكل في المزاج أو السلوك. [68]

بينما اكتشفت بعض الدراسات الناشئة أن استخدام مضادات الاكتئاب لمعالجة المسنين قد يترافق مع زيادة خطورة الإصابة بالخرف، من المهم تذكر أن الدراسات السابقة وجدت أن الاكتئاب في أواخر العمر يترافق مع زيادة خطر الإصابة بالخرف. وبالتالي، تخضع أي مقارنات بين مستخدمي مضادات الاكتئاب مع الأشخاص غير المستخدمين لها من غير المصابين بالاكتئاب إلى التحيز مّما يشير إلى أن زيادة خطورة الإصابة بالخرف قد تكون ناتجة عن الإصابة بالاكتئاب نفسه وليس عن الدواء.

شملت دراسة سويدية [69] 20,050 مريضاً تم تشخيص إصابتهم بالخرف من عيادة الذاكرة، وتم أخذ بياناتهم فيما يخص استخدام مضادات الاكتئاب وقت تشخيص الخرف ولفترة 3 سنوات قبل تشخيص الخرف. كان لاستخدام مضادات الاكتئاب لمدة 3 سنوات متعاقبة قبل تشخيص الخرف ارتباطاً مع انخفاض خطورة الوفاة بالنسبة لجميع اضطرابات العته وداء الزهايمر.

توصية: إن استخدام مضادات الاكتئاب مسوغاً لدى المصابين بالخرف مّمن لديهم أعراض واضحة للإصابة بالاكتئاب المتوسط أو الشديد خاصةً إن لم تكن المقاربات الدوائية فعالة.

مثبتات المزاج/الأدوية المضادة للنوبات

تم إجراء التجارب المُعشاة على استخدام مثبتات المزاج لعلاج الأعراض غير المتعلقة بالاستعراف لدى المصابين بالخرف، على الأدوية الآتية **الأوكسكاربازيبين oxcarbazepine** [70]، **والكاربامازيبين،** [71] **والفالبروات.** [72] كما تم استخدام الغابابنتين، واللاموتريجين، والتوبيرامات. [73] كان للكاربامازيبين الدليل الأقوى في فاعليته على الأعراض غير المتعلقة بالاستعراف من بين الأدوية المثبتة للمزاج. [74] مع ذلك، أدت تأثيراته الضارة الخطيرة (خاصةً متلازمة ستيفن جونسون) واحتمال أن يؤدي استخدامه إلى تداخلاتٍ دوائية إلى الحد من استخدامه.

وجدت إحدى التجارب المُعشاة على الفالبروات والتي تضمنت امتداداً مفتوح التسمية أنها غير فعالة في السيطرة على الأعراض. حيث توفي7 من أصل 39 مريضاً تم إدخالهم في التجربة خلال الأسبوع الثاني عشر من الطور الامتدادي من فترة الدراسة، على الرغم من أنه لم يتم التمكن من نسب الوفيات إلى المعالجة بهذا الدواء. [75]

وجدت إحدى الدراسات التي تبحث عن الجرعة المثالية من حمض الفالبروئيك في حالة الخرف أنه في حين كانت مستوياته في المصل بين 40 ميكروغرام/لتر و 60 ميكروغرام/لتر وكانت الجرعات المنخفضة نسبياً (7–12 ملغ/كغ/اليوم) مترافقة مع تحسن في

حالة الهياج لدى بعض المرضى، لم تُبدي المستويات نفسها أي تحسناً ملحوظاً لدى الآخرين وسببت حدوث تأثيراتٍ جانبية هامة.[76] لم تجد إحدى مراجعات كوكراين عام 2009 لاستخدام الفالبروات في علاج حالة الهياج لدى المصابين بالخرف أي دليلٍ على فاعليته لكنها أيدت الحاجة إلى للمزيد من البحث في استخدامه لحالات الخرف.[77] لم يؤخر استخدام الفالبروات من ظهور الهياج عند الإصابة بالخرف.[78] وجدت مراجعات الأدب الطبي حول استخدام الأدوية المضادة للنوبات في علاج أعراض الخرف غير المرتبطة بالاستعراف أن استخدام الفالبروات، والأوكسكاربازبين، والليثيوم أظهرت دلائلاً منخفضة أو معدومة على فاعليتها وأن هناك حاجة لإجراء المزيد من التجارب المعشاة لتقدية الدلائل الداعمة لاستخدام الغابابنتين، والتوبيرامات، واللاموتريجين.[74]

يشير الاعتماد على الدلائل الأولية منخفضة الدرجة في سلسلة الحالات وفي مراجعة الحالات إلى وجود فائدة محتملة من استخدام **الغابابنتين** و**البريغابالين** لعلاج الأعراض السلوكية والنفسية للخرف لدى المصابين بداء الزهايمر. لا توجد أدلة بالنسبة لحالات العته الجبهي الصدغي.[79] وُجِد في سلسلة صغيرة من الحالات أن الغابابنتين قلل من حالة العدائية بين سبعة مصابين بالخرف الوعائي أو بحالة مختلطة من داء الزهايمر والخرف الوعائي، باستخدام جرعة يومية يتراوح تركيزها من المجال 200 ملغ وحتى 600 ملغ يومياً. كان 3 من أصل 7 مرضى قادرين على إيقاف الأدوية المضادة للذهان بعد البدء بتناول الغابابنتين؛ وبالتالي قد يكون مفيداً لدى المرضى المصابين بحالاتٍ قلبية ولا يناسبهم تناول مضادات الذهان. يجب الحذر حول وصف الغابابنتين للمصابين بعته أجسام ليوي؛ حيث تم تسجيل تفاقم هائل في الأعراض العصبية النفسية بعد استخدامه لعلاج الأعراض السلوكية.[80]

لا يمكن التوصية بوصف الأدوية المضادة للنوبات/مثبتات المزاج للاستخدام الروتيني في علاج الأعراض العصبية النفسية حالياً على الرغم من فائدتها الواضحة لبعض المرضى.[73]

توصية: من الأفضل تجنب استخدام الفالبروات، حيث يوجد أدلة محدودة تدعم استخدامه، وقد يكون استخدامه مسوغاً عند وجود مضادات استطباب للعلاجات الأخرى أو عندما تكون غير فعالة.

الميلاتونين واضطرابات النوم عند الإصابة بداء الزهايمر

إن الأدلة المتعلقة بفاعلية مكملات الميلاتونين على النوم لدى مرضى داء الزهايمر محدودة. تم نشر ست تجارب مُعشاة ثنائية التعمية، أغلبها ذات حجم عينة محدود. رغم من أنه من الواضح أنه لا توجد للميلاتونين تأثيراتٍ جانبية واضحة، حتى بالنسبة للجرعات الكبيرة، إلا أن نتائج الدراسة كانت متكافئة. أظهرت بعض الدراسات تأثيراتٍ مفيدة، وبشكلٍ رئيسي التحسن في معدل النوم في اليوم/المساء وانخفاض النشاط الليلي بينما أخفقت دراساتٍ أخرى في إظهار فاعلية موضوعية.[81] يجب أن يشكل التدبير غير الدوائي لاضطرابات النوم باستخدام أساليب عادات النوم المُثبتة علاج الخط الأول للأرق في حالات الخرف.[82]

لم تجد مراجعة كوكراين عام 2006 للمعالجات الدوائية لاضطرابات النوم في حالة الخرف[83] تجارب مُعشاة قد أجريت على العديد من الأدوية التي توصف بشكلٍ واسعٍ لعلاج مشاكل النوم في حالة الخرف، ومنها المنومات البنزوديازبينية واللابنزوديازبينية، على الرغم من وجود قدر كبير من عدم التأكد من توازن الفوائد والمخاطر المرتبطة بهذه المعالجات شائعة الاستخدام. لم يوجد دليل من الدراسات التي تم تحديدها على أن الميلاتونين (بجرعة حتى 10 ملغ) يساعد في علاج مشاكل النوم لدى المرضى المصابين بدرجة متوسطة أو شديدة من الخرف بسبب داء الزهايمر. كان هناك بعض الأدلة الداعمة لاستخدام الترازودون بجرعة منخفضة (50 ملغ) على الرغم من الحاجة لإجراء تجارب أكبر للسماح بالوصول إلى استنتاج أكثر دقة حول توازن المخاطر والفوائد. لم يوجد دليل حول أية تأثيراتٍ للراميليتون ramelteon على النوم لدى المصابين بحالة خفيفة أو متوسطة من الخرف بسبب داء الزهايمر. وهي منطقة ذات حاجة مرتفعة لإجراء التجارب الواقعية، خاصةً على الأدوية التي لها استخدام سريري مشترك لمشاكل النوم في حالة الخرف.

توصية: إن الدلائل التي تدعم استخدام الميلاتونين محدودة – لكنه آمن للاستخدام وقد يكون استخدامه مُسوغاً في بعض الحالات عند ظهور فوائده. لكن يجب تجربة التدبير غير الدوائي لاضطرابات النوم أولاً.

مضادات الهيستامين المركنة مثل البروميثازين

يتم الستخدام **البروميثازين promethazine** بشكلٍ شائعٍ عند وجود الأعراض السلوكية والنفسية للخرف بسبب تأثيراتها المركنة. ولها تأثيراتٍ قوية مضادة للكولين وتجتاز الحاجز الدماغي الدموي بسرعة، ولذا قد تكون مسببٍ قوي للاضطراب المعرفي الملحوظ. [84]

توصية: قد يتم استخدام البروميثازين لفترة قصيرة الأمد فقط لكن الدليل على ذلك أصغري.

عناصر متفرقة

أعطى أحد التحليلات التجميعية دليلاً على فاعلية الجنكة النفضية Ginkgo biloba بجرعة يومية 240 ملغ في معالجة المرضى الخارجيين الذين يشتكون من الخرف الوعائي أو المختلط المرتبط بداء الزهايمر مع وجود أعراض سلوكية ونفسية للخرف. [85]

يتم حالياً اكتشاف عناصر جديدة من مضادات الذهان لتدبير الأعراض السلوكية والنفسية للخرف، تتضمن البريكسبيبرازول brexpiprazole، واللوماتيبيرون lumateperone (وهو عنصر قوي من مناهضات مستقبلات HT2A-5 ومثبط لعود التقاط السيروتونين). كما تتم دراسة عناصرٍ أخرى حالياً لتدبير الأعراض السلوكية والنفسية للخرف ومنها **الديكستروميثورفان dextromethorphan/الكينيدين quinidine**، و**البوبروبيون bupropion/الديكستروميثورفان dextromethorphan**، و**الميثيل فينيدات methylphenidate**. [86]

وجد حديثاً أن **النابيلون nabilone** وهو شبيه صنعي للقنب، يحسن من حالة الهياج والعدوانية بشكلٍ ملحوظ لدى مرضى داء الزهايمر في إحدى تجارب العبور المُعشاة على 39 مريضاً. كان للنابيلون قابلية جيدة على التحمل كما كان التركين تأثيراً جانبياً أشيع، ولم يكن مختلفاً بشكلٍ ملحوظ بين مجموعات العلاج. [87] يبدو أن النابيلون عنصراً علاجياً واعداً من أشباه القنب لعلاج أعراض الهياج والعدائية التي تحدث بسبب داء الزهايمر. [86]

المعالجة بالتخليج الكهربائي Electroconvulsive therapy (ECT)

قد يفيد العلاج بالتخليج الكهربائي المرضى المصابين بالأعراض السلوكية والنفسية للخرف عن طريق تحسين النقل المركزي للنواقل الكيميائية العصبية بما فيها GABA، والغلوتامات، والدوبامين، والنورأدرينالين/النور إبينفرين. أظهرت تقارير الحالة، وسلسلة الحالات، والمراجعات الاستباقية للمخططات، والدراسات الارتجاعية للحالات – الشواهد، والدراسات الاستباقية مفتوحة التسمية التي أُجريت على المعالجة بالتخليج الكهربائي نتائجاً واعدة في التقليل من الهياج لدى المصابين بالخرف. سجلت إحدى المراجعات المنهجية أنه تمت ملاحظة التحسنات الواضحة من الناحية السريرية لدى 88% من الأفراد البالغ عددهم 122 شخصاً في هذه الدراسات، وغالباً ما يتم ملاحظة الأثر في وقت مبكر من الدورة العلاجية. إضافةً إلى ذلك كانت التأثيرات الجانبية خفيفة أو عابرة أو لم يتم تسجيلها في أغلب الأحيان (على الرغم من الإبلاغ عن وجود تأثيرات ضارة ملحوظة في بعض الدراسات). [88] وُجِدَ أن المرضى الناكسين يستفيدون من المداومة على العلاج بالتخليج الكهربائي. قد يشكل العلاج بالتخليج الكهربائي خياراً واعداً لعلاج حالة العدوانية والهياج لدى المصابين بحالة شديدة من الخرف والمعندين على الخيارات العلاجية الأخرى، مّمن لديهم مشاكل في القدرة على تحمل العلاج الدوائي ولدى الأفراد الذين يحتاجون إلى التعافي السريع من الأعراض للوصول إلى حالة السلامة والرفاهية. مع ذلك تشير التقييدات في الدراسات المتوفرة إلى وجوب توخي الحذر في المقاربة. [88، 89]

بشكل عام، لا يوصى باستخدام العلاج بالتخليج الكهربائي كتداخلٍ شائع نظراً لمحدودية الأدلة العملية المتعلقة بنقل المرضى إلى عيادة العلاج بالتخليج الكخربائي وصعوبة الحصول على الموافقة.

توصية: لا توجد أدلة كافية للتوصية باستخدام التخليج الكهربائي لعلاج الأعراض السلوكية والنفسية للخرف .

تحذير: قد يسبب تأثيراتٍ ضارة كبيرة على الاستعراف.

الملخص

إن الأدلة المتوفرة للتوجيه باستخدام العلاج في هذا النطاق غير كافية للتوصية الخاصة بالتدبير المناسب وباختيار الدواء. وتتمثل المقاربة الأساسية بتجربة الإجراءات غير الدوائية والتسكين قبل اللجوء لاستخدام الأدوية ذات التأثير النفسي .ويجب اعتماد المقاربة الآتية أياً كان الدواء المختار :

- **استبعد الإصابة بالأمراض الجسمية التي من المحتمل أن تؤدي إلى الأعراض غير الاستعرافية للخرف، مثل الإمساك، والإنتان، والألم.**
- **استهدف الأعراض التي تحتاج إلى علاج**
- **خذ الوسائل غير الدوائية بعين الاعتبار**
- **قم بالتحليل المفصل للمخاطر – الفوائد حسب الاحتياجات الشخصية عند اختيار أحد الأدوية**
- **عند اختيار أحد الأدوية قم باتخاذ القرار بناءً على الدليل**
- **ناقش خيارات العلاج مع المريض (إذا كان مؤهلاً لذلك) ومع عائلته/مقدمي الرعاية وقم بشرح المخاطر**
- **قم بمعايرة الدواء بدءاً من الجرعة الدُنيا للبدء وحافظ على استخدام أقل جرعة ممكنة لأقصر فترة ممكنة**
- **راجع ملاءمة العلاج بشكلٍ منتظم حتى لا يبقى استخدام الدواء غير الفعال مستمراً**
- **راقب التأثيرات الضارة**
- **سجل الخيارات العلاجية ونتائج المناقشة مع المريض او العائلة أو مقدمي الرعاية بشكلٍ واضح.**

المراجع

1. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [NG97]. 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ng97.
2. Steinberg M, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23:170–177.
3. Salzman C, et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. J Clin Psychiatry 2008; 69:889–898.
4. Department of Health. The use of antipsychotic medication for people with dementia: time for action. A report for the Minister of State for Care Services by Professor Sube Banerjee. 2009; https://www.rcpsych.ac.uk/pdf/Antipsychotic%20Bannerjee%20Report.pdf.
5. Livingston G, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. Health Technol Assess 2014; 18:1–226, v–vi.
6. Kales HC, et al. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. BMJ 2015; 350:h369.
7. James IA. Understanding behaviour in dementia that challenges: a guide to assessment and treatment. London, UK: Jessica Kingsley Publishers, 2011.
8. Brechin D, et al. British Psychological Society. Briefing paper. Alternatives to antipsychotic medication: psychological approaches in managing psychological and behavioural distress in people with dementia. 2013: http://www.bps.org.uk/system/files/Public%20files/antipsychotic.pdf.
9. Douglas S, et al. Non-pharmacological interventions in dementia. Adv Psychiatr Treatment 2004; 10:171–177.
10. Ayalon L, et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. Arch Intern Med 2006; 166:2182–2188.
11. Livingston G, et al. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Am J Psychiatry 2005; 162:1996–2021.
12. Abraha I, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop Series. BMJ Open 2017; 7:e012759.
13. Ballard CG, et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a doubleblind, placebo-controlled trial with Melissa. J Clin Psychiatry 2002; 63:553–558.
14. Husebo BS, et al. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. BMJ 2011; 343:d4065.
15. Brown R, et al. Opioids for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2015:Cd009705.
16. Lee PE, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ 2004; 329:75.
17. Jeste DV, et al. Atypical antipsychotics in elderly patients with dementia or schizophrenia: review of recent literature. Harv Rev Psychiatry 2005; 13:340–351.
18. Jeste DV, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. Neuropsychopharmacology 2008; 33:957–970.

19. Aupperle P. Management of aggression, agitation, and psychosis in dementia: focus on atypical antipsychotics. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2006; 21:101–108.
20. Yury CA, et al. Meta-analysis of the effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of behavioural problems in persons with dementia. Psychother Psychosom 2007; 76:213–218.
21. Deberdt WG, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13:722–730.
22. Schneider LS, et al. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14:191–210.
23. Anon. How safe are antipsychotics in dementia? Drug Ther Bull 2007; 45:81–86.
24. Rosack J. Side-effect risk often tempers antipsychotic use for dementia. Psychiatr News 2006; 41:1–38.
25. Schneider LS, et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005; 294:1934–1943.
26. Bessey LJ, et al. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. Current Psychiatry Rep 2019; 21:66.
27. Ballard C, et al. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease (review). Cochrane Database Syst Rev 2006; CD14003476.
28. Pharmacovigilance Working Party. Antipsychotics and cerebrovascular accident. SPC wording for antipsychotics. 2005.
29. Duff G. Atypical antipsychotic drugs and stroke – committee on safety of medicines. 2004; https://webarchive.nationalarchives.gov. uk/20141206131857/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con019488.pdf.
30. FDA. Information on conventional antipsychotics – FDA alert [6/16/2008]. 2008; http://www.fda.gov.
31. European Medicines Agency. CHMP assessment report on conventional antipsychotics. 2008; http://www.emea.europa.eu.
32. Wu CS, et al. Association of stroke with the receptor-binding profiles of antipsychotics-a case-crossover study. Biol Psychiatry 2013; 73:414–421.
33. Kleijer BC, et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. J Psychopharmacol 2009; 23:909–14.
34. Ballard C, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2009; 8:151–157.
35. Huybrechts KF, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. BMJ 2012; 344:e977.
36. Kales HC, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry 2012; 169:71–79.
37. Schmedt N, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: a population-based cohort study. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26:1390–1400.
38. Maust DT, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry 2015; 72:438–445.
39. Yunusa I, et al. Assessment of reported comparative effectiveness and safety of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a network meta-analysis. JAMA Network Open 2019; 2:e190828.
40. Smith DA, et al. Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events: examining the evidence and postulating hypotheses for an underlying mechanism. J Am Med Dir Assoc 2004; 5:129–132.
41. Howard R, et al. Baseline characteristics and treatment-emergent risk factors associated with cerebrovascular event and death with risperidone in dementia patients. Br J Psychiatry 2016; 209:378–384.
42. McShane R, et al. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. BMJ 1997; 314:266–270.
43. Ballard C, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 2005; 330:874.
44. Livingston G, et al. Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:25–29.
45. Rainer M, et al. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. Eur Psychiatry 2007; 22:395–403.
46. Paleacu D, et al. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23:393–400.
47. Corbett A, et al. Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia. BMJ 2014; 349:g6420.
48. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics. Risperdal film-coated tablets, oral solution and powder and solvent for prolongedrelease suspension for injection. 2018; https://www.medicines.org.uk/emc/product/6856/smpc.
49. BNF Online. British National Formulary. 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current.
50. Katz IR, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry 1999; 60:107–115.
51. NHS Health Research Authority. Optimisation of amisulpride prescribing in older people. 2012; https://www.hra.nhs.uk/planning-andimproving-research/application-summaries/research-summaries/optimisation-of-amisulpride-prescribing-in-older-people.
52. Reeves S, et al. A population approach to characterise amisulpride pharmacokinetics in older people and Alzheimer's disease. Psychopharmacology 2016; 233:3371–3381.
53. NHS PrescQIPP. Reducing antipsychotic prescribing in dementia toolkit. 2014; https://www.prescqipp.info/our-resources/bulletins/t7- reducing-antipsychotic-prescribing-in-

dementia/#:~:text=The%20PrescQIPP%20reducing%20antipsychotic%20prescribing%20in%20dementia%20toolkit,prescribing%20in%20those%20already%20being%20prescribed%20these%20drugs.
54. Brodaty H, et al. Antipsychotic deprescription for older adults in long-term care: the HALT study. J Am Med Dir Assoc 2018; 19:592–600. e597.
55. Campbell N, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. Clin Interv Aging 2008; 3:719–728.
56. Mathys M. Pharmacologic management of behavioral and psychological symptoms of major neurocognitive disorder. Ment Health Clin 2018; 8:284–293.
57. Verdoux H, et al. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. Psychol Med 2005; 35:307–315.
58. Lagnaoui R, et al. Benzodiazepine utilization patterns in Alzheimer's disease patients. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003; 12:511–515.
59. Billioti de Gage S, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ 2012; 345:e6231.
60. Taipale H, et al. Risk of pneumonia associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. CMAJ 2017; 189:E519–e529.
61. Palmaro A, et al. Benzodiazepines and risk of death: results from two large cohort studies in France and UK. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25:1566–1577.
62. Chang CM, et al. Benzodiazepine and risk of hip fractures in older people: a nested case-control study in Taiwan. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16:686–692.
63. Aboukhatwa M, et al. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener 2010; 5:10.
64. Rozzini L, et al. Efficacy of SSRIs on cognition of Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. Int Psychogeriatr 2010; 22:114–119.
65. Porsteinsson AP, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA 2014; 311:682–691.
66. Martinon-Torres G, et al. Trazodone for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004990.
67. Ballard C, et al. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. CNS Drugs 2010; 24:729–739.
68. Chow TW, et al. Potential cognitive enhancing and disease modification effects of SSRIs for Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2007; 3:627–636.
69. Enache D, et al. Antidepressants and mortality risk in a dementia cohort: data from SveDem, the Swedish Dementia Registry. Acta Psychiatr Scand 2016; 134:430–440.
70. Sommer OH, et al. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2009; 27:155–163.
71. Tariot PN, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. Am J Psychiatry 1998; 155:54–61.
72. Lonergan E, et al. Valproate preparations for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD003945. 73. Konovalov S, et al. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. Int Psychogeriatr 2008; 20:293–308.
74. Yeh YC, et al. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. Kaohsiung J Med Sci 2012; 28:185–193.
75. Sival RC, et al. Sodium valproate in aggressive behaviour in dementia: a twelve-week open label follow-up study. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19:305–312.
76. Dolder CR, et al. Valproic acid in dementia: does an optimal dose exist? J Pharm Pract 2012; 25:142–150.
77. Lonergan E, et al. Valproate preparations for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD003945. 78. Tariot PN, et al. Chronic divalproex sodium to attenuate agitation and clinical progression of Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 2011; 68:853–861.
79. Supasitthumrong T, et al. Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. Br J Clin Pharmacol 2019; 85:690–703.
80. Cooney C, et al. Use of low-dose gabapentin for aggressive behavior in vascular and Mixed Vascular/Alzheimer Dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013; 25:120–125.
81. Peter-Derex L, et al. Sleep and Alzheimer's disease. Sleep Med Rev 2015; 19:29–38. 82. David R, et al. Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging 2010; 14:203–206.
83. McCleery J, et al. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11:Cd009178.
84. Bishara D, et al. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. Int J Geriatr Psychiatry 2017; 32:650–656.
85. von Gunten A, et al. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761(®) in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. World J Biol Psychiatry 2016; 17:622–633.
86. Ahmed M, et al. Current agents in development for treating behavioral and psychological symptoms associated with dementia. Drugs Aging 2019; 36:589–605.
87. Herrmann N, et al. Randomized placebo-controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2019; 27:1161–1173.
88. Tampi RR, et al. The place for electroconvulsive therapy in the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. Neurodegener Dis Manag, 2019. [Epub ahead of print].
89. Glass OM, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) for treating agitation in dementia (major neurocognitive disorder) – a promising option. Int Psychogeriatr 2017; 29:717–72

(يتبع)

دليل جرعات الأدوية ذات التأثير النفسي شائعة الاستخدام لدى البالغين الكبار				
الدواء	الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية	جرعة البدء	الجرعة المعتادة للصيانة	الجرعة العظمى لدى المسنين
مضادات الاكتئاب				
Agomelatine	الاكتئاب راقب اختبارات وظائف الكبد؛ تشير البيانات إلى أن agomelatine غير فعال لدى المرضى > 75 عاماً	25 ملغ مساءاً	25–50 ملغ يومياً	50 ملغ مساءاً
Citalopram	الاكتئاب/اضطراب القلق	10 ملغ صباحاً	10–20 ملغ صباحاً	20 ملغ صباحاً
Clomipramine	الاكتئاب/حالات الرهاب والوساوس	10 ملغ مساءاً (يجب الحذر عند زيادة الجرعات)	30–75 ملغ يومياً [1] يجب أن يتم الوصول إليها بعد 10 أيام تقريبًا	75 ملغ يومياً [1]
Desvenlafaxine	لا تتوفر توصية رسمية حول الجرعات لدى البالغين الكبار [2] قد يُنصح بتخفيض الجرعات عند المسنين بسبب نقص التصفية؛ حيث قد يتم أخذ جرعة كل يومين بعين الاعتبار بالنسبة للمرضى المسنين الذين لديهم تحملاً سيئًا للدواء بالنسبة للبالغين الكبار يجب أخذ احتمال وجود نقص في التصفية الكلوية لدواء desvenlafaxine وذلك عند تحديد الجرعة المناسبة. الجرعة في حالات الاضطرابات الكلوية: CrCl 50–80 مل/دقيقة: لا حاجة لتعديل الجرعة CrCl 30–50 مل/الدقيقة: 50 ملغ يوميًا هي الجرعة اليومية الموصى بها وهي الجرعة العظمى اليومية CrCl < 30 مل/الدقيقة أو المرحلة الأخيرة من الداء الكلوي: 50 ملغ كل يومين هي الجرعة اليومية الموصى بها وهي الجرعة العظمى اليومية				400 ملغ يومياً [2]
Duloxetine	الاكتئاب/اضطراب القلق	30 ملغ يومياً*	60 ملغ يومياً*	120 ملغ يوميًا[3] (يجي الحذر بسبب محدودية البيانات المرتبطة بالمسنين
Escitalopram	الاكتئاب/اضطراب القلق	5 ملغ صباحاً	5–10 ملغ صباحاً	10 ملغ صباحًا

(يتبع)

الدواء	الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية	جرعة البدء	الجرعة المعتادة للصيانة	الجرعة العظمى لدى المسنين
Fluoxetine	الاكتئاب/اضطراب القلق الحذر بسبب عمر النصف الطويل وتأثيره المثبط على عدة إنزيمات CYP	20 ملغ صباحاً	20 ملغ صباحاً	عادةً 40 ملغ صباحاً (لكن يمكن استخدام 60 ملغ)
Lofepramine	الاكتئاب	35 ملغ مساءاً*	70 ملغ مساءاً*	140 ملغ مساءاً أو مقسمة على جرعات* (أحياناً تكون جرعة 210 ملغ مساءاً مطلوبة)
Mirtazapine	الاكتئاب	7.5 ملغ مساءاً أو 15 ملغ مساءاً عادةً*	15–30 ملغ مساءاً	45 ملغ مساءاً
Sertraline	الاكتئاب/اضطراب القلق	25–50 ملغ مساءًا (يمكن إعطاء 25 ملغ وزيادتها إلى 50 ملغ صباحًا بعد أسبوع)	50–100 ملغ صبحاً*	100 ملغ (أحيانًا تصل إلى 150 ملغ صباحاً)*
Trazodone	الاكتئاب	100 ملغ يومياً مقسمة إلى جرعات أو كجرعة وحيدة مساءاً [4]	100–200 ملغ يومياً*	300 ملغ يوياً [4]
	الهياج المرافق للخرف تجنب الجرعات المفردة > 100 ملغ	25 ملغ مرتين يومياً*	25–100 ملغ يومياً*	200 ملغ يومياً* (على جرعات مقسمة)
Venlafaxine	الاكتئاب/اضطراب القلق راقب ضغط الدم عند بدء العلاج	37.5 ملغ صباحاً (تُرفَع إلى 75 ملغ مديد صباحاً بعد أسبوع)*	75–150 ملغ مديد صباحاً*	150 ملغ يومياً (أحياناً تكون جرعة 225 ملغ يومياً ضرورية)*
Vortioxetine	الاضطراب الاكتئابي الكبير	5–10 ملغ يومياً[5]	5–20 ملغ يومياً [5]	20 ملغ يومياً [5] الجرعة العظمى للمرضى الذين لديهم استقلاب سيء متعلق بإنزيمات CYP2D6: 10 ملغ/اليوم قد يجب تجنب مشاركته مع أدوية أخرى معينة أو قد يكون من الضروري تعديل الجرعة؛ راجع التداخلات الدوائية

(تتمة) **مضادات الذهان**

Amisulpride	الفصام المزمن	50 ملغ يومياً*	100–200 ملغ يومياً	400 ملغ يومياً [6] (الحذر عند الجرعات > 200 ملغ يومياً)*
	ذهان العمر المتأخر	25–50 ملغ يومياً*	50–100 ملغ يومياً* (قم بالزيادة تدريجياً بمقدار 25 ملغ)	200 ملغ يومياً [7] الحذر عند الجرعات > 100 ملغ يومياً)*
	الهياج/الذهان عند المصابين بالخرف تحذير: تطاول القطعة QT	25 ملغ مساءاً [8]	25–50 ملغ يومياً [8]	50 ملغ يومياً [8]
Aripiprazole	الفصام/الهوس (عبر الفم)	5 ملغ صباحاً*	5–15 ملغ يومياً*	20 ملغ صباحاً
	التحكم بالهياج (حقن عضلي)	5.25 ملغ*	5.25–9.75 ملغ*	15 ملغ يومياً* (مزج الجرعة الفموية والحقن العضلي)
Brexpiprazole	لم يتم تعيين الجرعة لدى البالغين الكبار [9]			
Cariprazine	لم يتم تعيين الجرعة لدى البالغين الكبار [10]			
Clozapine	الفصام	6.25–12.5 ملغ يومياً [11،12] يتم زيادتها بمقدار لا يزيد عن 6.25–12.5 ملغ مرة أو مرتين في الأسبوع [11]	50–100 ملغ يومياً [11،12]	100 ملغ يومياً [11،12]
	الذهان المتعلق بداء باركنسون	6.25 ملغ يومياً [13]	25–37.5 ملغ يومياً [13]	50 ملغ يومياً [13]
	الحقن العضلي	يبلغ مقدار التوافر الحيوي للكلوزابين الفموي حوالي نصفه في حالة الحقن العضلي مثال: يساوي 50 ملغ يوميًا من الحقن العضلي حوالي 100 ملغ يومياً من المضغوطات أو المحلول عبر الفم. يجب أن تتم مراقبة المريض كل 15 دقيقة في الساعتين الأوليتين للتحقق من حدوث تهدئة مفرطة بعد كل حقنة يتم إعطائها ملاحظة: إذا كانت الحقنة العضلية لدواء lorazepam، اترك على الأقل ساعة واحدة بين الحقن العضلي للكلوزابيم والحقن العضلي للورازيبام lorazepam		
Iloperidone	لا توجد توصيات] رسمية موصى بها حول الجرعة المطلوبة للبالغين الكبار			

(يتبع)

الدواء	الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية	جرعة البدء	الجرعة المعتادة للصيانة	الجرعة العظمى لدى المسنين
Lumateperone [14]	الفصام	42 ملغ يومياً (تُعادل 60 ملغ من lumateperone tosylate) غير مطلوب إجراء المعايرة	42 ملغ يومياً	42 ملغ يومياً
Lurasidone	الفصام	75 ملغ يومياً (أو 18.5 ملغ يومياً (أو 18.5 ملغ يومياً عند إعطائه بالتزامن مع مثبطات إنزيم CYP3A4 المتوسطة) الجرعة العظمى 74 ملغ مرة يومياً) تماثل الجرعة عند المسنين الذين لديهم وظيفة كلوية طبيعية (تصفية الكرياتينين ≥ 80 مل/الدقيقة) تلك التي تُعطى للبالغين الذين لديهم وظيفة كلوية طبيعية. مع ذلك وبسبب احتمال أن يكون لدى المسنين وظيفة كلوية ناقصة فقد يكون تعديل الجرعة مطلوباً حسب حالة الوظيفة الكلوية لديهم [15]	18.5–111 ملغ يومياً [16]	هناك بياناتٍ محدودة حول استخدام الجرعات الأعلى لدى البالغين الكبار. لا تتوفر معلومات حول مسنين عولجوا باستخدام 148 ملغ. يجب الحذر عن معالجة المرضى ≥ 65 عاماً باستخدام الجرعات الأعلى [15]
Olanzapine	الفصام	2.5 ملغ مساءاً*	5–10 ملغ يوميًا*	15 ملغ مساءاً [12]
	حالة الهياج/الهذيان لدى المصابين بالخرف	2.5 ملغ مساءاً*	2.5–10 ملغ يومياً*	10 ملغ مساءاً* (الجرعة المثالية 5 ملغ يومياً) [12]
Pimavanserin [17]	الفصام	34 ملغ يوميًا (أو 10 ملغ يومياً إذا تمت مشاركته مع مثبطاتٍ قوية لإنزيمات CYP3A4) غير مطلوب معايرة الجرعة	34 ملغ يومياً (أو 10 ملغ يوميًا إذا تمت مشاركته مع مثبطاتٍ قوية لإنزيمات CYP3A4)	34 ملغ يومياً (أو 10 ملغ يوميًا إذا تمت مشاركته مع مثبطاتٍ قوية لإنزيمات CYP3A4) راقب نقصان فاعلية المريض إذا تم استخدامه برفقة محفزاتٍ قوية لإنزيم CYP3A4
Quetiapine	الفصام	12.5–25 ملغ يومياً [12]	75–125 ملغ يومياً [1]	200–300 ملغ يومياً [12]
	الهياج/الهذيان لدى مرضى الخرف	12.5–25 ملغ يومياً*	50–100 ملغ يومياً*	100–300 ملغ يومياً [12]

الفصل 9

(تتبع)

Risperidone	الذهان	0.5 ملغ مرتين يوميًا (0.25–0.5 ملغ يومياً في بعض الحالات) [12]	1–2.5 ملغ يوميًا [11]	4 ملغ يومياً
	الذهان ذو البداية المتأخرة	0.5 ملغ يومياً*	1 ملغ يومياً*	2 ملغ في اليوم* (الجرعة المثالية 1 ملغ في اليوم)
	الهياج/الذهان في حالة الخرف	0.25 ملغ يومياً* أو مرتين يومياً	0.5 ملغ مرتين يومياً	2 ملغ في اليوم* (الجرعة المثالية 1 ملغ في اليوم) [12]
Haloperidol	الذهان	0.25–0.5 ملغ يومياً [11]	1–3.5 ملغ ملغ يومياً [11]	الحذر عند الجرعات التي تزيد عن 3.5 ملغ – قم بتقييم القدرة على التحمل وتخطيط القلب الكهربائي الجرعة العظمى 5 ملغ/اليوم (عبر الفم) الجرعة العظمى 5 ملغ/اليوم (حقن عضلي) يجب إعطاء الجرعات < 5 ملغ/اليوم فقط لدى المرضى الذين تحملوا جرعاتٍ أعلى وبعد إعادة تقييم ملف المريض فيما يتعلق بالفائدة–الخطورة بشكلٍ شخصي
	الهياج تجنب استخدامه لدى البالغين الكبار (ما عدا في حالة الهذيان) بسبب خطورة تطاول القطعة QT	0.25–0.5 ملغ يومياً *	0.5–1.5 ملغ يوميًا أو مرتين يومياً	
ملاحظة	جميع الأدوية المضادة للذهان تترافق بتحذيرات حول رفع نسبة الوفيات لدى المرضى المسنين المصابين بالخرف			
الدواء	**الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية**	**جرعة البدء**	**الجرعة المعتادة للصيانة**	**الجرعة العظمى لدى المسنين**
الأدوية المضادة للذهان التقليدية طويلة مدة التأثير				
Flupentixol decanoate		جرعة الاختبار: 5–10 ملغ	بعد 7 أيام على الأقل من جرعة الاختبار: 10–20 ملغ كل 2–4 أسابيع* تتم زيادة الجرعة تدريجياً حسب الاستجابة والقدرة على التحمل على خطوات بتركيز 5–10 ملغ كل أسبوعين*	40 ملغ كل أسبوعين* (قم بإطالة التكرار إلى 3–4 أسابيع إذا حدثت أعراض خارج هرمية EPS) (أحياناً يمكن استخدام حتى 50–60 ملغ كل أسبوعين * عند القدرة على التحمل)

(تتبع)

الدواء	الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية	جرعة البدء	الجرعة المعتادة للصيانة	الجرعة العظمى لدى المسنين
Fluphenazine decanoate	تحذير: خطورة عالية لحدوث أعراض خارج هرمية	جرعة الاختبار 6.25 ملغ	بعد 4–7 أيام من جرعة الاختبار: 12.5–25 ملغ كل 2–4 أسابيع يتم زيادة الجرعة تدريجياً حسب الاستجابة والقدرة على التحمل عن مراحل من 12.5 ملغ كل 2–4 أسابيع*	50 ملغ كل 4 أسابيع*
Haloperidol decanoate	خطورة لحدوث أعراض خارج هرمية وتطاول القطعة QT	(لا يوجد جرعة اختبار) 1.5–25 ملغ كل 4 أسابيع	12.5 ملغ كل 4 أسابيع	50 ملغ كل 4 أسابيع*
Pipotiazine palmitate [18]		جرعة الاختبار 5–10 ملغ	25–100 ملغ كل 4 أسابيع	100 ملغ كل 4 أسابيع*
Zuclopenthixol decanoate		جرعة الاختبار 25–50 ملغ	بعد 7 أيام على الأقل من جرعة الاختبار: 50–200 ملغ كل 2–4 أسابيع*	200 ملغ كل أسبوعين*
الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية طويلة مدة التأثير				
Aripiprazole حقنة مديدة	لا تتوفر توصيات رسمية بالنسبة للجرعة لدى البالغين الكبار، مع ذلك لا يوجد تأثيراتٍ مُكتشفة للعمر على الحركية الدوائية [19]			
Olanzapine pamoate [20]	لم تتم دراسته على الأجهزة لدى المرضى المسنين (> 65 عاماً). غير موصى به للعلاج ببين مجموعة المرضى المسنين ما لم يتم تحديد نظام جرعات جيد التحمل وفعال باستخدام olanzapine الفموي. لا يُستطب إعطاء جرعة بدء أقل بشكلٍ روتيني (150 ملغ/4 أسابيع) لكن يجب أخذها بعين الاعتبار لدى المرضى الذين تكون أعمارهم فوق 65 عندما تسمح العوامل السريرية بذلك. غير موصى بها للبدء عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 عاماً			
Paliperidone palmitate	تعتمد الجرعة على الوظيفة الكلوية: لأنه قد يكون لدى المرضى المسنين وظيفة كلوية ناقصة، يتم تحديد الجرعة لديهم كجرعة الاضطراب الكلوي الخفيف حتى لو أظهرت الاختبارات وظيفة كلوية طبيعية*	جرعات التحميل: اليوم الأول: 100 ملغ اليوم الثامن: 75 ملغ (قد تكون جرعات التحميل الأقل مناسبة لدى البعض)*	25–100 ملغ شهرياً*	100 ملغ شهرياً*

(يتبع)

Paliperidone palmitate 3 حُقن كل شهر	تعتمد الجرعة على الوظيفة الكلوية: لأنه قد يكون لدى المرضى المسنين وظيفة كلوية ناقصة، يتم تحديد الجرعة لديهم كجرعة الاضطراب الكلوي الخفيف حتى لو أظهرت الاختبارات وظيفة كلوية طبيعية*	إذا كانت الجرعة الأخيرة من paliperidone palmitate القابل للحقن هي: 50 ملغ 75 ملغ 100 ملغ	ابدأ بحقن الجرعات الثلاث كل شهر بهذه الجرعات: 175 ملغ 263 ملغ 350 ملغ (لا يوجد جرعة مكافئة لجرعة 25 ملغ من حقنة paliperidone palmitate كل شهر) [21]	350 ملغ ثلاث مرات شهرياً*
Risperidone حقنة مديدة التأثير	راقب الوظيفة الكلوية	25 ملغ كل أسبوعين	25 ملغ كل أسبوعين	25 ملغ كل أسبوعين (خذ جرعة 37.5 ملغ كل أسبوعين بعين الاعتبار بالنسبة للمرضى الذين يتم علاجهم بجرعات risperidone عبر الفم > 4 ملغ/اليوم) [22]
ملاحظة:	جميع الأدوية المضادة للذهان تترافق بتحذيرات حول رفع نسبة الوفيات لدى المرضى المسنين المصابين بالخرف			
الدواء	**الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية**	**جرعة البدء**	**الجرعة المعتادة للصيانة**	**الجرعة العظمى لدى المسنين**
مثبتات المزاج				
Carbamazepine	اضطراب ثنائي القطب تحذير : قد تحدث تداخلاتٍ دوائية قم بالتحقق من اختبارات وظائف الكبد، تعداد الدم الكامل، والبولة والشوارد عبر المستويات البلازمية	50 ملغ مرتين يوميًا أو 100 ملغ مرتين يومياً	200–400 ملغ يومياً*	600–800 ملغ يومياً*
Lamotrigine	اضطراب ثنائي القطب (تتم المعايرة كما لدى البالغين الشباب) تحقق من وجود تداخلاتٍ دوائية وقم بتبديل الجرعة بشكلٍ مناسب (انظر BNF)	25 ملغ يومياً (عند المعالجة عن طريق الدواء بمفرده)	قم بزيادة الجرعة تدريجيًا بمقدار 25 ملغ كل 14 يومياً	200 ملغ/اليوم*
		25 ملغ يومياً بالتناوب (عند المشاركة مع valproate)	قم بزيادة الجرعة تدريجيًا بمقدار 25 ملغ كل 14 يومياً	100 ملغ/اليوم*
		50 ملغ يومياً (عند المشاركة مع carbamazepine)	قم بزيادة الجرعة تدريجياً بمقدار 50 ملغ كل 14 يومياً	100 ملغ مرتين يومياً *

(يتبع)

الدواء	الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية	جرعة البدء	الجرعة المعتادة للصيانة	الجرعة العظمى لدى المسنين
Lithium carbonate (الإصدار المعدل)	اضطراب ثنائي القطب الهوس/الاكتئاب تحذير: قد تحدث تداخلاتٍ دوائية تحقق من الوظيفة الكلوية والدرقية وراقب المستويات البلازمية بانتظام	100*–200 ملغ مساءاً	200–600 ملغ يومياً	600–1200 ملغ يومياً (الهدف هو وصول المستويات البلازمية إلى 0.4–0.7 ممول/ليتر لدى كبار السن) [23]
Sodium valproate	اضطراب ثنائي القطب تحقق من اختبارات وظائف الكبد وخذ التحقق من المستويات البلازمية بعين الاعتبار	Sodium valproate: 100–200 ملغ مرتين يومياً؟* Semi-sodium valproate: 250 ملغ يومياً أو مرتين يوميًا	Sodium valproate: 200–400 ملغ مرتين يومياً * Semi-sodium valproate: 500 ملغ – 1 غ يومياً *	Sodium valproate: 400 ملغ مرتين يومياً * Sodium valproate: 200 ملغ مرتين يومياً*
	الهياج في حالة الخرف (غير مُرخص وغير موصى به) تحقق من الاستجابة والقدرة على التحمل والمستويات البلازمية للاستدلال.	Sodium valproate: 50 ملغ مرتين يومياً (بشكل شراب) أو 100 ملغ مرتين يومياً*	Sodium valproate: 100–200 ملغ مرتين يومياً*	Sodium valproate: 200 ملغ مرتين يومياً*
الدواء	**الاستطباب الخاص/ملاحظات إضافية**	**جرعة البدء**	**الجرعة المعتادة للصيانة**	**الجرعة العظمى لدى المسنين**
مضادات الذهان/المنومات				
Clonazepam	الهياج	0.5 ملغ يومياً	1–2 ملغ/اليوم*	4 ملغ/اليوم*
Diazepam	الهياج	1 ملغ ثلاث مرات في اليوم	1 ملغ ثلاث مرات في اليوم*	7.5–15 ملغ/اليوم مقسمة على جرعات (لعلاج القلق)
[24] Lemborexant	الأرق	5 ملغ مساءاً (لا تتناوله أكثر من مرة في الليلة الواحدة، يتم تناوله مباشرةً قبل الذهاب للسرير)	5–10 ملغ مساءاً	10 ملغ مساءاً هناك خطورة أكبر لتعرض المسنين للسقوط يجب الحذر عند استخدام جرعات تزيد عن 5 ملغ عند المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 65 عاماً

Lorazepam	يُستخدَم عند الضرورة فقط تجنب استخدامه المنتظم بسبب قصر عمر النصف وخطورة الاعتياد	0.5 ملغ يومياً	0.5–2 ملغ يومياً	2 ملغ/اليوم
Melatonin	الأرق – للاستخدام قصير الأمد (حتى 13 أسبوعاً)	2 ملغ (من الدواء الذي تم تعديل تحرره) مرة في اليوم (ساعة أو ساعتين قبل وقت النوم)		
Pregabalin	اضطراب القلق المعمم يعتمد تعديل الجرعة على الوظيفة الكلوية (انظر معلومات المنتج) [25]	عادةً 25 ملغ مرتين يومياً (تتم زيادتها بمقدار 25 ملغ مرتين أسبوعياً) حتى 75 ملغ مرتين يومياً (لدى المرضى الأصحاء مّمن لديهم وظيفة كلوية وطبيعية)	*عادةً 150 ملغ يومياً حتى 150 ملغ مرتين يومياً (لدى المرضى الأصحاء مّمن لديهم وظيفة كلوية وطبيعية)	150–300 ملغ/اليوم*
Zolpidem	الأرق (للاستخدام قصير الأمد – حتى 4 أسابيع)	5 ملغ مساءاً	5 ملغ مساءاً	5 ملغ مساءاً
Zopiclone	الأرق (للاستخدام قصير الأمد – حتى 4 أسابيع)	3.75 ملغ مساءاً	3.75–7.5 ملغ مساءاً	7.5 ملغ مساءاً

* لا تتوفر معلوماتٍ محددة في الأدب الطبي حول هذه الجرعات بالنسبة للمرضى المسنين – تم وضع الجرعات كدليلٍ فقط. عندما لا تتوفر بيانات، تكون الجرعات العظمى محافظة وقد يتم زيادتها عندما يكون الدواء قابلاً للتحمل بشكلٍ جيد، ويخضع للمراقبة الطبيب.

المراجع

1. Mylan. Summary of product characteristics. Clomipramine 25 mg Capsules, Hard. 2017; https://www.medicines.org.uk/emc/ medicine/33260
2. Prescribers' Digital Reference. Desvenlafaxine – drug summary. 2017 (Last accessed September 2020); http://www.pdr.net/drug-summary/ Khedezla-desvenlafaxine-3333.8274.
3. Eli Lilly and Company Limited. Summary of product characteristics. Cymbalta 30mg hard gastro-resistant capsules, Cymbalta 60mg hard gastro-resistant capsules. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15694.
4. Zentiva. Summary of product characteristics. Molipaxin 100mg/Trazodone 100mg Capsules. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/ medicine/26734.
5. Prescribers' Digital Reference. Trintellix (vortioxetine) – drug information. 2017 (Last accessed September 2020); http://www.pdr.net/druginformation/trintellix?druglabelid=3348
6. Muller MJ, et al. Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. J Psychopharmacol 2009; 23:278–286.
7. Psarros C, et al. Amisulpride for the treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24:518–522.
8. Clark-Papasavas C, et al. Towards a therapeutic window of D2/3 occupancy for treatment of psychosis in Alzheimer's disease, with [F]fallypride positron emission tomography. Int J Geriatr Psychiatry 2014; 29:1001–1009.
9. Prescribers' digital reference. Brexpiprazole – Drug Summary. 2017 (Last accessed September 2020); http://www.pdr.net/drug-summary/ Rexulti-brexpiprazole-3759
10. Prescribers' Digital Reference. Vraylar (cariprazine) – drug information. 2017 (Last accessed September 2020); http://www.pdr.net/druginformation/vraylar?druglabelid=3792.
11. Jeste DV, et al. Conventional vs. newer antipsychotics in elderly patients. Am J Geriatr Psychiatry 1999; 7:70–76.
12. Karim S, et al. Treatment of psychosis in elderly people. Adv Psychiatr Treatment 2005; 11:286–296.
13. Group TPS. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med 1999; 340: 757–763.
14. Intra-Cellular Therapies Inc. Highlights of prescribing information. Caplyta (lumateperone) capsules for oral use. 2019; https://www. accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209500s000lbl.pdf.
15. Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Summary of product characteristics. Latuda 18.5mg, 37mg and 74mg film-coated tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29125.
16. Sajatovic M, et al. Efficacy and tolerability of lurasidone in older adults with bipolar depression: analysis of two 6-week double-blind, placebo-controlled studies. Eur Psychiatry 2015; 30:1136.
17. ACADIA Pharmaceuticals Inc. Highlights of prescribing information. Nuplazid (pimavanserin) tablets for oral use. 2016; https://www. accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207318lbl.pdf.
18. Drugs.com. Piportil depot 50 mg/ml solution for injection. 2020 (Last accessed September 2020); https://www.drugs.com/uk/piportil-depot50-mg-ml-solution-for-injection-leaflet.html#.
19. Otsuka Pharmaceutical (UK) Ltd. Summary of product characteristics. Abilify Maintena 300mg & 400mg powder and solvent for prolongedrelease suspension for injection and suspension for injection in pre filled syringe. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31386.
20. Eli Lily and Company Limited. Summary of product characteristics. Zypadhera 210mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/6429/smpc.
21. Janssen-Cilag Limited. Summary of product characteristics. TREVICTA 175mg, 263mg, 350mg, 525mg prolonged release suspension for injection. 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32050.
22. Janssen-Cilag Limited. Summary of product characteristics. RISPERDAL CONSTA 25 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for intramuscular injection. 2018; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9939.
23. Essential Pharma Ltd. Summary of product characteristics. Camcolit 400mg controlled release Lithium Carbonate. 2020; https://www. medicines.org.uk/emc/product/10829/smpc.
24. Eisai Inc. Highlights of prescribing information. DAYVIGO (lemborexant) tablets for oral use [controlled substance schedule pending]. 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212028s000lbl.pdf#page=21.
25. Upjohn UK Limited. Summary of product characteristics. Lyrica Capsules. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14651.

التطبيق الخفي للأدوية مع الطعام والشراب

من الشائع أن يرفض المرضى تناول الدواء في الحالات المتعلقة بالصحة العقلية. قد يفتقر بعض مرضى اضطرابات الاستعراف إلى الأهلية لاتخاذ قرار مؤكد فيما يتعلق بكون الدواء مفيداً لهم أم لا. قد يفكر الفريق السريري في هذه الحالات فيما إذا كان من الأفضل لمصلحة المريض أن يتم إخفاء الدواء في الطعام أو الشراب. تُعرَف هذه الممارسة بالتطبيق الخفي للأدوية .

تم وضع دليلاً إرشادياً من قبل الجمعية الصيدلانية الملكية Royal Pharmaceutical Society والكلية الملكية للتمريض [1] Royal College of Nursing والكلية الملكية للأطباء النفسيين [2] Royal College of Psychiatrists وذلك لحماية المرضى من التطبيق غير القانوني وغير المناسب للأدوية بهذه الطريقة. إن الإطار القانوني لمثل هذه التداخلات في المملكة المتحدة هو إما قانون القدرة العقلية the Mental Capacity Act أو (MCA)، [3] أو قانون الصحة العقلية MHA في حالاتٍ نادرة. [4]

تقييم القدرة العقلية [3، 5، 6]

عندما يتعلق الأمر بالتطبيق الخفي للأدوية فإن تقييم القدرة فيما يتعلق بالعلاج هو أمر يخص الشخص الذي يصف الدواء في المقام الأول وعادةً ما يكون الطبيب المعالج، [3، 5] أو صيدلاني، أو ممرضة وذلك في الدرجة الثانية. كما يجب على الممرضات والعامليين الصحيين المكلفين الذين لا يقومون بوصف الدواء أن يضعوا باعتبارهم قواعد الممارسة المهنية الخاصة بهم ويجب أن يكونوا مقتنعين بأن تقييم الطبيب منطقي. عند تقييم القدرة العقلية يجب أن يتم التقييم حسب العلاج المُقترح بشكلٍ خاص. قد تختلف القدرة العقلية مع الوقت ويجب أن يوضع التقييم وقت اقتراح العلاج . يجب أن يتم توثيق التقييم مع الملاحظات الخاصة بالمريض وأن يتم تسجيله في خطة الرعاية.

يتم افتراض أن المريض لديه الكفاءة لاتخاذ القرار حول العلاج مالم يشعر/تشعر بأن لديه/لديها أحد أشكال المرض العقلي أو اضطراب في الذهن وغير قادر/قادرة على فعل واحد أو أكثر مّما يلي:

- فهم المعلومات المتعلقة بالقرار
- حفظ ههذ المعلومات
- استخدام أو موازنة هذه المعلومات كجزء من عملية اتخاذ القرار، أو
- إيصال قراره/قرارها (إما من خلال الحديث، أو باستخدام لغة الإشارة، أو بأي وسيلة أخرى).

الدليل الإرشادي للتطبيق الخفي للأدوية

يجب احترام رفض المريض للدواء إذا كان لدى المريض كفاءة للقايم برفضٍ صحيحٍ للدواء ولم يكن محتجزاً بموجب قانون الصحة العقلية.

سيتم تطبيق قانون الصحة العقلية فيما يتعلق بالعلاج (وهو خارج نطاق هذا الفصل) إذا كان لدى المريض كفاءة لرفض العلاج بشكلٍ صحيح ولكنه يتعالج بموجب قانون الصحة العقلية، أو كان محتجزاً بموجب هذا القانون .

لا يجب تطبيق الأدوية على المرضى الذين يفتقرون إلى القدرة على الموافقة والذين لا يكونون قادرين على تقدير أنهم يتناولون الدواء (مثل المرضى غير الواعيين) بشكلٍ خفي. مع ذلك، سيكون بعض المرضى الذين يفتقدون الكفاءة للموافقة على علمٍ بأنهم يتلقون الدواء، إذا لم يتم تضليلهم ليعتقدون عكس ذلك. [7] مثلاً، سيقوم المصاب بدرجة متوسطة من الخرف والذي ليس لديه إدراك ولا يعتقد بأنه يجب أن يتناول دواءً بتناول الدواء السائل إذا تم مزجه مع الشاي الذي يشربه دون أن يدرك ذلك. وهذه هي المجموعة التي ينطبق عليها باقي هذا الدليل.

قد يتم إعطاء العلاج لمرضى يفتقرون للكفاءة إذا تم الوصول إلى أن هذا العلاج يصب في مصلحة المريض (القسم 5 من MCA) [3] ويتناسب مع الضرر الذي يجب تجنبه (الفصل 6.41 الدستور في ممارسة قانون الصحة العقلية MCA). [6] لذا يجب أن يكون هناك توقعاً واضحاً بأن المريض سيستفيد من التطبيق الخفي للدواء، وسيفيد في تجنب الأذى الكبير (العقلي أو الجسدي) للمريض أو للآخرين. يجب أن يكون العلاج ضرورياً لإنقاذ حياة المريض، أو للوقاية من التراجع الصحي، أو للتأكد من تحسن الصحة الجسدية أو العقلية. [3، 6]

يجب أن يكون التطبيق الخفي للأدوية هو الخيار الأخير بعد تجربة كل الخيارات الأخرى. يجب إجراء تقييم وظيفي لمحاولة فهم سبب رفض المريض لتناول أدويته. كما يجب أخذ الطرائق البديلة لتطبيق الدواء بعين الاعتبار (الشكل الصيدلاني السائل)، وتجربة مقارباتٍ مختلفة في العناية التمريضية (مثل قضاء وقتٍ مع المريض للشرح عن الأدوية وقت تطبيقها أو تغيير وقت تطبيق الدواء لوقتٍ آخر من اليوم عندما يكون المريض أكثر يقظة أو أقل انزعاجاً). [8]

لا يجب أن يتم اتخاذ تطبيق الدواء بشكلٍ خفي من قبل شخصٍ واحدٍ وإنما يجب مشاركة القرار مع فريق متعدد التخصصات يتولى رعاية المريض ومع أقرباء المريض أو مع مقدمي الرعاية غير الرسميين. من الممارسات الجيدة "عقد اجتماع المصلحة المثلى". إذا تم فيه تحديد أن تطبيق الدواء خفيةً سيؤدي إلى الحرمان من الحرية (الأمر الذي لم يكن موجوداً في السابق)، فيجب التقدم بطلب للسلطات المتعلقة بضمان الحرية Deprivation of Liberty Safeguard (DoLS). يجب تسجيل القرارات المتعلقة بالتطبيق الخفي للدواء بشكلٍ دقيق في السجلات الطبية للمريض مع خطة التدبير الواضحة، وذلك يشمل التفاصيل حول كيفية مراجعة خطة التطبيق الخفي للدواء. يجب أن تكون هذه الوثائق متاحة بسهولة عند مشاهدة سجلات المريض ويجب أن يكون القرار محل مراجعة منتظمة.

من غير الضروري عقد اجتماعٍ جديد لتحديد المصلحة المثلى في كل مرة يتم فيها تغيير الدواء. مع ذلك، عندما يتم اتخاذ التطبيق الخفي للدواء لأول مرة بعين الاعتبار، يجب أن يقرر خبراء العناية الصحية ما هي أنماط التغيير في الدواء المتوقعة مستقبلاً ويجب أن يوافقوا على عتبات التغييرات التي قد تتطلب عقد اجتماعاً جديداً للمصلحة المثلى.

يجب على الأطباء اتباع الإرشادات ضمن الدليل العملي لقانون القدرة العقلية MCA عند اتخاذ القرار بعدد المرات التي يجب أن يتم فيها إعادة تقييمات القدرة العقلية. [5] يجب القيام بتقييم فوري للقدرة العقلية إذا ظهر أي دليل يشير إلى أن المريض أعاد اكتساب القدرة العقلية. حيث لم يعد بالإمكان اتخاذ القرارات التي تصب في المصلحة المثلى للمريض، ولم يعد تفويض السلطة المتعلقة بضمان الحرية صالحاً ويجب إيقاف التطبيق الخفي للأدوية حالاً .

تعاملت الاحكام القضائية الحديثة [9، 10] مع العلاقة بين استخدام التطبيق الخفي للدواء والحاجة إلى أذن سلطات ضمان الحرية. يكون المرضى محرومين من حريتهم عندما يكونون خاضعين إلى مراقبة وتحكم مستمرين وليس لديهم حرية المغادرة. سيؤدي التطبيق الخفي للأدوية وحده فقط للحرمان من الحرية عندما يؤثر هذا التطبيق على سلوك المرضى، أو صحتهم العقلية، أو عندما يكون له تأثيراً مركناً إلى الحد الذي سيقوم بحرمان المرضى من حريتهم. يجب أن يتم ذكر استخدام التطبيق الخفي للدواء ضمن خطة الرعاية بالمريض بشكل واضحٍ ضمن تقييم السلطة المتعلقة بضمان الحرية وتفويضها.

عند اعتماد الاستخدام الخفي للأدوية النفسية: [11]

1. إذا كان المريض يستوفي معايير قانون الصحة العقلية MHA، يجب استخدام هذا وتفضيله على قانون القدرة العقلية MCA.
2. يمكن استخدام قانون القدرة العقلية كتفويض للاستخدام الخفي للأدوية النفسية للمرضى غير خاضعين لقانون الصحة العقلية إذا كان الدواء ضرورياً في الوقاية من تدهور الحالة أو لضمان التحسن في الصحة العقلية للمريض وكان أخذ الدواء يصب في المصلحة المثلى للمريض. تتضمن العمليات الاعتيادية للتطبيق الخفي للدواء توثيق تقييم القدرة العقلية، واتباع اجتماع المصلحة المثلى، ورأي الصيدلاني .
3. يُطلب الحذر عند استخدام الدواء، والذي قد يقوم بتركين المريض أو إنقاص قدرته على الحركة (انظر المقطع السابق)، لأن استخدام هذه الأدوية قد يشكل حرماناً من الحرية ويتطلب أن يكون المريض خاضعاً لإطار عمل السلطات المتعلقة بضمان الحرية. من المهم توثيق فيما إذا كان الاستخدام المقترح للدواء النفسي بشكلٍ خفي يُعد بمثابة حرمان من الحرية .
ملاحظة: إذا تبين أن المريض يفتقد قدرة الموافقة على القبول ولا يحقق المعايير ليتم احتجازه بموجب قانون الصحة العقلية، يجب استخدام تفويض سلطة ضمان الحرية DoLS ، ولذا فإن أغلب المرضى الداخليين الذين يفتقرون إلى القدرة على الموافقة على الدواء سيكونون خاضعين إلى قانون الصحة العقلية أو سلطة ضمان الحرية، على الرغم من كون بعضهم قادراً على الموافقة على القبول وليس على الدواء.

ملخص العملية

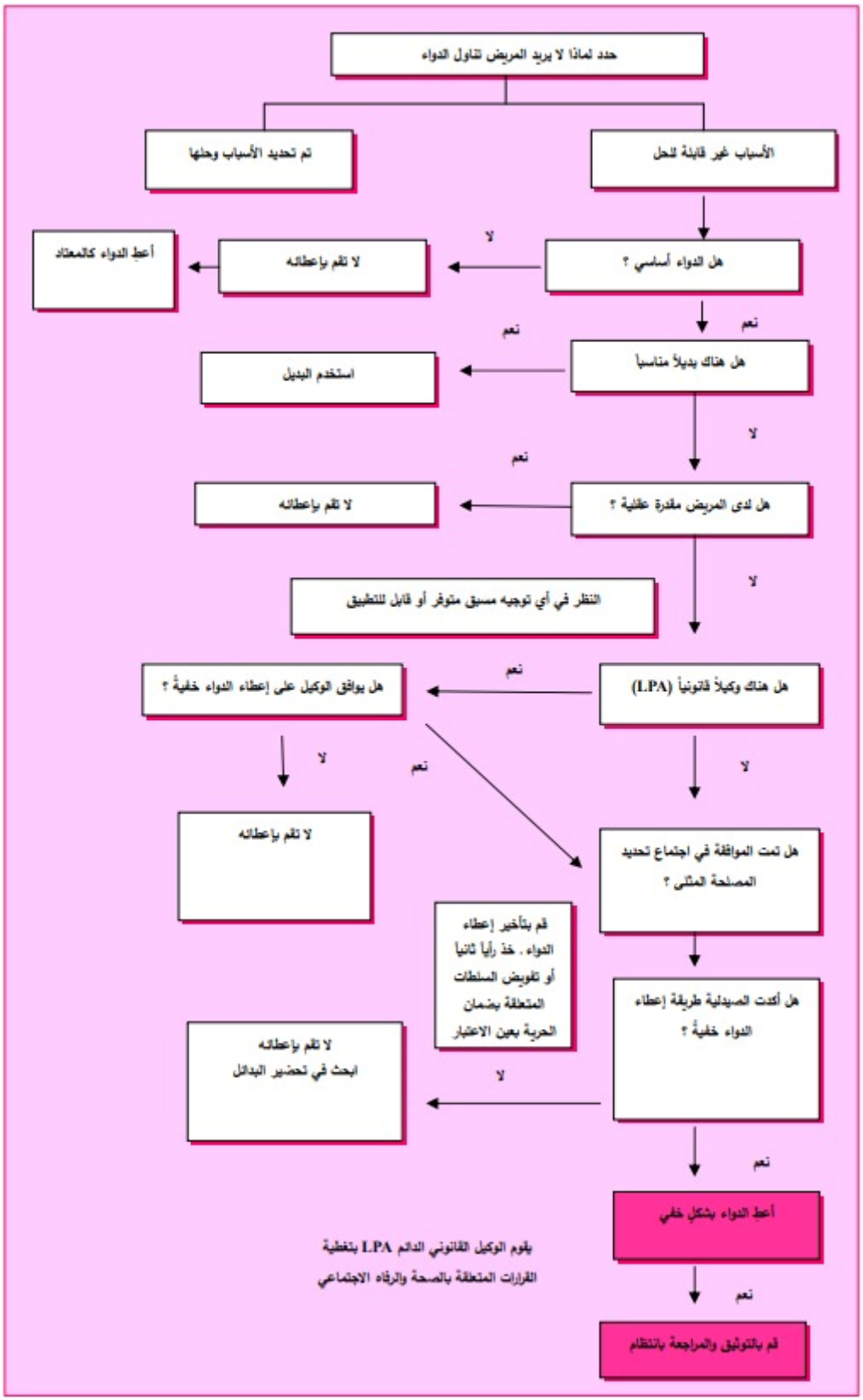
يجب أن تتضمن عملية التطبيق الخفي للدواء ما يلي:

- التأكد من بذل كل الجهود المطلوبة لإعطاء الدواء علانيةً بشكله الطبيعي قبل اعتماد التطبيق الخفي.
- تقييم قدرة المريض على اتخاذ القرار فيما يتعلق بعلاجه بواسطة الأدوية. إذا كان لدى المريض القدرة العقلية فيجب احترام رغباته وعدم تطبيق الدواء بشكلٍ خفي.
- يجب كتابة سجل فحص قدرة المريض في الملاحظات السريرية، وتوثيق الدليل على عدم كفاءته.
- إذا كان المريض يفتقر إلى القدرة العقلية يجب أن يتم إجراء اجتماع لتحديد المصلحة المثلى والذي يجب أن يحضره خبراء صحيين على علاقة بالموضوع وشخصاً يمكنه نقل رؤى ومصالح المريض (شخص من العائلة، أو صديق، أو محامٍ مستقل مختص بالصحة العقلية). يمكن عقد هذه الاجتماعات بشكلٍ افتراضي. إذا كان لدى المريض وكيلاً قانونياً معيناً بموجب قانون القدرة العقلية لاتخاذ القرارات المتعلقة بالصحة والرعاية الاجتماعية، فيجب أن يكون هذا الشخص حاضراً في الاجتماع.
- يجب على الأشخاص الذين سيحضرون الاجتماع التأكد فيما إذا كان المريض قد اتخذ قراراً مسبقاً برفض دواءٍ أو علاجٍ معين والذي يمكن استخدامه إرشاد عملية اتخاذ القرار.

- يجب أن يأخذ اجتماع تحديد المصلحة المثلى فيما إذا كانت إحدى العمليات القانونية الرسمية مثل MHA أو DoLS مناسبة. يقع مناقشة استطبابات واستخدام هذا التشريع في سياق التطبيق الخفي للأدوية خارج نطاق هذا الدليل لكن يجب أن يتم البحث عن رأي أخصائي نفسي متخصص و/أو الرأي القانوني في الظروف الفردية عند الضرورة.
- لا يجب أن يتم تطبيق الدواء بشكلٍ خفي حتى عقد اجتماع لتحديد المصلحة المثلى. إذا كانت الحالة طارئة يُقبَل إجراء نقاش أقل رسمية بين موظفي الرعاية/التمريض والطبيب الذي يصف الدواء والعائلة/المحامي وذلك لاتخاذ قراراً عاجلاً، ولكن يجب ترتيب اجتماع رسمي بأسرع ما يمكن .
- يجب أن يتم توثيق نتائج الاجتماع بشكلٍ واضحٍ بعد الاجتماع. إذا كان القرار هو استخدام التطبيق الخفي للدواء، يجب أن يتم التحقق بمساعدة الصيدلية لتحديد فيما إذا كانت خواص الدواء من المحتمل أن تتأثر بالطحن و/أو المزج مع الطعام أو الشراب. يجب تعديل مخطط الدواء لوصف طريقة تطبيق الدواء.
- عندما يتم تطبيق الدواء في المواد الغذائية، يقع على عاتق المريضة المسؤولة عن تركيب الدواء مسؤولية التأكد من تناول الدواء. يمكن تسهيل ذلك عن طريق المراقبة المباشرة أو تعيين عضواً آخر من الفريق السريري لمراقبة المريض عندما يتناول الدواء .
- يجب وضع خطة للمراجعة المنتظمة لحاجة للاستمرار بالتطبيق الخفي للأدوية.

معلومات إضافية

- يجب أن تتم الإشارة إلى التوجيهات الإرشادية لِ NICE بالنسبة للمرضى في دور الرعاية – تدبير الأدوية في دور الرعاية – آذار عام 2014. [12، 13] إن المبادئ الأساسية لدليل NICE هذا مماثلة لهذه السياسة. يقع على عاتق ممارسي الرعاية الصحية العقلية واجب إعلام مدير دار الرعاية إذا كانت لديهم شكوك حول عدم اتباع الإجراءات الصحيحة فيما يتعلق بالتطبيق الخفي للدواء، ومناقشة إمكانية تعيين حارس إذا لم يتصرف مدير الدار حسب نصيحتهم. إن دور فرق الرعاية الصحية العقلية التي تدعم دور الرعاية هي دعم دور الرعاية والطبيب الذي يصف الدواء (عادةً طبيب عام) في تنفيذ هذا الدليل. بالنسبة للمرضى الذين لديهم احتياجاتٍ معقدة فيما يخص الصحة العقلية، قد يكون من المناسب حضورهم أو مشاركتهم في اجتماع المصلحة المثلى . مع ذلك، يتوجب على الطبيب الذي يصف الأدوية (عادةً الطبيب العام)؛ وموظف دار الرعاية، والصيدلاني في دار الرعاية القيام بإدارة العملية.
- لا يوجد تقييداتٍ محددة تمنع الأقارب أو مقدمي الرعاية الآخرين غير الرسميين من إعطاء الدواء بشكلٍ خفي وقد يكون هذا مقبولاً في حالاتٍ محددة طالما تم نصحهم بالقيام بذلك من قبل أخصائيي الصحة (كالطبيب العام)، وكانت جميع معايير السياسة مُحققة.



الشكل 2.6. خوارزمية لتحديد فيما إذا كان هناك حاجة لتطبيق الأدوية بالخفاء أم لا.

المراجع

1. Royal Pharmaceutical Society and Royal College of Nursing. Professional guidance on the administration of medicines in healthcare settings. 2019; https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Professional%20standards/SSHM%20and%20 Admin/Admin%20of%20Meds%20prof%20guidance.pdf?ver=2019-01-23-145026-567.
2. Royal College of Psychiatrists. College statement on covert administration of medicines. Psychiatric Bulletin 2004; 28:385–386.
3. Office of Public Sector Information. Mental capacity act 2005 – Chapter 9. 2005; http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2005/9/pdfs/ ukpga_20050009_en.pdf.
4. The National Archives. Mental health act 2007; http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2007/12/contents.
5. British Medical Association and the Law Society. Assessment of mental capacity. a practical guide for doctors and lawyer, 4th ed. London: Law Society Publishing, 2015.
6. Office of the Public Guardian. Mental capacity act code of practice (updated 2016). https://www.gov.uk/government/publications/ mental-capacity-act-code-of-practice.
7. Department for Constitutional Affairs. Mental capacity act 2005 – code of practice. 2005; http://www.justice.gov.uk.
8. Care Quality Commission. Covert administration of medicines. 2020; https://www.cqc.org.uk/guidance-providers/adult-social-care/ covert-administration-medicines.
9. Hempsons. Newsflash: covert medication and DOLS – new court guidance. 2016; http://www.hempsons.co.uk/news/newsflash-covertmedication-dols-new-court-guidance.
10. The Prescription Training Company Ltd. Covert administration of medicines. Recent court of protection ruling on covert medication – 6th July 2016. https://medicationtraining.co.uk/covert-administration-medicines.
11. Care Quality Commission. Brief guide: covert medication in mental health services. 2016; https://www.cqc.org.uk/sites/default/ files/20161122_briefguide-covert_medication.pdf.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Managing medicines in care homes. Social Care Guideline [SC1] 2014 (updated 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/sc1.
13. PrescQIPP. Bulletin 101 – Best practice guidance in covert administration of medication. 2015; https://www.prescqipp.info/umbraco/surface/ authorisedmediasurface/index?url=%2fmedia%2f1174%2fb101-covert-administration-21.pdf.

المزيد من القراءات

Quality Care Commission. Covert administration of medicines 2020; https://www.cqc.org.uk/guidance-providers/adult-social-care/covertadministration-medicines

Kelly Fatemi. Covert administration of medicines in care homes The Pharmaceutical Journal 2016. https://www.pharmaceutical-journal.com/ cpd-and-learning/learning-article/covert-administration-of-medicines-in-care-homes/20201536.fullarticle?firstPass=false

National Institute for Health and Care Excellence. Medicines Management in care Homes. NICE Quality Standard 2015; https://www.nice.org. uk/guidance/qs85/resources/medicines-management-in-care-homes-pdf-2098910254021

بالنسبة لِ استكتلندا

Mental Welfare Commission for Scotland. Good Practice Guide: Covert administration 2013 (reviewed 2017); https://www.mwcscot.org.uk/sites/default/files/2019-06/covert_medication.pdf

علاج الاكتئاب لدى المسنين

تزداد نسبة انتشار الأمراض الجسمية مع التقدم في السن. ترتبط العديد من الأمراض الجسدية مثل الداء القلبي الوعائي، والألم المزمن، وداء السكري، وداء باركنسون مع ارتفاع خطر الإصابة بمرض يسبب الاكتئاب. [1،2] ترتفع نسبة الإمراضية والمعدل الوفيات المرتبطة بالاكتئاب لدى المسنين [3] وذلك لأنهم أكثر عُرضة للضعف الجسدي وبالتالي يكونون حساسين للنتائج الخطير التي تحدث بسبب إهمال النفس (مثل التجفاف المهدد للحياة وانخفاض الحرارة) وعدم الحركة (مثل الركودة الوريدية). ويحدث ما يُقارب 20% من حالات الانتحار الناجحة بين المسنين. [4] تنخفض نسبة الوفيات عند المُعالجة الفعالة للاكتئاب. [5]

وجد إحدى التحليلات التلوية للدراسات المضبوطة بدواء الغفل والدراسات المضبوطة بالأدوية المضادة للاكتئاب أن نسبة الاستجابة لدى المسنين كانت 51%، [6] وهي مماثلة لنسبتها في مجموعة البالغين (الجدول 6.8). [7] هناك اعتقاد شائع بأن المسنين لا يستجيبون لمضادات الاكتئاب كنُظرائهم من الشباب، [8] ربما بسبب التغيرات البنيوية في الدماغ أو وجود معدلات أعلى من الإمراضيات الجسدية المرافقة. [9] وقد يكون ذلك ذو صلة بالعمر البيولوجي أكثر من العمر الزمني، [10] ووجود إصابة بالمرض الجسدي، إضافةً إلى ارتباط المستويات القاعدية للقلق وانخفاض الوظائف الفعلية مع نتائج أسوأ للعلاج [11]

ومع ذلك، حتى لدى المسنين، قد يكون ما زال من الممكن تحديد الأشخاص غير المستجيبين باكراً خلال 4 أسابيع من العلاج. [12،13]

وجدت إحدى مراجعات كوكراين باختبار الفاعلية، ومعدلات سحب الأدوية لصفوف مختلفة من الأدوية المضادة للاكتئاب أن لمثبطات عود التقاط السيروتونين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة الفاعلية ذاتها؛ مع ذلك ترتبط مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بوجود معدلات أكبر لسحب الدواء. [14] يوصي دليل NICE لحالات الاكتئاب لدى البالغين بالبدء بإعطاء مثبطات عود التقاط السيروتونين في البداية (من الشائع استخدام السيرترالين كعلاج من الخط الأول لدى المسنين). وعند التبديل لدواء آخر مضاد للاكتئاب، توصي NICE إلى دواء آخر من فئة مثبطات عود التقاط السيروتونين في البداية أو إلى مضاد اكتئاب من الجيل الأحدث له قابلية أكبر للتحمل (غالباً الميرتازابين mirtazapine)، ويتم التبديل لاحقاً إلى دواء مضاد للاكتئاب من صف دوائي مختلف والذي قد يكون أقل قابلية للتحمل، مثل الفينلافاكسين venlafaxine، أو أحد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، أو مثبط أحادي أمين الأوكسيداز (MAOI) [15] (يجب أخذ الحذر عند استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومثبطات أحادي أمين الأوكسيداز لدى المسنين بسبب التأثيرات الضارة المرافقة لهما والتداخلات الدوائية).

تشير إحدى التحليلات التلوية الشبكية إلى تفوق الكيتيابين quetiapine، والدولوكسيتين duloxetine ، والأغوميلاتين agomelatine ، والامبيرامين imipramine ، والفورتيوكسيتين vortioxetine من ناحية الفاعلية في الاضطراب الاكتئابي الكبير لدى المسنين، على الرغم من أن البيانات الفردية غير متطابقة نوعاً ما. [16] وجدت دراستين أنه سينتكس 60% من الأشخاص المسنين الذين تعافوا من نوبة اكتئاب وتناولوا مضادات الاكتئاب لمدة سنتيين، خلال سنتين إذا تم سحي العلاج المضاد للاكتئاب. [17،18] مازالت هذه النتيجة صحيحة بالنسبة للمصابين بالنوبة الأولى. قد تكون الجرعات المنخفضة من مضادات الاكتئاب فعالة في هذه الحالة. [19] لاحظ أن NICE أوصت بعدم استعمال dosulepin بسبب السمية القلبية خاصةً في حالة فرط الجرعة. [15]

لا يوجد هناك مذاد اكتئاب مثالي بالنسبة للمسنين. وجميها تترافق بحدوث مشاكل. لا يُرغب بإعطاء مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة على نطاق واسع وذلك بسبب زيادة خطورة حدوث شذوذات التوصيل القلبي والتاثيرات المضادة للكولين. إن لمثبطات عود التقاط السيروتونين قابلية للتحمل أكبر بشكل عام مُقارنةً مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة؛ [14] ومع ذلك فهي ترفع خطورة الإصابة بحالات النزف من السبيل الهضمي، خاصةً لدى المسنين المعمرين والأشخاص الذين لديهم عوامل خطورة مثبتة مثل سوابق لحدوث النزف أو للعلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، أو الستيروئيدات، أو الوارفارين.

(يتبع) **الجدول 6.8 مضادات الاكتئاب والمسنين**

	التأثيرات الجانبية المضادة للكولين (الاحتباس البولي، جفاف الفم، تشوش الرؤية، الإمساك)	هبوط الضغط الانتصابي	التركين	زيادة الوزن	السلامة في حال تناول جرعة مفرطة	التأثيرات الجانبية الأخرى	التداخلات الدوائية
ثلاثيات الحلقة الأقدم	متنوعة: متوسطة بالنسبة للنورتريبتيلين nortriptyline و الايميبرامين imipramine والدوسولبين dosulepin (dothiepin) وملوظة بالنسبة للأدوية الأخرى، وجميعها قد تؤدي لتأثيراتٍ مركزية مضادة للكولين (التخليط)	جميعها قد تؤدي إلى هبوط الضغط الانتصابي تحتاج إلى معايرة الجرعة	متنوعة: من الأصغري للايميبرامين imipramine إلى العميق للتريميبرامين trimipramine بالنسبة	التركين بالنسبة	قد تسبب جميع ثلاثيات الحلقة زيادة الوزن	يُعد كل من Dothiepin و amitriptyline الأكثر سمية(نوبات واضطرابات نظم قلبية)	النوبات، الاضطراب الاستعرافي المُحرَّض بالتأثير المضاد للكولين، زيادة خطر حدوث النزف عند تناول الأدوية السيروتونيرجية	حركية دوائية بشكل أساسي: يزداد التركين باستخدام البنزوديازبينات، تزداد حالات انخفاض الضغط عند استخدام المدرات، تزداد حالات الإمساك عند استخدام الأدوية الأخرى المضاة للكولين
اللوفيبرامين Lofepramine	متوسطة على الرغم من أن الإمساك/التعرق قد يكونا شديدين	قد يسبب مشكلة، لكن القابلية لتحمله أفضل بشكلٍ عام بالمقارنة مع ثلاثيات الحلقة الأقدم	تأثير أصغري	هناك القليل من البيانات حولهن لكن عدم وجود إبلاغات بشكلٍ تلقائي قد يشير إلى أنه أقل احتمالاً للحدوث مقارنةً مع ثلاثيات الحلقة الأقدم	آمن نسبياً	ارتفاع قيم اختبارات وظائف الكبد، احتمال أن يؤدي إلى انخفاض صوديوم الدم أقل بالمقارنة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة الأخرى ومثبطات عود التقاط السيروتونين	

الجدول 6.8 (تتمة)

مثبطات عود التقاط السيروتونين [21،20]	قد يسبب الباروكسيتين paroxetine مشكلة جفاف الفم	مشكلة لا تظهر بشكل أقل لكن تم تسجيل زيادة في خطر السقوط عند إعطاء مثبطات عود التقاط السيروتونين	قد تكون مشكلة مع تناول الباروكسيتين والفلوفوكسامين وغير شائعة مع مثبطات عود التقاط السيروتونين الأخرى	قد يؤدي الباروكسيتين ومن المحتمل السيتالوبرام إلى زيادة الوزن بينما يكون الوزن طبيعي عند تناول الأدوية الأخرى	آمنة، باستثناء السيتالوبرام؛ قد يؤدي إحدى المُستقلبات الأصغرية إلى تطاول القطعة QT. ذو دلالة غير واضحة	تأثيرات على السبيل الهضمي وحالات من الصداع، فرط صوديوم الدم، زيادة خطر حدوث النزف لدى المسنين (يجب إضافة الأدوية الواقية للمعدة إذا كان المريض يتناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الأسبيرين)، يحدث خلل حركة الفم والوجه عند تناول الباروكسيتين، واضطراب في الاستعراف، [22] وداء خلالي في الرئة [24،23]	إن كل من الفلوفوكسامين، والفلوكسيتين، والباروكسيتين مثبطات قوية لإنزيمات السيتوكروم الكبدية (انظر قسم التداخلات الدوائية لمضادات الاكتئاب) ويُعد السرترالين آمناً بشكلٍ أكبر بينما السيتالوبرام، والاسيتالوبرام، والفورتيوكسين هي الأكثر أماناً
أخرى [26،25]	أصغرية مع الميرتازابين والفينلافيكسين * نادراً ما تشكل مشكلة مع استخدام reboxetine * كما أن للدولوكسيتين * تأثيرات قليلة قليلة جداً مع الأغوميلاتين agomelatine	قد يسبب الفينلافاكسين انخفاضاً في الضغط في الجرعات المنخفضة، لكنه قد يرفع ضغط الدم بالجرعات المرتفعة، كما يحدث ذلك بالنسبة للدولوكسيتين أيضاً الدوار شائع الحدوث عند استخدام الأغوميلاتين	يُعد كل من الميرتازابين، والميانسيرين mianserin، والترازودون مركبات لكل من الفينلافاكسين والدولوكسيتين تأثيراتٍ محايدة يساعد الأغوميلاتين على النوم	مشكلة كبيرة عند استخدام الميرتازابينعلى الرغم من أن المسنين غير مؤهبين لزيادة الوزن قليل الحدوث مع استخدام الأغوميلاتين	إن سمية الفينلافاكسين أكبر عند تناول جرعة مفرطة مقارنةً مع مثبطات عود التقاط السيروتونين، لكنها أكثر أماناً مُقارنةً مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، والأدوية الأخرى آمنة نسبياً	الأرق ونقص بوتاسيوم الدم مع reboxetine الغثيان مع الفينلافكسين والدولوكسيتين خسارة الوزن والغثيان مع الدولوكسيتين سيمة كبدية محتملة مع الأغوميلاتين المراقبة عبر اختبارات وظائف الكبد اضطراب الاستعراف مع الترازودون [22] داء الرئة الخلالي مع مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورابينفرين [24]	يُثبط الدولوكسيتين انزيمات CYP2D6 يثبط الموكلوبيميد Moclobemide والفينلافكسين إنزيمات CYP450 ، تحقق من حدوث التداخلات المحتملة الريبوكسيفين آمن يجب تجنب إعطاء الأغوميلاتين للمرضى الذين يتناولون أدوية تُعد مثبطات قوية لإنزيمات CYP1A2

قد تقوم الأدوية ذات التأثيرات النورأدرينيرجية بإحداث تأثيرات "مضادة للكولين" عبر تثبيط عود التقاط النور إبينفرين

كما قد يرتفع خطر الإصابة بأنواع أخرى من النزف مثل السكتة النزفية [28،27] (انظر فقرة مثبطات عود التقاط السيروتونين والنزف). كما أن المسنين خصيصاً مؤهبين للإصابة بنقص صوديوم الدم أيضاً [29] عند استخدام مثبطات عود التقاط السيروتونين (انظر فقرة "نقص صوديوم الدم"، في الفصل 3)، إضافةً لهبوط الضغط الانتصابي والسقوط (النتيجة السريرية التي قد تزداد بحدوث قلة العظم المحرضة بمثبطات عود التقاط السيروتونين؛ [30 كما قد تزيد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة من خطر الإصابة بالكسور). [31]

يُعد الأغوميلاتين Agomelatine فعالاً لدى المرضى المسنين، فهو قابل للتحمل بشكلٍ جيد وغير مرتبط بنقص صوديوم الدم. [33،32] يكون استخدامه محدوداً وذلك للحاجة إلى أخذ عينات الدم بشكلٍ متكرر للتحقق من وظائف الكبد. كما ثُبِّتت فعالية الفورتي أوكسيتين Vortioxetine والدولوكسيتين أيضاً ولها قابلية جيدة للتحمل لدى المسنين. [34] لكن هناك تحذيرات متعلقة بمثبطات عود التقاط السيروتونين، في الأعلى، متعلقة بهذه الحالة. وجدت دراسة على قاعدة بيانات من الممارسة العامة أن مضادات الاكتئاب الأخرى (الفينلافاكسين venlafaxine، والميرتازابين mirtazapine، إلخ..) ترتبط مع ارتفاع أكبر في خطورة حدوث التأثيرات الجانبية التي قد تكون خطيرة لدى المسنين (السكتة/الهجمة الإقفارية العابرة، النوبات، محاولات الانتحار/أذية النفس) إضافة إلى زيادة نسبة الوفيات من كل الأسباب، وذلك مُقارنةً مع مثبطات عود التقاط السيروتونين؛ [29] كانت هذه الدراسة دراسة مُراقبة وبالتالي لم تتمكن من فصل تأثير مضادات الاكتئاب عن أي زيادة في متأصّلة في المخاطر في مجموعة المرضى الذين يتم علاجهم باستخدام مضادات الاكتئاب هذه. قد تُساعد الحمض الدهنية متعددة الإشباع (زيت السمك) في حالات الاكتئاب الخفيفة والمتوسطة (عند مقارنتها مع دواء الغفل). [33]

ما زال تأثير مضادات الاكتئاب على الاستعراف في الحياة لاحقاً موضعاً للنقاش – وجدت بعض الدراسات أن مضادات الاكتئاب تؤدي إلى مُفاقمة النتائج، [37،36،22] بينما لم تجد دراسات] أخرى تأثيراً لها. [38] قد يؤثر اختيار مضاد الاكتئاب على نسبة الخطر؛ تُعرف الأدوية التي لها تأثيراتٍ مرتفعة مضادة للكولين بزيادة احتمال الإصابة بالخرف. [39]

وأخيراً، يتحدد الخيار حسب الظروف السريرية الفردية لكل مريض، خاصةً مع الأمراض الجسدية المُرافقة والأدوية الملازمة لها (كل من الأدوية الموصوفة والأدوية التي تُباع بدون وصفة)؛ (انظر الفقرة تداخلات الأدوية المضادة للاكتئابمع الأدوية المُستخدمة لعلاج الأمراض الجسدية).

المراجع

1. Katona C, et al. Impact of screening old people with physical illness for depression? Lancet 2000; 356:91–92.
2. Lyketsos CG. Depression and diabetes: more on what the relationship might be. Am J Psychiatry 2010; 167:496–497.
3. Gallo JJ, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in
primary care. BMJ 2013; 346:f2570.
4. Cattell H, et al. One hundred cases of suicide in elderly people. Br J Psychiatry 1995; 166:451–457.
5. Ryan J, et al. Late-life depression and mortality: influence of gender and antidepressant use. Br J Psychiatry 2008; 192:12–18.
6. Gutsmiedl K, et al. How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: a systematic review and singlegroup meta-analysis. BMC Psychiatry 2020; 20:102.
7. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive
disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018; 391:1357–1366.
8. Paykel ES, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. Psychol Med 1995; 25:1171–1180.
9. Iosifescu DV, et al. Brain white-matter hyperintensities and treatment outcome in major depressive disorder. Br J Psychiatry 2006;
188:180–185.
10. Brown PJ, et al. Biological age, not chronological age, is associated with late-life depression. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018; 73:1370–1376.
11. Tunvirachaisakul C, et al. Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord
2018; 227:164–182.
12. Zilcha-Mano S, et al. Early symptom trajectories as predictors of treatment outcome for citalopram versus placebo. Am J Geriatr Psychiatry 2017; 25:654–661.
13. Mulsant BH, et al. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? J Clin Psychopharmacol
2006; 26:113–120.
14. Mottram P, et al. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD003491.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. 2009 (Last updated December 2013); https://www.nice.org.uk/Guidance/cg90
16. Krause M, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 29:1003–1022.
17. Flint AJ, et al. Recurrence of first-episode geriatric depression after discontinuation of maintenance antidepressants. Am J Psychiatry 1999; 156:943–945.
18. Reynolds CF, III, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. N Engl J Med 2006; 354:1130–1138.
19. Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. Br J Psychiatry 1993; 162:175–182.
20. Draper B, et al. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. Drugs Aging 2008; 25:501–519.
21. Bose A, et al. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16:14–20.
22. Leng Y, et al. Antidepressant use and cognitive outcomes in very old women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018; 73:1390–1395.
23. Deidda A, et al. Interstitial lung disease induced by fluoxetine: systematic review of literature and analysis of Vigiaccess, Eudravigilance and
a national pharmacovigilance database. Pharmacol Res 2017; 120:294–301.
24. Rosenberg T, et al. The relationship of SSRI and SNRI usage with interstitial lung disease and bronchiectasis in an elderly population: a casecontrol study. Clin Interv Aging 2017; 12:1977–1984.
25. Raskin J, et al. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. J Clin
Psychopharmacol 2008; 28:32–38.
26. Johnson EM, et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 2006;
14:796–802.

27. Smoller JW, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. Arch Intern Med 2009; 169:2128–2139.
28. Laporte S, et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies.
Pharmacol Res 2017; 118:19–32.
29. Coupland C, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011; 343:d4551.
30. Williams LJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23:84–87.
31. Power C, et al. Bones of contention: a comprehensive literature review of Non-SSRI antidepressant use and bone health. J Geriatr Psychiatry Neurol 2019; 33:340–352.
32. Heun R, et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent Major Depressive Disorder: a placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2013; 74:587–594.
33. Laux G. The antidepressant efficacy of agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. Eur Psychiatry 2011;
26 Suppl 1:647.
34. Katona C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2012; 27:215–223.
35. Bae JH, et al. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. Nutr Res 2018; 50:1–9.
36. Moraros J, et al. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety 2017; 34:217–226.
37. Chan JYC, et al. Depression and antidepressants as potential risk factors in dementia: a systematic review and meta-analysis of 18 longitudinal studies. J Am Med Dir Assoc 2019; 20:279–286.e271.
38. Carriere I, et al. Antidepressant use and cognitive decline in community-dwelling elderly people – the three-city cohort. BMC Med 2017; 15:81.
39. Wang YC, et al. Increased risk of dementia in patients with antidepressants: a meta-analysis of observational studies. Behav Neurol 2018;
.2018:5315098

المزيد من القراءات

Kok RM, et al. Management of depression in older adults: a review. JAMA 2017; 317:2114–2122.
Pruckner N, et al. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression – a review and clinical approach. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73:661–667.
Wilkinson P, et al. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. Cochrane Database of Sys Rev 2016; 9:Cd006727.

الفصل 7

الحمل والإرضاع

اختيار الدواء أثناء الحمل

النتيجة الطبيعية للحمل لا يمكن ضمانها أبداً. معدل الإجهاض العفوي في الحمل الباكر المؤكد هو 10-20% وخطر حدوث تشوهات خلقية عفوية كبيرة هو 2-3% (حوالي 1 من كل 40 حمل).[1]
عوامل نمط الحياة تؤثر بشكل كبير على نتيجة الحمل. من المعروف جيداً أن تدخين السجائر وتناول نظام غذائي سيء وشرب الكحول أثناء الحمل يمكن أن يكون لها عواقب ضارة على الجنين. كما أن السمنة قبل الحمل تزيد من خطر عيوب الأنبوب العصبي (النساء السمينات يحتجن إلى جرعات أعلى من حمض الفوليك من النساء اللاتي يتمتعن بمؤشر كتلة الجسم في النطاق الصحي[2]).
بالإضافة إلى ذلك، تعتبر الأمراض النفسية أثناء الحمل عامل خطر مستقل لتشوهات خلقية، الاملاص ووفيات الولدان.[3] الاضطرابات النفسية في الفترة المحيطة بالولادة مرتبطة بمجموعة واسعة من مخاطر النتائج السلبية على الأطفال، والكثير منها يمكن أن يستمر حتى المراهقة المتأخرة.[4] تزيد الاضطرابات العاطفية واضطرابات القلق واضطرابات الأكل وغيرها من الاضطرابات النفسية من خطر ولادة الخديج.[5,6] لوحظ أن الولادة المبكرة مرتبطة أيضاً بزيادة خطر الإصابة بالاكتئاب واضطراب ثنائي القطب واضطرابات طيف الفصام في حياة البالغين اللاحقة.[7]
لا يمكن بوضوح تأكيد سلامة الأدوية النفسية خلال الحمل لأنه من الواضح أن التجارب القوية والمستقبلية غير أخلاقية والدراسات الرصدية طويلة المدى تعتبر تحدياً واضحاً للقيام بها. تعتمد قرارات الأفراد بشأن استخدام الأدوية النفسية أثناء الحمل على دراسة قاعدة البيانات والتي تحتوي العديد من القيود (على سبيل المثال الفشل في السيطرة على تأثيرات المرض، التدخين، السمنة، الأدوية الأخرى وغيرها من العوامل المشوشة، تزايد خطر الخطأ من النوع 2 نتيجة لاختبارات احصائية متعددة وحالات التعرض المرتكزة على بيانات الصيدلية)، بيانات مستقبلية محدودة من مراكز معلومات ابحاث المسخيات[1]، وتقارير حالات منشورة والتي من المعروف أنها متحيزة نحو التقارير الانتقائية للنتائج الضارة. في أسوء الأحوال قد لا تكون هناك معلومات بشرية على الإطلاق، ولكن فقط معلومات حيوانية من دراسات قبل سريرية مبكرة. مع الادوية الجديدة قد تتكرر التقارير المبكرة عن النتائج الضارة أو لا تتكرر ويجب إجراء "أفضل تخمين" للمخاطر والفوائد المرتبطة بسحب أو استمرار العلاج بالدواء.
حتى مع الأدوية المعروفة تكون المعلومات المتعلقة بالنتائج طويلة الأمد نادرة.

The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry, Fourteenth Edition. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes and Allan H. Young. © 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd.

ALGRAWANY

من المهم أيضاً ملاحظة أن الحمل لا يحمي من الأمراض النفسية وقد يزيد من المخاطر العامة إذا تم التوقف عن تناول الدواء. في أواخر الحمل وأوائل ما بعد الولادة هناك خطر متزايد للانتكاس، بغض النظر عن استخدام الدواء.

رؤية المريض للمخاطر والفوائد لها أهمية قصوى ويجب أن يكون على علم بالأدلة الحديثة التي يقدمها طبيبهم. يجب أن يكون الأطباء على علم بأهمية وصف الأدوية للنساء المصابات بأمراض عقلية شديدة. من الجدير بالذكر أن حالات الانتحار في الفترة المحيطة بالولادة مرتبطة بنقص العلاج الفعال، وتحديداً العلاج بالأدوية النفسية.[8]

يقدم هذا القسم ملخصاً موجزاً للقضايا والأدلة ذات الصلة حتى الآن. يلخص المربع 7.1 المبادئ العامة لوصف الأدوية أثناء الحمل.

المربع 7.1 المبادئ العامة لوصف الأدوية أثناء الحمل.

جميع النساء في سن الإنجاب

- ناقش دائماً احتمالية الحمل -نصف حالات الحمل غير مخطط لها.[9]
- تجنب استخدام الأدوية الممنوعة من الاستعمال أثناء الحمل للنساء اللواتي في سن الإنجاب (لاسيما valproate وcarbamazepine). إذا تم وصف هذه الأدوية، فيجب أن تكون النساء على دراية تامة بخصائصها المسخية حتى إذا لم تخطط للحمل. فكر في وصف حمض الفوليك. يجب أن يُحتفظ ب valproate للنساء بعد سن اليأس فقط ويجب أن يكون استخدامه لدى النساء الأصغر سناً هو العلاج كملجأ أخير.[10]

إذا تم تشخيص مرض نفسي حديث لدى المرأة الحامل

- حاول تجنب جميع الأدوية في الأشهر الثلاثة الأولى (عندما يتم تكوين الأعضاء الرئيسية) إلا إذا كانت الفوائد تفوق المخاطر، أي إذا لم تكن العلاجات غير الدوائية فعالة/ملائمة، وبعد ذلك استخدم دواء مثبت بأقل جرعة فعالة.

إذا كانت المرأة التي تأخذ الأدوية النفسية تخطط للحمل

- يجب النظر في التوقف عن العلاج إذا كانت المرأة بحالة جيدة وتحت خطر منخفض للنكس.
- من غير الحكمة التوقف عن العلاج للنساء المصابات بأمراض نفسية شديدة والمعرضات لخطر عالي من النكس، ولكن يجب النظر في التحويل إلى دواء منخفض المخاطر. ومع ذلك، انتبه إلى أن تبديل الأدوية قد يزيد من خطر الانتكاس وفكر في التغييرات في سياق التاريخ المرضي للمرأة والاستجابة السابقة للعلاج.

إذا اكتشفت امرأة تتناول دواء نفسي أنها حامل

- التوقف المفاجئ عن العلاج بعد الحمل بالنسبة للنساء المصابات بأمراض نفسية شديدة SMI مع خطر عالي للنكس هو أمر غير حكيم وقد يكون الانتكاس في النهاية أكثر ضرراً على الأم والطفل من العلاج الدوائي الفعال والمستمر.
- فكر في الاستمرار في تناول الدواء الحالي (الفعال) بدلاً من التبديل لتقليل خطر الانتكاس وبالتالي عدد الأدوية التي يتعرض لها الجنين.
- يجب ايقاف تناول valproate (إذا تم وصفه كمثبت مزاج).

إذا كانت المريضة مدخنة (التدخين أكثر شيوعاً عند النساء الحوامل المصابات بأمراض نفسية[11])

- ارتبط التدخين بأضخم نسبة من المخاطر الزائدة المرتبطة بنتائج الحمل السيئة.[12]
- شجع دائما التحويل إلى العلاج ببدائل النيكوتين-فالتدخين له نتائج سلبية عديدة، لكن العلاج ببدائل النيكوتين لا يفعل ذلك إن الإحالة إلى خدمات الإقلاع عن التدخين أمر الزامي من قبل المعهد الوطني للصحة وجودة الرعاية NICE، وبالتالي ينبغي تشجيع المشاركة ودعمها حيث أمكن ذلك.
- يمكن أن يؤدي التوقف عن التدخين إلى زيادة مستويات البلازما لبعض الأدوية، على سبيل المثال، clozapine.

في جميع النساء الحوامل

- تأكد من مشاركة الوالدين قدر الامكان في جميع القرارات.
  - استخدم أقل جرعة فعالة.
  - استخدم الدواء المعروف بالمخاطر الأقل على الأم والجنين.
- وصف أقل عدد ممكن من الأدوية سواء بشكل متزامن أو متوالي.
- كن مستعداً لتعديل الجرعات مع تقدم الحمل وتغيير طريقة التعامل مع الدواء. تكون الزيادات مطلوبة بشكل متكرر في الثلث الثالث من الحمل[14] عندما يزداد حجم الدم بحوالي 30 .%قد تكون مراقبة مستويات البلازما مفيدة، حيثما كان ذلك متاحاً. علماً أن نشاط أنزيم الكبد يتغير بشكل ملحوظ خلال فترة الحمل؛ يزداد نشاط CYP2D6 بنسبة 50% تقريباً بنهاية الحمل بينما ينخفض نشاط CYP1A2 بنسبة تصل إلى 70.% [15]
- النظر في الإحالة إلى الخدمات المتخصصة في الفترة المحيطة بالولادة.
- التأكد من إجراء فحص كافي للجنين.
- كن على علم بالمشاكل المحتملة المتعلقة بالأدوية الفردية حول وقت الولادة.
- إبلاغ فريق التوليد عن استخدام الأدوية النفسية والمضاعفات المحتملة.
- مراقبة الوليد لتحري اعراض الانسحاب بعد الولادة.
- توثيق جميع القرارات.

ما الذي يجب تضمينه في المناقشات مع النساء الحوامل[16]

المناقشات يجب أن تتضمن:

- قدرة المرأة على العلاج بالتداخلات غير الدوائية. هذا يجب أن تشمل الاستجابة السابقة للتداخلات غير الدوائية.
- التأثير المحتمل للاضطراب النفسي غير المعالج على الجنين أو الرضيع.
- مخاطر التوقف المفاجئ عن تناول الدواء.
- شدة النوبات السابقة والاستجابة للعلاج وتفضيل المرأة.
- خلفية خطر تشوهات الجنين بالنسبة للنساء الحوامل دون اضطرابات نفسية.
- زيادة خطر الضرر المرتبط بالعلاجات الدوائية أثناء الحمل والفترة ما بعد الولادة، بما في ذلك خطر الجرعة الزائدة (والاعتراف بعدم اليقين المحيط بالمخاطر).
- إمكانية أن يتم ايقاف الدواء ذو المخاطر المسخية المعروفة بعد تأكيد الحمل قد لا تزيل خطر التشوهات.
- الرضاعة الطبيعية.

حيث أمكن، يجب توفير مواد مكتوبة لشرح المخاطر (يفضل بالتفصيل). يجب مناقشة المخاطر المطلقة والنسبية. ويجب وصف المخاطر باستخدام ترددات طبيعية بدلاً من النسب المئوية (على سبيل المثال 1 من 10 بدلاً من 10%) والمقامات المشتركة (1 من 100 و25 من 100، بدلاً من 1 من 100 و1 من 4).

الذهان خلال الحمل وما بعد الولادة.

- الحمل لا يحمي من الانتكاس.
- الذهان أثناء الحمل ينبئ بذهان ما بعد الولادة.[17]
- تبلغ نسبة الإصابة بالذهان التالي للولادة 0.1_0.25 %بين عامة السكان (حوالي 1-2 حالة دخول إلى مستشفيات الأمراض النفسية لكل 1000 ولادة).
- النساء المصابات باضطراب ثنائي القطب لديهن خطر متزايد للإصابة بذهان ما بعد الولادة حوالي واحد من كل خمسة تعاني من انتكاسة ذهانية بعد الولادة.[18]

ALGRAWANY

- هناك خطر مرتفع للانتكاس لدى النساء اللواتي لديهن تاريخ عائلي أو تاريخ شخصي للإصابة بذهان ما بعد الولادة.[19]
- تؤثر الصحة النفسية للأم في الفترة المحيطة بالولادة على صحة الجنين ونتائج الولادة ونمو الطفل.

تشمل مخاطر عدم علاج الذهان ما يلي:

- الضرر للأم من خلال سوء الرعاية أو الحكم الذاتي، نقص الرعاية الولادية أو الأفعال الاندفاعية بما في ذلك الانتحار.
- الضرر على الجنين أو الوليد (يتراوح من الإهمال إلى قتل الرضيع).

من المعروف منذ فترة طويلة أن الاشخاص المصابين بالفصام هم أكثر عرضة للإصابة بشذوذات جسدية طفيفة من عامة السكان. قد تكون بعض هذه الشذوذات واضحة منذ الولادة بينما تكون الأخرى أكثر دقة وقد لا تكون واضحة حتى وقت لاحق في الحياة. ويعد هذا الخطر الخلفي تقييم لتأثيرات الأدوية المضادة للذهان (المرض النفسي بحد ذاته أثناء الحمل عامل خطر مستقل لتشوهات خلقية ووفيات ما بعد الولادة).

العلاج بمضادات الذهان

مضادات الذهان الجيل الأول

- يعتبر عموماً أنها تحمل خطر ضئيل للتشوهات المسخية[20,21] على الرغم أن البيانات أقل من مقنعة، كما هو متوقع.
- معظم البيانات الأولية نشأت من الدراسات التي شملت في المقام الأول النساء المصابات بفرط التقيؤ الحملي (حالة مرتبطة بزيادة خطر التشوهات الخلقية) اللواتي عولجن بجرعات منخفضة من phenothiazines إن الزيادة المعتدلة في الخطر المحدد في بعض هذه الدراسات إلى جانب عدم وجود مجموعة واضحة من التشوهات الخلقية، تشير إلى أن الحالة التي يتم علاجها قد تكون مسؤولة بدلاً من العلاج الدوائي.
- أظهرت دراسة مستقبلية شملت 284 امرأة تناولن مضاد ذهان من الجيل الأول (معظمها haloperidol، promethazine أوflupentixo) أثناء الحمل أن الولادة الباكرة والوزن المنخفض عند الولادة كانا أكثر شيوعاً مع مضادات الذهان الجيل الأول FGAs منها مع مضادات الذهان من الجيل الثاني SGAs (أو عدم التعرض لمضادات الذهان).[22] في المجموع، تعرض 20% من الولدان المعرضين لمضادات الذهان من الجيل الأول في الأسبوع الأخير من الحمل للنعاس المبكر والعصبية.
- في دراسة أمريكية كبيرة تضم أكثر من مليون امرأة، لم يرَ أي زيادة ذات معنى في حدوث التشوهات الكبيرة أو التشوهات القلبية لدى 733 امرأة وصف لهن FGA.[23]
- قد يكون هناك ارتباط بين haloperidol وعيوب الأطراف (بناءً على عدد قليل من الحالات)، ولكن إذا كانت حقيقية، فإن الخطر من المحتمل أن يكون ضئيل للغاية.
- تم الإبلاغ عن خلل الحركة الوليدي مع FGAs.[24]
- تم الإبلاغ عن اليرقان الوليدي مع phenothiazines.[20]

لا يزال من غير المؤكد ما إذا كانت FGAs خالية تماماً من المخاطر على الجنين أو على النمو لاحقاً.[20,21] مع ذلك، فإن هذا الشك المستمر والاستخدام الواسع لهذه الأدوية عبر عدة عقود يشير إلى أن أي خطر صغير -وهو افتراض تم إثباته في معظم الدراسات.[25]

مضادات الذهان الجيل الثاني.

- من غير المرجح أن تكون ماسخات رئيسية.
- دراسة استطلاعية شملت 561 امرأة تناولن أدوية (SGAمعظمها olanzapine، quetiapine، clozapine، risperidone أو aripiprazole) أثناء الحمل خلص إلى أن التعرض لSGA كان مرتبطاً بزيادة الوزن عند الولادة، وزيادة طفيفة في خطر عيوب الحاجز القلبي (ربما بسبب تحيز الفحص أو التعرض المشترك لمثبطات إعادة امتصاص السيرتونين الانتقائية) وكما هو الحال مع FGAs تأثيرات الانسحاب في 15% من الولدان.[20]
- ومع ذلك، في دراسة أمريكية كبيرة شملت أكثر من مليون امرأة، لم يتم رؤية أي زيادة ذات معنى في خطر حدوث التشوهات الكبيرة أو التشوهات القلبية لدى 9258 امرأة وصف لهن SGA. ولوحظ زيادة صغيرة في الخطر المطلق مع risperidone. يقترح المؤلفون أنه ينبغي تفسير هذا الاكتشاف الخاص بحذر وأن ينظر إليه على أنه إشارة أمان أولية تتطلب مزيداً من التحقيق.[23] في دراسة منفصلة شملت 214 امرأة تناولن SGA تم تقدير الخطر المطلق للتشوهات الكبرى بنسبة 1.4% مقارنة ب 1.1% في المجموعة المراقبة.[23]
- ذكرت دراسة أمريكية منفصلة قامت بتحليل البيانات من الدراسة الوطنية للوقاية من العيوب الولادية وجود ارتباط متزايد بين استخدام SGA في بداية الحمل وعيوب القلب المخروطي ورباعي فالوت وتضيق/رتق الشرج وانشقاق البطن الخلقي. وشملت الدراسة أكثر من 22000 حالة وأكثر من 11000 عنصر تحكم. كانت النساء المعرضات ل SGA أكثر عرضة للإبلاغ عن السمنة قبل الحمل، وتعاطي المخدرات غير المشروعة والتدخين وشرب الكحول واستخدام أدوية نفسية أخرى أثناء الحمل.[26]
- في دراسة سكانية شملت أكثر من مليون امرأة، تم الإبلاغ عن زيادة في خطر السكري الحملي والعمليات القيصرية وكبر في العمر الحملي وولادة خديج لدى النساء اللواتي وصف لهن SGA مقارنة مع عدم وجود مضادات ذهان ولقد تم الإبلاغ عن زيادة في خطر العملية القيصرية وكبر العمر الحملي أعلى مع SGAs مقارنة بFGA [27]. قد يكون المرض النفسي الأمومي عامل مهم في خطر حدوث السكري الحملي.[28,29] قد لا تكون aripiprazole مرتبطة بزيادة الخطر.[30]
- يوجد العديد من البيانات حول olanzapine، والتي ارتبطت بكل من انخفاض وزن الولادة وزيادة خطر دخول العناية المركزة،[31] ومحيط رأس كبير[32] وعملقة[33]; وفي آخرها تتلاءم مع الزيادة المبلغ عنها في خطر السكري خلال الحمل.[20,32,34,35] ويبدو أن olanzapine آمن نسبياً من حيث التشوهات الخلقية. إن الانتشار يتماشى مع المعايير السكانية في دراسة تم الإبلاغ عنها في 610 حمل مستقبلي.[36] ومع ذلك تم ربط olanzapine بمشاكل متنوعة بما فيها خلل تنسج الورك،[37] قيلة سحائية، التصاق الجفنين[38] وعيوب الأنبوب العصبي[20] (تأثير قد يكون مرتبط بالسمنة قبل الحمل بدلاً من التعرض للدواء[39]). الأهم من ذلك أنه لا يوجد تجمع من التشوهات الخلقية.
- يبدو أن استخدام clozapine لا يمثل أي خطر متزايد من التشوه، على الرغم من أن السكري الحملي والنوبات الوليدية أكثر احتمالاً للحدوث[34]. يوجد تقرير حالة وحيد عن جرعة زائدة من الأم أدت إلى وفاة الجنين[20] وهناك مخاوف نظرية حول خطر ندرة المحببات في الجنين/الوليد[20]. لا تشير بيانات التنظيم الدوائي إلى أن clozapine أقل أماناً في الحمل من مضادات الذهان الأخرى[40]. clozapine تم شملها الآن من قبل NICE ضمن الأدوية التي يمكن وصفها خلال الحمل. تم الإبلاغ عن درجات منخفضة من السلوك التكيفي عند الرضع المعرضين ل clozapine داخل الرحم مقارنة مع risperidone، quetia-pine أو olanzapine. تم الإبلاغ عن معدل أعلى من النوم والمسؤولية المضطربين عند الرضع المعرضين لclozapine في نفس الدراسة.[41]على توازن الأدلة المتاحة،

ALGRAWANY

يجب أن يستمر clozapine عادةً. مراقبة مستويات clozapine في البلازما قد تكون مفيدة[42] وخاصة إذا كانت هناك تغيرات في عادات التدخين.

- لم يلاحظ أي تشوهات خلقية عند الولادة أو شذوذات في التطور لدى طفل تعرض لحقن aripiprazole على المدى الطويل داخل الرحم.[43]
- نصح مصنعو cariprazine بعدم استخدامه أثناء الحمل بسبب زيادة خطر التشوهات الملاحظة في الدراسات الحيوانية.
- يزيد التعرض لمضادات الذهان أثناء الحمل من خطر الإصابة بالسكري الحملي.[44] تعتبر الأمراض النفسية للأم والعوامل المرتبطة بها أيضا عوامل مهمة.[29]
- لا يزال تأثير SAGs على التطور العصبي على المدى البعيد غير واضحة.[45] أظهرت دراسة صغيرة مستقبلية من نوع حالة-شاهد case-control أن الأطفال الذين تعرضوا لمضادات الذهان في الرحم كان لديهم تأخرت في التطور المعرفي والحركي والاجتماعي العاطفي في عمر 2-6 أشهر ولكن ليس في 12 شهر.[46] الأهمية السريرية لهذا الاستنتاج، إن وجدت، فهي غير واضحة.

بشكل عام، هذه البيانات لا تسمح بتقييم المخاطر النسبية المرتبطة بالعوامل المختلفة وبالتأكيد لا تؤكد بشكل قاطع الى سلامة أي دواء معين. اقترحت دراستان على الأقل إلى زيادة طفيفة في خطر التشوهات;[22,31] ومع ذلك، لم تجد دراسة حديثة بما في ذلك أكثر من مليون امرأة أي زيادة ذات معنى في ازدياد خطر التشوهات مع FGAs أو SGAs بعد تصحيح عوامل التشوه الرئيسية.[23] قد يكون استخدام مضاد الذهان خلال الحمل مرتبط بزيادة خطر السكري الحملي، العمليات القيصرية[31] والاملاص،[47] على الرغم من أن هذا قد يكون بسبب العوامل المشوهة. كما هو الحال مع الأدوية الأخرى، يجب أن تكون القرارات مستندة إلى أحدث المعلومات المتاحة مع تقييم فردي للمخاطر والفوائد المحتملة. إذا أمكن، يجب البحث عن نصائح متخصصة واستشارة مصادر المراجع الأساسية. تستعرض التوصيات للذهان خلال الحمل في المربع 7.2 .

المربع 7.2 توصيات_ الذهان في الحمل

- يجب توجيه المرضى الذين لديهم تاريخ من الذهان ويتم الحفاظ عليهم على الأدوية المضادة للذهان بمناقشة الحمل المخطط له في أقرب وقت ممكن.
- يجب دعم النساء لتقليل مخاطر التدخين وتعاطي الكحول وإساءة استخدام المخدرات خلال الحمل. يجب إحالة النساء إلى الخدمات المناسبة مثل عيادات الإقلاع عن التدخين وخدمات الإدمان.
- كن على دراية بأن فرط برولاكتين الدم الناجم عن الدواء قد يمنع الحمل. يجب التفكير في التحويل إلى دواء بديل في حالة حدوث فرط برولاكتين الدم ويتم التخطيط للحمل.
- إذا كانت المرأة الحامل مستقرة على مضادات الذهان ومن المحتمل أن تنكس بدون دواء، انصحها بالاستمرار بمضاد الذهان.[16] عموماً لا ينصح بتبديل الدواء بسبب خطر النكس. فكر في استخدام مضادات الذهان التي تعمل بشكل أفضل للمرأة بعد مناقشة الفوائد والمخاطر.[48] قد يقلل هذا من تعرض الجنين عن طريق تجنب الحاجة إلى جرعات أعلى إذا انتكست المرأة و/أو استخدام أدوية متعددة إذا حصل النكس.
- معظم البيانات حول سلامة الإنجاب متاحة ل quetiapine وolanzapine وrisperidone وhaloperidol، مع بيانات محدودة ل clozapine وaripiprazole وziprasidone. يمتاز quetiapine بمعدل منخفض نسبياً لعبور المشيمة.[48,49]
- يجب توجيه النساء الحوامل اللواتي يتناولن أدوية مضادة للذهان إلى نظام غذائي ومراقبة زيادة الوزن الزائدة.
- يجب مراقبة النساء اللواتي يتناولن مضادات ذهان أثناء الحمل للسكري الحملي. توصي NICE بتقديم اختبار تحمل الغلوكوز الفموي للنساء.
- توصي NICE بتجنب المدخر المحضر لدى امرأة تخطط للحمل، أو الحامل أو تفكر بالرضاعة الطبيعية، إلا إذا كانت تستجيب جيداً للمدخر ولديها تاريخ سابق من عدم الالتزام بالدواء الفموي.[16]

- قد تحدث أعراض إيقاف مضادات الذهان لدى الوليد (مثل البكاء، الهياج، زيادة الرضاعة). يعتقد أن هذا يعتبر تأثير فئوي.[50] عندما يتم أخذ مضاد الذهان أثناء الحمل، يوصى بأن تلد المرأة في وحدة لديها إمكانية الوصول إلى مرافق العناية المركزة للأطفال.[22] تستخدم بعض المراكز التغذية المختلطة(ثدي/زجاجة) لتقليل أعراض الانسحاب.

الاكتئاب أثناء الحمل وبعد الولادة.[51-53]

- ما يقارب 10% من النساء الحوامل يصبن أو يعانون من مرض الاكتئاب مسبقاً. حوالي ثلث حالات الاكتئاب بعد الولادة تبدأ قبل الولادة.
- تحدث زيادة كبيرة في النوبات النفسية الجديدة في الأشهر الثلاثة الأولى بعد الولادة. على الأقل 80% منها في اضطرابات المزاج وخاصة الاكتئاب الشديد.
- النساء اللواتي لديهن نوبات سابقة من مرض الاكتئاب (بعد الولادة) معرضات لخطر أكبر من نوبات إضافية خلال الحمل وبعد الولادة. الخطر أعلى لدى النساء المصابات بأمراض ثنائية القطب والمعرضة أيضًا لخطر الهوس أو النوبات العاطفية المختلطة.
- هناك بعض الأدلة على أن الاكتئاب يزيد من خطر الإجهاض العفوي، أو وجود وزن منخفض عند الولادة أو صغر العمر العملي للطفل أو ولادة خديج، على الرغم من أن التأثيرات صغيرة.[4,54,55] إن صحة الأم النفسية تؤثر على صحة الجنين ونتائج التوليد وتطور الطفل.

تتضمن مخاطر عدم علاج الاكتئاب.
- ضرر الأم من خلال الرعاية الذاتية الضعيفة، فقد الرعاية التوليدية أو ايذاء النفس.
- ضرر الجنين أو الوليد (تتراوح من الإهمال إلى قتل الرضيع).

العلاج مع مضادات الاكتئاب

معدلات الانتكاس أعلى في الأشخاص الذين لديهم تاريخ من الاكتئاب ويوقفون تناول الأدوية مقارنة بالأشخاص الذين يستمرون. وجدت إحدى الدراسات أن 68% من النساء اللواتي كن في حالة جيدة على العلاج بمضادات الاكتئاب وتوقفن أثناء الحمل قد انتكسن، مقارنة مع 26% الذين استمروا بمضادات الاكتئاب.[51] من المرجح أن يكون الخطر أعلى للنساء مع تاريخ من الاكتئاب الشديد أو المتكرر.[56]

بعض البيانات تشير إلى أن مضادات الاكتئاب قد تزيد من خطر الاجهاض العفوي (لكن عليك ملاحظة أن العوامل المشوهة لم تراعى)، ولادة خديج، انخفاض وزن الوليد، ضيق تنفس عند الوليد درجة APGAR منخفضة عند الولادة والإحالة إلى وحدة العناية الخاصة بالأطفال.[57] معظم الدراسات تكون مراقبة ولا تسيطر على اكتئاب الأم. في دراسة على مجموعة كبيرة بوجود أعراض الاكتئاب ولكن دون استخدام مضادات الاكتئاب[58] ارتبطت مع ولادة خديج وأطفال مع عمر حملي صغير. من المثير للاهتمام أن دراسة فنلندية وجدت أن استخدام مثبطات إعادة امتصاص السيرتونين الانتقائي SSRI مرتبط بانخفاض خطر ولادة خديج والولادة القيصرية مقارنة مع النساء غير المعرضات والمشخصات بمرض نفسي[59] واكتئاب الأم الغير معالج بحد ذاته مرتبط مع ازدياد خطر كل من انخفاض وزن الوليد وولادة خديج.[60] لم يظهر أن SSRI يزيد من خطر الإملاص أو وفيات الولدان.[61,62]

على الرغم من أنه من المؤكد وبشكل معقول أن مضادات الاكتئاب شائعة الاستخدام ليست ماسخة بشكل كبير،[63] ارتبطت بعض مضادات الاكتئاب بتشوهات خلقية نوعية،[64] والعديد منها نادرة. معظم هذه الارتباطات المحتملة تظل

ALGRAWANY

غير منسوخة[54]، من غير الممكن استبعاد الارباك عن طريق الأدلة[65]. توجد بيانات متناقضة حول مشكلة تأثير مدة استخدام مضادات الاكتئاب.[66,67]
التأثيرات على النمو المبكر والتطور العصبي درست بشكل سيء. البيانات المحدودة الموجودة، مطمئنة.[68-70] ذكرت إحدى الدراسات الصغيرة حركات عامة غير طبيعية عند الولدان المعرضين لـSSRIs في الرحم.[71] كما تم اقتراح زيادة طفيفة في خطر الإصابة بالتوحد الطفولي [72,73] ولكن لم يتم تأكيدها. العديد من الدراسات الكبيرة[74-76]والتحليل الفوقي الذي وجد أن التعرض المسبق كان مرتبط بشكل أكثر اتساقاً مع اضطرابات طيف التوحد من التعرض لفترة ثلاثة أشهر، مما يشير إلى الارباك من قبل الأدلة[77]. قد يرتبط SSRIs بخطر مرتفع لمتلازمة عدم التكيف الولادية السيئة أكثر من SNRIs . [78]
تم الإبلاغ عن زيادة في مستويات أعراض القلق عند الأطفال المعرضين.[79]
قد تكون النساء اللواتي يتناولن مضادات الاكتئاب أثناء الحمل عرضة لزيادة خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم ،[80,81] ومقدمة الارتعاج[82] ونزف ما بعد الولادة [83-85]وقد اقترح أن SSRIs قد تتسبب بذلك عن طريق تقليل انقباض الرحم المتواسط بالسيرتونين بالإضافة إلى التداخل مع الإرقاء.[86]
لم تؤكد دراسة صغيرة لاحقة هذه الارتباطات، ربما لان القوة الدافعة لذلك ضعيفة جداً.[87]
قد يزيد الاكتئاب بحد ذاته من خطر مقدمة الارتعاج.[88]
هناك أيضاً بعض الأدلة على أن الاستخدام الناجح لمضادات الاكتئاب يمكن أن يكون مفيداً للنتائج السلوكية لدى الطفل على سبيل المثال، وجدت دراسة دنماركية حول التعرض لمضادات الاكتئاب أن النتائج الضارة كانت أكثر احتمالاً لدى النساء المصابات بالاكتئاب ولا يأخذن مضادات الاكتئاب.[85]

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

- التعرض الجنيني لثلاثية الحلقة (عبر السرة والسائل الأمنيوسي) مرتفع.[89,90]
- تم استخدام TCAs على نطاق واسع طوال فترة الحمل دون ضرر واضح على الجنين.[63,91,92]
- لا يمكن استبعاد وجود ارتباط ضعيف بين clomipramine والعيوب القلبية الوعائية[93] وقد ذكرت البيانات الفنية الأوروبية SPC لـ anafranil: "حديثي الولادة الذين استخدمت أمهاتهم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة حتى موعد الولادة تطور لديهم ضيق تنفسي، نُوام، مغص، هَيوجية، انخفاض ضغط أو ارتفاعه، رعاش، تشنج خلال الساعات أو الأيام القليلة الأولى وقد أظهرت الدراسة في الحيوانات سمية الإنجاب. لا يوصى باستخدام anafranil خلال فترة الحمل ولدى النساء في سن الإنجاب وغير المستخدمات لوسائل منع الحمل" كما تم الإبلاغ عن حالة واحدة من إطالة QT في الإناث الرضع وتفاوت الذرى بعد استخدام الأم لـ[94] clomipramine وحالة واحدة من متلازمة تيموثي1، وهي اضطراب يتسم بإطالة شديدة في فترة QT للمواليد الذين اتخذت أمهاتهم amitriptyline في بداية الحمل.[95]
- بعض السلطات توصي باستخدام nortriptyline وdesipramine(غير متوفر في المملكة المتحدة) إذا كانت هناك حاجة لاستخدام المضادات الاكتئابية ثلاثية الحلقة، لأن هذه الأدوية أقل من مضادة للكولين وخافضة للضغط من amitriptyline وimipramine(على التوالي، جزيئات ثلاثي الأمين الوالدي).
- استخدام TCA أثناء الحمل يزيد من خطر ولادة خديج.[91,92.96]
- استخدام TCA في الثلث الثالث من الحمل معروف جيداً بإنتاج آثار الانسحاب الرضيعية، هِياج، هَيوجية، نوبات، ضائقة تنفسية واضطرابات غدية وأيضية.[91] وهي عادة خفيفة ومحددة لذاتها.
- لا يُعرف سوى القليل عن التأثيرات التنموية للتعرض السابق للولادة لثلاثية الحلقة، بالرغم من أن دراسة صغيرة اكتشفت عدم وجود عواقب سلبية.[97] تشير البيانات المحدودة إلى أن التعرض في الرحم لثلاثية الحلقة ليس له تأثيرات ضارة على التطور اللاحق.[97,98]

مثبطات إعادة امتصاص السيرتونين الانتقائية

- يبدو أن sertraline يؤدي إلى تعرض أقل للمشيمة.[99]
- يبدو أن SSRIs ليست ماسخة كبيرة،[63,67,91,100] مع معظم بيانات تدعم سلامة fluoxetine[97,101-104] لوحظ أن إحدى الدراسات كشفت زيادة طفيفة في معدل التشوهات مع SSRIs .[105,106] وقد أفادت الدراسات القاعدية ودراسة case-control بوجود ارتباط بين SSRIs وانعدام الدماغ، تعظم الدروز الباكر، قيلة سرية، حَنَف القدم، وزيادة طول الحبل السري[107] لدى حديثي الولادة[108-110] أبلغت دراسة سكانية تهدف إلى دراسة خطر العيوب الولادية النوعية مع مضادات الاكتئاب خصوصاً عن خطر مرتفع ل SSRIs نوعي وعيوب غير قلبية،[111]
  مع ذلك، هذه الدراسة لم تمثل جزئياً الحالة الأساسية فقط.
- تم ربط paroxetine بشكل خاص بتشوهات القلب[112-114] خاصة بعد تعرضه في الثلث الأول من الحمل إلى جرعة عالية (>25ملغ/اليوم).[115] مع ذلك، فشلت بعض الدراسات في تكرار هذا الاكتشاف بالنسبة ل paroxetine،[91,116] وقد تورطت SSRIs أخرى[117-119]. تم الإبلاغ عن خطر أعلى لبعض عيوب القلب الولادية المرتبطة مع paroxetine وfluoxetine مقارنة ب SSRIs الأخرى.[120] دراسات أخرى وجدت أنه لا يوجد ارتباط بين أي SSRI وازدياد في خطر عيوب الحاجز القلبي[109,121,122] وعيوب القلب الأخرى[111,123-126] لوحظ أن إحدى الدراسات القاعدية أفادت بأن اضطرابات الكحول الجنينية أكثر شيوعاً ب 10 مرات عند المعرضين ل SSRIs داخل الرحم من التحكم،[127] وأن استخدام الكحول أثناء الحمل (يمكن استخدامه كعلاج ذاتي للاكتئاب) مرتبط بزيادة خطر العيوب القلبية لدى الجنين.[93]
- ارتبطت SSRIs أيضاً مع انخفاض العمر الحملي[128] (عادةً بضع أيام وهذا ما يثير الشكوك حول الأهمية السريرية[129])، إجهاض عفوي[130]، ارتفاع الضغط الحملي ومقدمات الارتعاج،[131] انخفاض وزن الولادة (متوسط 175 غ[101,102,132]) ونمو جنيني دون الأمثال.[133] من المحتمل أن ترتبط هذه التأثيرات في المقام الأول باكتئاب الأم بدلاً من المعالجة المضادة للاكتئاب خصوصاً[129]. كلما زادت مدة التعرض داخل الرحم، زادت فرصة انخفاض وزن الولادة وضيق التنفس.[66] تشاهد ثلاث مجموعات من الأعراض في الولدان المعرضين لمضادات الاكتئاب في أواخر الحمل؛ وتلك المرتبطة بسمية السيرتونين وتلك المرتبطة بأعراض ايقاف مضادات الاكتئاب وتلك المتعلقة بالولادة المبكرة.[134] وقد ترتبط متلازمة التوقف عند الولدان مع الابتسار.[135] ارتبط التعرض ل sertraline في الثلث الثالث من الحمل مع تقليل درجات APGAR المبكرة.[101] استخدام paroxetine في الثلث الثالث قد يؤدي إلى مضاعفات حديثي الولادة يرجح أنها متعلقة بالانسحاب المفاجئ.[136,137] SSRIS الأخرى لها تأثيرات مشابهة وربما أقل خطورة.[137,138] تم الإبلاغ عن عدم استقرار حرارة الجسم، تغذية سيئة، ضيق تنفس، اضطرابات نظم القلب، نُوام، شذوذات انسجام العضلات، العصبية، الحركات التشنجية والنوبات.[93] كما تم الإبلاغ عن حالة لمتلازمة QT الطويلة بعد التعرض ل paroxetine داخل الرحم.[139]
- البيانات المتعلقة بنتائج التطور العصبي لتعرض الجنين لSSRIs أقل من حاسم[97,98,140-143] قد يكون الاكتئاب بحد ذاته له تأثيرات ضارة أكثر وضوحاً على التطور.[97] ارتبط استخدام الأمهات لSSRIs مع اضطرابات طيف التوحد [144-146]. مع ذلك، فقد فشلت الدراسات الكبيرة إما في إثبات هذا الارتباط بعد حساب أمراض الأم [74-76] أو وجدت أنه لم يعد مهماً بعد ذلك.[147,148] مؤلفو دراسة أبلغت عن زيادة طفيفة في مخاطر اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة في الأطفال الذين

ALGRAWANY

استخدم آباؤهم SSRIs قبل أن يقترح الحمل أن هذا قد يكون سبب الأعراض الأساسية المتعلقة باستخدام SSRIs.[149]

- تم الإبلاغ عن ضعف تطور حركي ومعرفي عام[150] ومشاكل بالكلام واللغة [151-153] والسلوك[154,155] والتحكم الحركي الدقيق[156] ولكنه ليس واضحاً ما إذا كانت بسبب العوامل المربكة أم لا.
- التعرض لمثبطات إعادة امتصاص السيرتونين الانتقائية أو مثبطات إعادة امتصاص السيرتونين والنورابنفرين أثناء الحمل مرتبط مع ازدياد خطر ارتفاع الضغط الرئوي المستمر لحديثي الولادة. الخطر مع sertraline قد يكون أقل من SSRIs الأخرى.[157] الخطر المطلق صغير وأكثر اعتدالاً من التخمين المسبق[158] وقد يكون موجود فقط في حالات التعرض في نهاية الحمل.[159]
- تم الإبلاغ عن الارتباط بين SSRIs وزيادة خطر النزف بعد الولادة.[84,160] مع ذلك، تبين أن SSRIs لا تزيد بشكل خطير من النزف الدموي بعد الولادة[161]. يجب على أطباء التوليد والقابلات أن يكونوا على دراية بهذه الزيادة المحتملة في المخاطر ومراقبة فقدان الدم بعد الولادة.

مضادات الاكتئاب الأخرى

- من غير المرجح أن تكون duloxetine ماسخة كبيرة. وجدت دراسة مجموعة كبيرة باستخدام درجات الميل وبعض التحليلات الحساسة أن استخدامه في الحمل قد يرتبط بزيادة طفيفة في خطر نزف بعد الولادة.[162] لم يتم تحديد أي مخاطر محددة مع duloxetine في دراسة مستقبلية تابعت 233 امرأة خلال الحمل والولادة.[163] ومع ذلك، تم الإبلاغ عن حالة من متلازمة الانسحاب المشتبه بها والتي تتطلب الدخول إلى المشفى.[164]
- تشير البيانات الأكثر ندرة إلى غياب المسخيات المحتملة مع moclobe-mide[165] وreboxetine[166]ارتبط venlafaxine مع عيوب قلبية، انعدام الدماغ، الحنك المشقوق[167] والانسحاب الوليدي ومتلازمة ضعف التلاؤم الوليدي[102]وPHH. [162]ومع ذلك، تشير البيانات الأحدث إلى أن استخدامه في الثلث الأول من الحمل قد لا يكون مرتبط مع ازدياد خطر التشوهات الخلقية الكبيرة[168]. وكان التعرض في الثلث الثاني من الحمل ل venlafaxine مرتبط مع ولادة أطفال صغار بالنسبة للعمر الحملي.[169] لم تجد دراسة مراقبة ل 281 حمل تعرضوا ل venlafaxine دليل حاسم على أن venlafaxine يزيد من خطر الحمل أو نتائج الجنين الضارة.[170] أبلغت دراسة سكانية تهدف إلى اختبار خطر عيوب ولادية محددة مع مضادات الاكتئاب خصوصاً عن ارتباط استخدام venlafaxine بخطر أعلى. ومع ذلك، لم تأخذ الدراسة الحالة الاساسية بالاعتبار بشكل كامل[111]. تدعم بيانات قليلة سلامة trazodone، bupropion(amfebutamone) وmirtazapine.[102,171,172] تشير البيانات إلى أن كل من bupropion وmirtazapine ليسا مرتبطان بالتشوهات ولكن ربما مرتبطان بزيادة معدل الإجهاض العفوي، مثل SSRIs[173-175] التعرض في الثلث الأول من الحمل ل bupropion مرتبط بزيادة طفيفة في خطر عيوب الحاجز البطيني.[176] قد يرتبط التعرض داخل الرحم ل bupropion مع ازدياد خطر ADHD لدى الأطفال الصغار.[177,178]
- يجب تجنب MAOIs أثناء الحمل بسبب الاشتباه في زيادة خطر التشوهات الخلقية وبسبب خطر نوبات فرط ضغط الدم.[179]
- لا يوجد دليل يشير إلى أن العلاج بالصدمات الكهربائية ECT يسبب ضرراً على كل من الأم والجنين خلال الحمل[180] على الرغم من أن التخدير العام بالتأكيد لا يخلو من المخاطر.

توصي NICE بالعلاج بالصدمة الكهربائيةECT للنساء الحوامل المصابات باكتئاب شديد، الحالات العاطفية المختلطة الشديدة أو الهوس، أو الجامود، والتي صحتها الجسدية وصحة الجنين معرضة لخطر جدّي. يلخص المربع 7.3 توصيات لعلاج الاكتئاب أثناء الحمل.

المربع 7.3 التوصيات-الاكتئاب أثناء الحمل

- المرضى الذين يتلقون بالفعل مضادات الاكتئاب ويكونون عرضة لخطر عالي من النكس يجب أن يحافظوا على نفس مضاد الاكتئاب أثناء وبعد الحمل.
- يجب علاج الذين يعانون من مرض الاكتئاب متوسط إلى شديد خلال الحمل بالأدوية المضادة للاكتئاب.
- يجب الأخذ بعين الاعتبار استجابة المريضة السابقة للعلاج عند بدء تناول مضاد الاكتئاب أثناء الحمل أو لدى امرأة تفكر في الحمل. ينبغي النظر في استخدام مضاد الاكتئاب الذي ثبت فعاليته سابقاً. بالنسبة للمرضى غير المعالجين سابقاً، يمكن النظر في استخدام sertraline.
- مسح لاستخدام الكحول وكن متيقظ لتطور فرط ضغط الدم ومقدمات الارتعاج. النساء اللواتي يأخذن SSRIs قد يكن معرضات لازدياد خطر نزيف ما بعد الولادة.
- عند أخذها في أواخر الحمل، قد تزيد SSRIs خطر فرط الضغط الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة. قد يكون الخطر المطلق منخفض للغاية.
- قد يتعرض الوليد لأعراض التوقف، والتي عادةً تكون خفيفة، مثل الهياج والتهيجية، أو نادراً الضيق التنفسي والاختلاج (مع SSRIs). يفترض أن يكون الخطر عالياً بشكل خاص مع الأدوية ذات نصف العمر القصير مثل paroxetine وvenlafaxine. قد يساعد الاستمرار في الرضاعة ومن ثم الفطام عن طريق التحويل إلى التغذية المختلطة(ثدي/زجاجة) في تقليل شدة التفاعلات.

مرض ثنائي القطب أثناء الحمل وما بعد الولادة.

- خطر الانتكاس أثناء الحمل عالي إذا تم ايقاف أدوية مثبتات المزاج؛ فقد وجدت دراسة وحيدة أن النساء اللواتي يعانين من ثنائي القطب وكانت حالتهن مستقرة عند الحمل وأوقفن تناول مثبتات المزاج كن أكثر عرضة للانتكاس بمرتين وقضت وقتا أطول بخمس مرات في حالة انتكاستهن مقارنة بالنساء اللواتي واصلن في تناول مثبتات المزاج.[181] ومع ذلك، وجد آخرون أن شدة المرض بدلاً من تغييرات الدواء خلال الحمل تنبئ بالانتكاس الحملي.[182]
- يزيد خطر الانتكاس بعد الولادة بشكل كبير.
- تؤثر الصحة النفسية للأم على رفاهية الجنين، نتيجة الولادة وتطور الطفل.
- النساء المصابات بمرض ثنائي القطب أكثر عرضة بنسبة 50% من التحكم بالولادة المحرضة أو الولادة القيصرية، ولادة خديج والوليد صغير العمر الحملي؛ من المحتمل أيضًا أن يكون الوليد لديه انخفاض سكر الدم وصغر الرأس.[6] هذه الارتباطات تنطبق على كل من النساء المعالجات وغير المعالجات.
- لا يبدو أن المرض ثنائي القطب في حد ذاته يزيد بشكل كبير من معدل التشوهات، وأي ارتباط كهذا يكون مع الأدوية المثبتة للمزاج.[6]

تشمل مخاطر عدم تثبيت الحالة المزاجية:

- ضرر للأم من خلال الرعاية الذاتية السيئة، فقد الرعاية النسائية أو ايذاء النفس
- الضرر للجنين أو الوليد (تتراوح من الإهمال إلى قتل الرضيع).

ALGRAWANY

العلاج مع مثبتات المزاج

- يُوازن lithium تماماً عبر المشيمة.[183]
- ارتبط التعرض إلى lithium أثناء الحمل مع ازدياد خطر الشذوذات الخلقية.[184] يكون الخطر أعلى في الثلث الأول من الحمل[185] وقد يكون أعلى في الجرعات الأكبر.[184] على الرغم من أن الخطر الكلي للتشوهات الكبيرة عند الرضع المعرضين داخل الرحم ربما تم المبالغة في تقديره في الماضي، يجب تجنب استخدام lithium في الحمل إن أمكن. ومع ذلك، إذا كان lithium أفضل دواء للمرأة والدواء الأكثر احتمالاً لإبقائها بحالة جيدة، يجب توجيه المرأة إلى الخطر المتزايد ودعمها للبقاء على lithium.
- إذا تم التخطيط للتوقف فالخيار المفضل هو التوقف البطيء قبل الحمل[34,186] لأن التوقف المفاجئ يشتبه في جعل خطر النكس أسوء. قد يكون معدل النكس بعد الولادة أعلى ب 70% في النساء اللواتي أوقفن lithium قبل الحمل.[187] إذا كان التوقف غير ناجح أثناء الحمل يجب إعادة البدء والاستمرار.
- استخدام lithium أثناء الحمل مرتبط بشكل معروف جيداً مع التشوهات القلبية مثل شذوذ إيبشتاين. ومع ذلك، تشير البيانات إلى أن حجم التأثير أقل بكثير مما كان يقدر سابقاً.[188,189] علاوةً على ذلك، وجدت دراسة رصدية كبيرة على 5.6 مليون ولادة ارتباط بين مشاكل صحة الأم النفسية بشكل عام بدلاً من الليثيوم بشكل خاص.[190]
- الفترة التي يكون فيها الجنين على أقصى تعرض للخطر هي 2-6 أسابيع بعد الحمل،[191] قبل أن تعلم العديد من النساء أنهن حوامل. قد يزداد أيضاً خطر عيوب الحاجز الأذيني والبطيني.[31]
- إذا تم الاستمرار بـlithium أثناء الحمل، يجب إجراء موجات فوق صوتية عالية الشدة وتخطيط صدى القلب بالتعاون مع خدمات الطب الجنيني التوليدي.
- في الثلث الثالث، استخدام lithium قد يسبب مشكلة بسبب تغيير الحرائك الدوائية: يتطلب زيادة في جرعة lithium للحفاظ على مستويات lithium خلال الحمل مع زيادة إجمالي مياه الجسم، ولكن تعود الاحتياجات بشكل مفاجئ إلى مستويات ما قبل الحمل فور الولادة.[192] توصي NICE بضبط مستويات lithium في البلازما للحفاظ على مستوى بلازمي ضمن النطاق العلاجي للمرأة ويجب أن يتوقف استخدام lithium أثناء الولادة الفعالة ويتم فحص مستوى lithium بعد 12 ساعة من آخر جرعة.[16,193] يجب على النساء اللواتي يتناولن lithium الولادة في المشفى حيث يمكن المراقبة والمحافظة على توازن السوائل.
- أظهرت دراسة جماعية كبيرة أن lithium لم يكن مرتبطًا بمضاعفات متواسطة بالمشيمة أو ولادة خديج.[194]
- قد يزيد استخدام lithium من خطر إعادة الإدخال الوليدي في غضون 4 أسابيع بعد الولادة.[185]
- يمكن أن يحدث دُراق وليدي، نقص التوتر، نُوام، واضطرابات نظم القلب.
- تأتي معظم البيانات المتعلقة ب carbamazepine وvalproate وlamotrigine من الدراسات في مجال الصرع، وهي حالة مرتبطة بزيادة التشوهات الوليدية. قد لا تكون هذه البيانات ذات صلة دقيقة لاستخدامها في الأمراض النفسية.
- يحتوي كل من carbamazepine وvalproate ارتباط سببي واضح بزيادة خطر مجموعة متنوعة من الشذوذات الجنينة، خصوصاً عيوب الأنبوب العصبي تتضمن الشوك المشقوق.[195] يجب تجنب كلا الدوائين إن أمكن، ووصف مضادات ذهان بدلاً منها. يمنح valproate خطر أعلى (حوالي 10% من التشوهات الكبيرة) من carbamazepin[196-198] ويجب ألا يتم استخدامها لدى النساء في سن الإنجاب باستثناء

عندما تفشل جميع العلاجات الأخرى. على الرغم من أن 1 من بين 20 امرأة في سن الإنجاب الذين يتواصلون على المدى الطويل مع خدمات الصحة النفسية يتم وصف لهن أدوية مثبتة للمزاج، إلا أن الوعي بالتأثيرات المسخية المحتملة لهذه الأدوية بين أطباء الأمراض النفسية يكون منخفض.[195]

- لا يوجد أي دليل على أن حمض الفوليك يحمي من عيوب الأنبوب العصبي الناجم عن مضادات الاختلاج إذا تم إعطاؤها أثناء الحمل،[199] ولكن قد يفعل ذلك إذا تم إعطاؤها قبل الحمل (يتم تشكيل الأنبوب العصبي أساساً بحلول الأسبوع 8 من الحمل[200] قبل أن تدرك العديد من النساء أنهن حوامل). مع ذلك، قد تكون مكملات حمض الفوليك مفيدة بالنسبة للتطور العصبي المبكر وينبغي دائماً إعطاؤه.[199]
- كما ارتبط العلاج الوحيد ب valproate بزيادة نسبية في مخاطر عيوب الحاجز الأذيني، الحنك المشقوق، مبال تحتاني، عَنَش، وتعظم الدروز الباكر، بالرغم من أن المخاطر المطلقة منخفضة.[201] كما يرتبط valproate بانخفاض محيط الرأس لدى الوليد.[202]
- يبدو أن هناك ارتباط سببي واضح بين استخدام valproate ومشاكل التطور العصبي والحركي لدى الأطفال المعرضين. أظهرت مراجعة للدراسات التي أجرتها وكالة الأدوية الأوروبية أن ما يصل إلى 40% من أطفال ما قبل المدرسة المعرضين لvalproate في الرحم تعرضوا لأشكال مختلفة من التأخر التنموي، بما في ذلك تأخر المشي والحديث، ومشاكل الذاكرة، صعوبة في الكلام واللغة وقدرة فكرية منخفضة. وقد أظهرت أسوء نتائج في وظيفة اللغة، الانتباه، الذاكرة والوظيفة التنفيذية والسلوك التلاؤمي مقارنة مع التعرض لcarbamazepine وlamotrigine. كما تم الابلاغ عن معدلات ذكاء منخفضة وزيادة معدل تشخيص اضطراب طيف التوحد.[203,204] يبدو أن المُعالَجَة، الذاكرة العملية والعجز التعليمي مرتبطين بالجرعة.[205] ارتبط انخفاض الانجاز المدرسي مع استخدام valproate مقارنة مع الاطفال غير المعرضين لمضادات الاختلاج والأطفال المعرضين لlamotrigine.[206]
- قد يزيد valproate من خطر مقدمات الارتعاج.[207]
- حيث يعتبر الاستمرار في استخدام carbamazepine ضرورياً، يوصى بشدة بالعلاج الوحيد بجرعة منخفضة (لكن فعالة)، حيث أن التأثير الماسخ على الأرجح مرتبط بالجرعة.[208,209] قد يتطلب استخدام carbamazepine في الثلث الثالث من الحمل تناول فيتامين ك من قبل الأم.
- هناك دلائل متزايدة على أن lamotrigine أكثر أمانًا في الحمل من carbamazepine أو valproate من خلال مجموعة من النتائج.[199,203,210-212] يبدو أن خطر التشوهات الكبيرة يندرج في النطاق المذكور للأطفال غير المعرضين لمضادات الاختلاج.[213] يبدو أن تصفية lamotrigine تزداد بشكل ملحوظ خلال الحمل[214,215]ثم تنخفض بعد الولادة[216] لذا تعتبر الفحوصات المتكررة لمستويات lamotrigine ضرورية.
- تم الإبلاغ عن مشاكل في السلوك من قبل آباء الأطفال المعرضين لlamotrigine في الحمل.[217] قد يرتبط lamotrigine بزيادة خطر طيف التوحد.[218]
- تم الإبلاغ عن أقل درجات APGAR عند الولادة مع carbamazepine وvalproate وtopiramate. إذا كان هناك ارتباط فالخطر المطلق منخفض.[219]
- تم الإبلاغ عن تشوهات كبيرة، بشكل خاص فلوح فموية وجهية مع topira-mate.[220] قد تكون مخاطر تشوهات الفلوح الفموية أعلى لدى النساء اللواتي يعانين من الصرع ويستخدمن جرعات أعلى.[221]
- أظهرت دراسة جديدة على مجموعة من الأفراد أن مثبتات المزاج من مضادات الاختلاج ليس لها علاقة بمضاعفات المشيمة أو ولادة خديج.[205]

توصيات لعلاج اضطرب ثنائي القطب في الحمل موضحة في المربع 7.4

ALGRAWANY

مربع 7.4 توصيات-اضطراب ثنائي القطب في الحمل

- بالنسبة للنساء اللواتي كن يعانين من فترة طويلة دون انتكاس، يجب النظر في إمكانية التحويل إلى دواء أكثر أمانًا (مضاد ذهان) أو سحب العلاج بشكل كامل قبل الحمل على الأقل في الثلث الاول من الحمل.
- يكون خطر النكس قبل وبعد الولادة مرتفع جداً إذا تم إيقاف الدواء بشكل مفاجئ.
- لا يمكن تحديد أي من مثبتات المزاج أنها آمنة بشكل واضح. توصي NICE باستخدام مضادات الذهان التي تمتلك تأثيرات مثبتة للمزاج كبديل مفضل للاستمرار في استخدام مثبت المزاج.
- يجب نصح النساء المصابات بمرض شديد أو من المعروف أنهن ينكسن بسرعة بعد ايقاف مثبتات المزاج بالاستمرار في تناول الدواء بعد مناقشة المخاطر.
- توصي NICE بأنه إذا كان lithium ضروريًا لدى امرأة تخطط للحمل، فيجب أن يتم إبلاغ المرأة بخطر تشوهات قلب الجنين عندما يتم أخذ lithium في الثلث الأول من الحمل وخطر سمية الطفل إذا استمرت ب lithium أثناء الرضاعة الطبيعية. يجب مراقبة مستويات البلازما ل lithium بشكل متكرر طوال فترة الحمل وفترة بعد الولادة ويجب إيقاف lithium أثناء الولادة الفعالة. ينبغي للنساء اللواتي وصف لهن lithium إجراء المراقبة اللازمة للجنين بالتعاون مع خدمات الطب الجنيني لاستبعاد شذوذ إيبشتاين.
- تنصح NICE بعدم استخدام valproate أثناء الحمل. ينبغي التوقف عن valproate قبل حدوث الحمل. ينبغي توجيه نصائح للنساء اللواتي يتناولن valproate ويخططن للحمل بالتوقف تدريجياً عن الدواء بسبب ارتفاع خطر تشوهات الجنين ونتائج التطور العصبي الوخيمة بعد أي تعرض في الحمل. إذا كان valproate هو الدواء الوحيد الذي يعمل لدى امرأة معينة، وينظر إلى ذلك على أنه الخيار الوحيد لها أثناء الحمل، فيجب على المرأة أن تكون على علم بالمخاطر وأن توقع نموذج موافقة يؤمد فهمها لمخاطر التشوهات والتأخيرات في التطور.
- توصي NICE بمناقشة إمكانية ايقاف carbamazepine إذا كانت المرأة تخطط للحمل أو أصبحت حامل. إذا تم استخدام carbamazepine ، يجب إعطاء فيتامين ك وقائي للأم والوليد بعد الولادة.
- توصي NICE بفحص مستويات lamotrigine بشكل متكرر إذا كانت المرأة تتناول lamotrigine خلال الحمل وفترة ما بعد الولادة لأنها تختلف بشكل كبير في هذه الأوقات.
- في الهوس الحاد أثناء الحمل، استخدم مضادات الذهان وفي حال عدم فعاليتها، فكر بالعلاج بالصدمة الكهربائية.
- في اكتئاب ثنائي القطب أثناء الحمل استخدم العلاج السلوكي المعرفي CBT للاكتئاب المتوسط وSSRI للاكتئاب الشديد lamotrigine خيار أيضًا.

المهدئات

ترى اضطرابات القلق والأرق بشكل شائع أثناء الحمل.[222] المعالجات المفضلة هي العلاج السلوكي المعرفي CBT وتدابير تصحيح النوم، على التوالي.

- تم ربط التعرض ل benzodiazepinesفي الثلث الأول من الحمل بزيادة خطر فلوح الفم لدى حديثي الولادة،[223] على الرغم من أن الدراسات اللاحقة فشلت في تأكيد هذا الارتباط[224-226] استنتج تحليل ميتا حديث بأن التعرض في الثلث الأول غير مرتبط بزيادة خطر التشوهات الكبرى.[227] ومع ذلك، قد يكون استخدام benzo-diazepine أثناء الحمل علامة على خطر التشوهات القلبية والكُلية.[228]
- تم ربط benzodiazepines مع تضيق البواب ورتق السبيل الهضمي.[224] دراسة جماهيرية سويدية كبيرة (عدد النساء=1.406 امرأة) تتناول benzodiazepine

أثناء الحمل) لم تؤكد هذه الارتباطات، ولا تقترح أخرى[225]. لوحظ أنه لم تتوفر بيانات عن الإنهاء الاختياري.

- استخدام benzodiazepine خلال الحمل ارتبط مع الولادات القيصرية، الإجهاض العفوي، قبول في وحدة العناية المركزة للوليد، دعم تنفسي للوليد، انخفاض وزن الولادة، ولادة خديج بمحيط رأس صغير وأطفال صغيرين العمر الحملي[224,229-233].
- ارتبط استخدامه في الثلث الثالث من الحمل بشكل شائع مع صعوبات الوليد (متلازمة الطفل الرخو).[234]
- تم استخدام promethazine في حالات فرط التقيؤ الحملي ولا يبدو أنه ماسخ على الرغم من أن البيانات محدودة.
- البيانات على الأدوية Z محدودة. مع ذلك، تشير البيانات المتوفرة إلى أن الأدوية Z لا ترتبط بزيادة خطر التشوهات الخلقية.[235]
- قد يرتبط zolpidem بزيادة خطر ولادة الخدج، انخفاض وزن الولادة، وزيادة احتمالية العمليات القيصرية.[236]

التهدئة السريعة

تقريباً لا توجد معلومات منشورة حول استخدام التهدئة السريعة لدى النساء الحوامل. من غير المرجح أن يكون الاستخدام الحاد ل benzodiazepines سريعة المفعول مثل lorazepam ومضادات الهيستامين المهدئة promethazine ضاراً. من المحتمل، أن يكون استخدام أي من الدوائين مشكلة مباشرة قبل الولادة. توصي NICE أيضاً باستخدام مضادات الذهان ولكن دون تحديد دواء معين.[16] ينصح بشدة مشاركة طبيب التخدير إذا كانت هناك حاجة إلى التهدئة السريعة أثناء المخاض. لوحظ أن مضادات الذهان لا يوصى بها عموماً كعلاج بالخط الأول لإدارة الاضطرابات السلوكية الحادة (انظر القسم الخاص بالاضطرابات السلوكية الحادة). عندما يتم إعطاء الأدوية المهدئة أثناء المخاض يجب أن يكونا اخصائيا التخدير وحديثي الولادة حاضرين لإنعاش الطفل في حالات الاكتئاب التنفسي.

اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط ADHD

تشير البيانات المحدودة إلى أن methylphenidate ليست ماسخة كبيرة.[237] وقد تم الإبلاغ عن زيادة طفيفة في خطر التشوهات القلبية. لم يتم الإبلاغ عم مخاطر مع amphetamines.[238] قد يرتبط modafinil مع زيادة خطر التشوهات الخلقية (تتضمن عيوب القلب الخلقية، مبال تحتاني، فلوح فموية وجهية) [239,240]. يجب عدم بدء استخدام modafinil أثناء الحمل.[239] يجب على النساء في سن الإنجاب أن يدركن خطورة تناول modafinil خلال فترة الحمل وينبغي توجيههن لاستخدام وسائل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج بـmodafinil ولمدة 2 شهر بعد التوقف عن العلاج.[239]

يحدد الجدول 7.1 التوصيات للعلاج بالمؤثرات النفسية في الحمل.

ALGRAWANY

الجدول ٧.١ توصيات*-الأدوية النفسية في الحمل
التقليل من عدد الأدوية التي يتعرض لها الجنين

المؤثر النفسي	التوصيات
مضادات الاكتئاب	من الأفضل الحفاظ على النساء المعرضات لخطر الانتكاس على نفس مضادات الاكتئاب أثناء الحمل وبعده. عند البدء بتناول مضاد الاكتئاب لدى المرأة تخطط للحمل، يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار. sertraline هو الخيار.
مضاد الذهان	لا يوجد دليل واضح على أن مضادات الذهان هي ماسخة كبيرة. فكر في استخدام/استمرار في تناول الدواء الذي استجابت له الأم مسبقاً بدلاً من التبديل قبل/أثناء الحمل. مسح للتأثيرات الأيضية السلبية. تعريض المرأة لاختبار تحمل الغلوكوز الفموي. رتب لكي تلد المرأة في وحدة مع إمكانية الوصول إلى مرافق العناية المركزة لحديثي الولادة. عند البدء بمضادات الذهان لدى امرأة تخطط للحمل، يجب أن تؤخذ الاستجابة السابقة بعين الاعتبار. quetiapine لديه معدل منخفض نسبياً لعبور المشيمة.
مثبتات المزاج	يجب إيقاف استخدام valproate في حال حدوث حمل لدى المرأة. في حال أظهر التاريخ الطبي بوضوح أنه لم يكن أي عامل آخر فعال وأنه إذا تم إيقافvalproate سوف تنتكس المرأة، يجب إجراء تحليل حذر لصالح فائدة المخاطر. يجب أن تفهم المرأة مخاطر استخدام valproate أثناء الحمل. تجنب مضادات الاختلاج الأخرى ما لم تكن المخاطر والعواقب للانتكاس تفوق الخطر المعروف للإمساخ. فكر في استخدام مضادات الذهان المثبتة للمزاج. lamotrigine هو خيار آخر (للاكتئاب ثنائي القطب فقط).
المهدئات	يفضل التدابير غير المخدرة. benzodiazepines وzopiclone وzolpidem ربما ليست ماسخة ولكن من الأفضل تجنبها في أواخر الحمل. promethazine يستخدم على نطاق واسع ولكن بيانات السلامة الداعمة نادرة.

*لا يمكن المبالغة في أن العلاج يجب أن يكون فردياً لكل مريض. ليس المقصود من مربع التلخيص هذا الإشارة إلى ضرورة تحويل جميع المرضى إلى دواء موصى به. بالنسبة لكل مريضة، ضع في الاعتبار الوصفة الطبية الحالية، والاستجابة للعلاج، وتاريخ الاستجابة للعلاجات الأخرى والمخاطر المعروفة للتطبيق أثناء الحمل (سواء بالنسبة للعلاج الحالي أو التبديل).

المراجع

1. Schneid-Kofman N, et al. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **101**:53–56.
2. Stein A, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet* 2014; **384**:1800–1819.
3. MacCabe JH, et al. Adverse pregnancy outcomes in mothers with affective psychosis. *Bipolar Disorders* 2007; **9**:305–309.
4. Boden R, et al. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 2012; **345**:e7085.
5. Nosarti C, et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**:E1–E8.
6. Khalifeh H, et al. Suicide in perinatal and non-perinatal women in contact with psychiatric services: 15 year findings from a UK national inquiry. *Lancet Psychiatry* 2016; **3**:233–242.
7. de La Rochebrochard E, et al. Children born after unplanned pregnancies and cognitive development at 3 years: social differentials in the United Kingdom Millennium Cohort. *Am J Epidemiol* 2013; **178**:910–920.
8. Gov.uk Guidance. Valproate (Epilim▼, Depakote▼) pregnancy prevention programme: updated educational materials 2020; https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-epilim-depakote-pregnancy-prevention-programme-updated-educational-materials
9. de La Rochebrochard E, et al. Children born after unplanned pregnancies and cognitive development at 3 years: social differentials in the United Kingdom Millennium Cohort. *Am J Epidemiol* 2013; **178**:910–920.
10. Gov.uk Guidance. Valproate (Epilim▼, Depakote▼) pregnancy prevention programme: updated educational materials 2020; https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-epilim-depakote-pregnancy-prevention-programme-updated-educational-materials

11. Goodwin RD, et al. Mental disorders and nicotine dependence among pregnant women in the United States. *Obstet Gynecol* 2007; **109**:875–883.
12. Vigod SN, et al. Maternal schizophrenia and adverse birth outcomes: what mediates the risk? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020; **55**:561–570.
13. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: tobacco harm reduction. A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians 2016; https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction-0
14. Sit DK, et al. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:652–658.
15. Ter Horst PG, et al. Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal. *Obstet Gynecol Surv* 2008; **63**:267–279.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical Guidance [CG192] 2014 Last updated: February 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/cg192
17. Harlow BL, et al. Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry* 2007; **64**:42–48.
18. Wesseloo R, et al. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; **173**:117–127.
19. Jones I, et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014; **384**:1789–1799.
20. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010; **36**:518–544.
21. Diav-Citrin O, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:317–322.
22. Habermann F, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:453–462.
23. Huybrechts KF, et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:938–946.
24. Collins KO, et al. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm* 2003; **60**:2253–2255.
25. Trixler M, et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005; **65**:1193–1206.
26. Anderson KN, et al. Atypical antipsychotic use during pregnancy and birth defect risk: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Schizophr Res* 2020; **215**:81–88.
27. Ellfolk M, et al. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; **76**:107–115.
28. Galbally M, et al. The association between gestational diabetes mellitus, antipsychotics and severe mental illness in pregnancy: a multicentre study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020; **60**:63–69.
29. Uguz F. Antipsychotic use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:162–167.
30. Galbally M, et al. Aripiprazole and pregnancy: a retrospective, multicentre study. *J Affect Disord* 2018; **238**:593–596.
31. Reis M, et al. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:279–288.
32. Boden R, et al. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**:715–721.
33. Newham JJ, et al. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008; **192**:333–337.
34. Ernst CL, et al. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; **63 Suppl 4**:42–55.
35. McKenna K, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:444–449.
36. Brunner E, et al. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; **14**:38.
37. Spyropoulou AC, et al. Hip dysplasia following a case of olanzapine exposed pregnancy: a questionable association. *Arch Women's Mental Health* 2006; **9**:219–222.
38. Arora M, et al. Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. *Eur Psychiatry* 2006; **21**:345–346.
39. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008; **337**:a2332.
40. Beex-Oosterhuis MM, et al. Safety of clozapine use during pregnancy: analysis of international pharmacovigilance data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; **29**:725–735.
41. Shao P, et al. Effects of clozapine and other atypical antipsychotics on infants development who were exposed to as fetus: a post-hoc analysis. *PLoS One* 2015; **10**:e0123373.
42. Nguyen T, et al. Obstetric and neonatal outcomes of clozapine exposure in pregnancy: a consecutive case series. *Arch Women's Mental Health* 2020; **23**:441–445.
43. Ballester-Gracia I, et al. Use of long acting injectable aripiprazole before and through pregnancy in bipolar disorder: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; **20**:52.
44. Kucukgoncu S, et al. Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2020; **46**:311–318.
45. Gentile S, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants exposed in utero to antipsychotics: a systematic review of published data. *CNS Spectr* 2017; **22**:273–281.
46. Peng M, et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; **228**:577–584.

47. Sorensen MJ, et al. Risk of fetal death after treatment with antipsychotic medications during pregnancy. *PLoS One* 2015; **10**:e0132280.

48. McAllister-Williams RH, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol (Oxford, England)* 2017; **31**:519–552.
49. Schoretsanitis G, et al. Excretion of antipsychotics into the amniotic fluid, umbilical cord blood, and breast milk: a systematic critical review and combined analysis. *Ther Drug Monit* 2020; **42**:245–254.
50. European Medicines Agency. Antipsychotics - Risk of extrapyramidal effects and withdrawal symptoms in newborns after exposure during pregnancy. Pharmacovigilance Working Party, July 2011 plenary meeting. Issue 1107. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_ library/Report/2011/07/WC500109581.pdf
51. Cohen LS, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; **295**:499–507.
52. Munk-Olsen T, et al. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA* 2006; **296**:2582–2589.
53. Mahon PB, et al. Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry* 2009; **166**:1229–1237.
54. Yonkers KA, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; **31**:403–413.
55. Engelstad HJ, et al. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by maternal depression with or without selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Neonatology* 2014; **105**:149–154.
56. Yonkers KA, et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology* 2011; **22**:848–854.
57. Chang Q, et al. Antidepressant use in depressed women during pregnancy and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of 23 cohort studies. *Front Pharmacol* 2020; **11**:659.
58. Venkatesh KK, et al. Association of antenatal depression symptoms and antidepressant treatment with preterm birth. *Obstet Gynecol* 2016; **127**:926–933.
59. Malm H, et al. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry* 2015; **172**:1224–1232.
60. Jarde A, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:826–837.
61. Jimenez-Solem E, et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry* 2013; **170**:299–304.
62. Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013; **309**:48–54.
63. Ban L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG* 2014; **121**:1471–1481.
64. Berard A, et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open* 2017; **7**:e013372.
65. Gao SY, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med* 2018; **16**:205.
66. Oberlander TF, et al. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. *Br J Psychiatry* 2008; **192**:338–343.
67. Ramos E, et al. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry* 2008; **192**:344–350.
68. Nulman I, et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012; **169**:1165–1174.
69. Wisner KL, et al. Does fetal exposure to SSRIs or maternal depression impact infant growth? *Am J Psychiatry* 2013; **170**:485–493.
70. Suri R, et al. A prospective, naturalistic, blinded study of early neurobehavioral outcomes for infants following prenatal antidepressant exposure. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:1002–1007.
71. de Vries NK, et al. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study. *PLoS One* 2013; **8**:e64654.
72. Hviid A, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2406–2415.

73. Rai D, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 2013; **346**:f2059.
74. Brown HK, et al. Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. *JAMA* 2017; **317**:1544–1552.
75. Sujan AC, et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017; **317**:1553–1562.
76. Castro VM, et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Trans Psychiatry* 2016; **6**:e708.
77. Mezzacappa A, et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2017; **171**:555–563.
78. Kieviet N, et al. Risk factors for poor neonatal adaptation after exposure to antidepressants in utero. *Acta Paediatr* 2015; **104**:384–391.
79. Brandlistuen RE, et al. Behavioural effects of fetal antidepressant exposure in a Norwegian cohort of discordant siblings. *Int J Epidemiol* 2015; **44**:1397–1407.

80. De Vera MA, et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2012; **74**:362–369.
81. Zakiyah N, et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of developing gestational hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; **18**:187.
82. Palmsten K, et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology* 2013; **24**:682–691.
83. Bruning AH, et al. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; **189**:38–47.
84. Hanley GE, et al. Postpartum hemorrhage and use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; **127**:53–61.
85. Grzeskowiak LE, et al. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *BJOG* 2016; **123**:1929–1936.
86. Palmsten K, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ* 2013; **347**:f4877.
87. Lupattelli A, et al. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:143–148.
88. Uguz F. Is there any association between use of antidepressants and preeclampsia or gestational hypertension? A systematic review of current studies. *J Clin Psychopharmacol* 2017; **37**:72–77.
89. Loughhead AM, et al. Placental passage of tricyclic antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006; **59**:287–290.
90. Loughhead AM, et al. Antidepressants in amniotic fluid: another route of fetal exposure. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:145–147.
91. Davis RL, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during preg- nancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**:1086–1094.
92. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; **158**:312–316.
93. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Exp Opinion Drug Saf* 2014; **13**:207–225.
94. Fukushima N, et al. A neonatal prolonged QT syndrome due to maternal use of oral tricyclic antidepressants. *Eur J Pediatr* 2016; **175**:1129–1132.
95. Corona-Rivera JR, et al. Unusual retrospective prenatal findings in a male newborn with Timothy syndrome type 1. *Eur J Med Genet* 2015; **58**:332–335.
96. Maschi S, et al. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG* 2008; **115**:283–289.
97. Nulman I, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, con- trolled study. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:1889–1895.
98. Nulman I, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; **336**:258–262.
99. Hendrick V, et al. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; **160**:993–996.
100. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand* 2011; **123**:266–275.
101. Hallberg P, et al. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; **25**:59–73.
102. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; **28**:137–152.
103. Kallen BA, et al. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; **79**:301–308.
104. Einarson TR, et al. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; **14**:823–827.
105. Wogelius P, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006; **17**:701–704.
106. Jordan S, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) antidepressants in pregnancy and congenital anomalies: analysis of linked databases in Wales, Norway and Funen, Denmark. *PLoS One* 2016; **11**:e0165122.
107. Kivisto J, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and lengthening of the umbilical cord: indirect evidence of increased foetal activity – a retrospective cohort study. *PLoS One* 2016; **11**:e0154628.
108. Chambers CD, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; **354**:579–587.
109. Alwan S, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; **356**:2684–2692.
110. Yazdy MM, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy and the risk of clubfoot. *Epidemiology* 2014; **25**:859–865.
111. Anderson KN, et al. Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of selected birth defects. *JAMA Psychiatry* 2020; e202453.
112. Thormahlen GM. Paroxetine use during pregnancy: is it safe? *Ann Pharmacother* 2006; **40**:1834–1837.
113. Myles N, et al. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust NZJ Psychiatry* 2013; **47**:1002–1012.
114. Berard A, et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; **81**:589–604.
115. Berard A, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; **80**:18–27.
116. Einarson A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J*

ALGRAWANY

Psychiatry 2008; **165**:749–752.

117. Diav-Citrin O, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; **66**:695–705.
118. Louik C, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; **356**:2675–2683.
119. Berard A, et al. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **212**:795.e791–795.e712.
120. Reefhuis J, et al. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ* 2015; **351**:h3190.
121. Margulis AV, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and cardiac malformations: a propensity-score matched cohort in CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**:942–951.
122. Riggin L, et al. The fetal safety of fluoxetine: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; **35**:362–369.
123. Furu K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015; **350**:h1798.
124. Petersen I, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**:e36–e42.
125. Wang S, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and the risk of congenital heart defects: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2015; **4**:e001681.
126. Ansah DA, et al. A prospective study evaluating the effects of SSRI exposure on cardiac size and function in newborns. *Neonatology* 2019; **115**:320–327.
127. Malm H, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011; **118**:111–120.
128. Ross LE, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-anal- ysis. *JAMA Psychiatry* 2013; **70**:436–443.
129. Andrade C. Antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and duration of gestation. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:e633–e635.
130. Hemels ME, et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2005; **39**:803–809.
131. Guan HB, et al. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and associated risk for gestational hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of cohort studies. *J Women's Health (2002)* 2018; **27**:791–800.
132. Oberlander TF, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; **63**:898–906.
133. Zhao X, et al. A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use during prenatal depression and risk of low birth weight and small for gestational age. *J Affect Disord* 2018; **241**:563–570.
134. Boucher N, et al. A new look at the neonate's clinical presentation after in utero exposure to antidepressants in late pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:334–339.
135. Yang A, et al. Neonatal discontinuation syndrome in serotonergic antidepressant-exposed neonates. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:605–611.
136. Haddad PM, et al. Neonatal symptoms following maternal paroxetine treatment: Serotonin Toxicity or Paroxetine Discontinuation Syndrome? *J Psychopharmacol (Oxford, England)* 2005; **19**:554–557.
137. Sanz EJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; **365**:482–487.
138. Koren G. Discontinuation syndrome following late pregnancy exposure to antidepressants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; **158**:307–308.
139. Leerssen ECM, et al. Severe transient neonatal long QT syndrome due to maternal paroxetine usage: a case report. *Cardiol Young* 2019; **29**:1300–1301.
140. Gentile S. SSRIs in pregnancy and lactation: emphasis on neurodevelopmental outcome. *CNS Drugs* 2005; **19**:623–633.
141. Casper RC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; **142**:402–408.
142. Hermansen TK, et al. Prenatal SSRI exposure: effects on later child development. *Child Neuropsychol* 2015; **21**:543–569.
143. Kaplan YC, et al. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2017; **83**:2798–2806.
144. Boukhris T, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of attention deficit with or without hyperactivity disorder in children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017; **31**:363–373.
145. Croen LA, et al. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**:1104–1112.
146. Healy D, et al. Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy and neurodevelopmental delay/spectrum disorders: a system- atic review of epidemiological and physiological evidence. *Int J Risk Saf Med* 2016; **28**:125–141.
147. Clements CC, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry* 2015; **20**:727–734.
148. Brown HK, et al. The association between antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017; **78**:e48–e58.
149. Yang F, et al. Preconceptional paternal antiepileptic drugs use and risk of congenital anomalies in offspring: a nationwide cohort study. *Eur J Epidemiol* 2019; **34**:651–660.
150. van der Veere CN, et al. Intra-uterine exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), maternal psychopathology, and neurode- velopment at age 2.5years – results from the prospective cohort SMOK study. *Early Hum Dev* 2020; **147**:105075.

151. Brown AS, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disor- ders in offspring. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**:1163–1170.
152. Skurtveit S, et al. Prenatal exposure to antidepressants and language competence at age three: results from a large population-based pregnancy cohort in Norway. *BJOG* 2014; **121**:1621–1631.
153. Handal M, et al. Prenatal exposure to folic acid and antidepressants and language development: a population-based cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**:333–339.
154. Hanley GE, et al. Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior. *Pediatr Res* 2015; **78**:174–180.
155. Johnson KC, et al. Preschool outcomes following prenatal serotonin reuptake inhibitor exposure: differences in language and behavior, but not cognitive function. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**:e176–e182.
156. Partridge MC, et al. Fine motor differences and prenatal serotonin reuptake inhibitors exposure. *J Pediatr* 2016; **175**:144–149.e141.
157. Masarwa R, et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; **220**:57.e51–57.e13.
158. Huybrechts KF, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015; **313**:2142–2151.
159. Byatt N, et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in late pregnancy increases the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn, but the absolute risk is low. *Evid Based Nurs* 2015; **18**:15–16.
160. Skalkidou A, et al. SSRI use during pregnancy and risk for postpartum haemorrhage: a national register-based cohort study in Sweden. *BJOG* 2020: **127**:1366–1373.
161. Kim DR, et al. Is third trimester serotonin reuptake inhibitor use associated with postpartum hemorrhage? *J Psychiatr Res* 2016; **73**:79–85.
162. Huybrechts KF, et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. *BMJ* 2020; **368**:m237.
163. Hoog SL, et al. Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings. *Int J Med Sci* 2013; **10**:413–419.
164. Abdy NA, et al. Duloxetine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; **52**:976–977.
165. Rybakowski JK. Moclobemide in pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2001; **34**:82–83.
166. Pharmacia Ltd. Erdronax: use on pregnancy, renally and hepatically impaired patients. Personal Communication, 2003.
167. Polen KN, et al. Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, national birth defects prevention study, 1997–2007. *Birth Defects ResA Clin Mol Teratol* 2013; **97**:28–35.
168. Lassen D, et al. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; **118**:32–36.
169. Ramos E, et al. Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age. *Can J Psychiatry* 2010; **55**:643–652.
170. Richardson JL, et al. Pregnancy outcomes following maternal venlafaxine use: a prospective observational comparative cohort study. *Reprod Toxicol* 2019; **84**:108–113.
171. Einarson A, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2003; **48**:106–110.
172. Rohde A, et al. Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; **268**:219–221.
173. Djulus J, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**:1280–1284.
174. Cole JA, et al. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**:474–484.
175. Smit M, et al. Mirtazapine in pregnancy and lactation – a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; **26**:126–135.
176. Louik C, et al. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; **23**:1066–1075.
177. Figueroa R. Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr* 2010; **31**:641–648.
178. Forsberg L, et al. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero – a population-based study. *Epilepsia* 2010; **52**:364–369.
179. Hendrick V, et al. Management of major depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:1667–1673.
180. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994; **45**:444–450.
181. Viguera AC, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinua- tion. *Am J Psychiatry* 2007; **164**:1817–1824.
182. Taylor CL, et al. Predictors of severe relapse in pregnant women with psychotic or bipolar disorders. *J Psychiatr Res* 2018; **104**:100–107.
183. Newport DJ, et al. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; **162**:2162–2170.
184. Fornaro M, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry* 2020; **177**:76–92.
185. Munk-Olsen T, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry* 2018; **5**:644–652.
186. Dodd S, et al. The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Exp Opinion Drug Saf* 2004; **3**:221–229.

ALGRAWANY

187. Viguera AC, et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; **157**:179–184.
188. Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014; **171**:785–794.
189. McKnight RF, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**:721–728.
190. Boyle B, et al. The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: a European registry-based study. *Cardiol Young* 2017; **27**:677–685.
191. Yonkers KA, et al. Lithium during pregnancy: drug effects and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; **4**:269.
192. Blake LD, et al. Lithium toxicity and the parturient: case report and literature review. *Int J Obstet Anesth* 2008; **17**:164–169.
193. Molenaar NM, et al. Management of lithium dosing around delivery: an observational study. *Bipolar Disorders* 2021; 23:49–54.
194. Cohen JM, et al. Anticonvulsant mood stabilizer and lithium use and risk of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Psychiatry* 2019; **80**:18m12572.
195. James L, et al. Informing patients of the teratogenic potential of mood stabilising drugs; a case notes review of the practice of psychiatrists. *J Psychopharmacol* 2007; **21**:815–819.
196. Wide K, et al. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; **93**:174–176.
197. Wyszynski DF, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; **64**:961–965.
198. Weston J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **11**:Cd010224.
199. Campbell E, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**:1029–1034.
200. Bestwick JP, et al. Prevention of neural tube defects: a cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a mil- lion women. *PLoS One* 2014; **9**:e89354.
201. Jentink J, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; **362**:2185–2193.
202. Tomson T, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; **11**:803–813.
203. Bromley R, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cd010236.
204. Bromley RL, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017; **44**:225–231.
205. Cohen MJ, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: the NEAD prospective observa- tional study. *Epilepsy Behav* 2019; **92**:154–164.
206. Elkjær LS, et al. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. *JAMA Neurol* 2018; **75**:663–671.
207. Danielsson KC, et al. Hypertensive pregnancy complications in women with epilepsy and antiepileptic drugs: a population-based cohort study of first pregnancies in Norway. *BMJ Open* 2018; **8**:e020998.
208. Vajda FJ, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; **11**:854–858.
209. Vajda FJ, et al. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005; **112**:137–143.
210. Tomson T, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; **10**:609–617.
211. Molgaard-Nielsen D, et al. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; **305**:1996–2002.
212. Vajda FJE, et al. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure* 2019; **65**:6–11.
213. Tomson T, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; **17**:530–538.
214. de Haan GJ, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; **63**:571–573.
215. Karanam A, et al. Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann Neurol* 2018; **84**:556–563.
216. Clark CT, et al. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2013; **170**:1240–1247.
217. Huber-Mollema Y, et al. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *Neurol* 2020; **267**:1724–1736.
218. Veroniki AA, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017; **7**:e017248.
219. Christensen J, et al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2015; **5**:e007425.
220. Bromley RL, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016; **87**:1943–1953.
221. Hernandez-Diaz S, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: a pregnancy cohort study. *Neurology* 2018; **90**:e342–e351.
222. Ross LE, et al. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**:1285–1298.
223. Dolovich LR, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control stud- ies. *BMJ* 1998; **317**:839–843.
224. Wikner BN, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital mal- formations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**:1203–1210.
225. Reis M, et al. Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy: risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A Register Study. *BMJ Open* 2013; **3**:e002166.

226. Tinker SC, et al. Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Birth Defects Res* 2019; **111**:613–620.
227. Grigoriadis S, et al. Benzodiazepine use during pregnancy alone or in combination with an antidepressant and congenital malformations: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2019; **80**:18r12412.
228. Andrade C. Gestational Exposure to Benzodiazepines, 2: The Risk of Congenital Malformations Examined Through the Prism of Compatibility Intervals. *J Clin Psychiatry* 2019; **80**:19f13081.
229. Calderon-Margalit R, et al. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medi- cations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**:579–578.
230. Okun ML, et al. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **212**:428–441.
231. Yonkers KA, et al. Maternal antidepressant use and pregnancy outcomes. *JAMA* 2017; **318**:665–666.
232. Freeman MP, et al. Obstetrical and neonatal outcomes after benzodiazepine exposure during pregnancy: results from a prospective registry of women with psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2018; **53**:73–79.
233. Sheehy O, et al. Association between incident exposure to benzodiazepines in early pregnancy and risk of spontaneous abortion. *JAMA Psychiatry* 2019; **76**:948–957.
234. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; **8**:461–475.
235. Wikner BN, et al. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:356–359.
236. Wang LH, et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; **88**:369–374.
237. Pottegard A, et al. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* 2014; **75**:e88–e93.
238. Huybrechts KF, et al. Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations: a cohort study from the international pregnancy safety study consortium. *JAMA Psychiatry* 2018; **75**:167–175.
239. Gov.UK. Modafinil (Provigil): increased risk of congenital malformations if used during pregnancy. 2020; https://www.gov.uk/drug-safety- update/modafinil-provigil-increased-risk-of-congenital-malformations-if-used-during-pregnancy?utm_source=e-shot&utm_medium= email&utm_campaign=DSU_November2020split1.
240. Damkier P, et al. First-Trimester Pregnancy Exposure to Modafinil and Risk of Congenital Malformations. *JAMA* 2020; **323**:374-376.

قراءة متعمقة

National Institute for Health Care and Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline [CG192] 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg192

مصادر أخرى للمعلومات

National Teratology Information Service. http://www.hpa.org.uk

ALGRAWANY

الإرضاع الوالدي

فوائد الرضاعة الطبيعية على المدى الطويل على صحة الطفل الجسدية ونموه المعرفي معروفة جيداً. يتم تشجيع النساء بشكل عام على الرضاعة الطبيعية لمدة 6 أشهر على الأقل. أحد العوامل التي قد تؤثر على قرار الأم بالرضاعة الطبيعية هو سلامة الدواء الذي يتم تناوله أثناء الرضاعة الطبيعية مع بعض الاستثناءات البارزة، يجب أن تستمر معظم الأدوية النفسية في النساء المرضعات بسبب فوائد الرضاعة الطبيعية وعدم وجود دليل على الضرر لمعظم الأدوية ومع ذلك، تشير الدلائل الحالية إلى أنه بالنسبة لعدد قليل من الأدوية (انظر أدناه)، يجب نصح المرأة بعدم الرضاعة الطبيعية إذا كانت هذه الأدوية هي الخيار الأفضل لرعايتها.

البيانات المتعلقة بسلامة ادوية التأثير النفسي في الرضاعة الطبيعية مستمدة إلى حد كبير من الدراسات الصغيرة أو تقارير الحالات وسلسلة الحالات حيث يقتصر ظهور الرضع وحديثي الولادة الذين تم الإبلاغ عنهم في معظم الحالات على الآثار الضارة الحادة قصيرة المدى لذلك، لا يمكن ضمان السلامة على المدى الطويل للمؤثرات العقلية المذكورة هنا. يجب تفسير المعلومات المقدمة بحذر فيما يتعلق بحدود البيانات التي تم اشتقاقها منها والحاجة إلى تحديث هذه المعلومات بانتظام.

تعرض الرضع

يتم إفراز جميع المؤثرات العقلية في حليب الثدي بدرجات متفاوتة. إن القياس الأكثر مباشرة لتعرض الرضع هو، بالطبع، مستويات بلازما الرضع ولكن نادرًا ما تكون هذه البيانات متاحة. بدلاً من ذلك، تشير العديد من المنشورات إلى تركيزات الدواء فقط في حليب الثدي وفي بلازما الأم. قد تكون مستويات مضادات الذهان في بلازما الأم تقديرًا مفيدًا لتعرض الرضع. تُعرف الجرعة المعدلة بوزن الرضيع عند التعبير عنها كنسبة من الجرعة المعدلة لوزن الأم بجرعة الرضيع النسبية (RID). يجب استخدام RID كدليل فقط، حيث أن القيم هي تقديرات وتختلف هذه التقديرات بشكل كبير في الأدبيات الخاصة بالأدوية الفردية.

عادة ما تعتبر الأدوية التي تقل عن 10٪ آمنة في الرضاعة الطبيعية. عند القياس، تم اقتراح مستويات بلازما الرضع التي تقل عن 10٪ من متوسط مستويات البلازما الأمومة أيضًا على أنها آمنة في الرضاعة الطبيعية.

المبادئ العامة لوصف المؤثرات النفسية في الرضاعة الطبيعية

- وينبغي أن تؤخذ في الاعتبار سلامة الأدوية الفردية في الرضاعة الطبيعية عندما وصف الأدوية النفسية للنساء اللاتي يفكرن في الحمل.
- ينبغي إجراء المناقشات حول سلامة الأدوية أثناء الرضاعة الطبيعية في أقرب وقت ممكن. من الناحية المثالية قبل الحمل أو في بداية الحمل. القرارات المتعلقة باستخدام المخدرات في فترة الحمل ينبغي أن تشمل المناقشة حول الرضاعة الطبيعية. ولا ينصح بتبديل المخدرات في نهاية الحمل أو في الأيام التي تلي الولادة بسبب ارتفاعه خطر الانتكاس.
- إذا تناولت الأم مؤثرات عقلية معينة خلال فترة الحمل وحتى ذلك الحين أثناء الولادة، عادة ما يكون الاستمرار في تناول الدواء أثناء الرضاعة الطبيعية مناسبًا (انظر الاستثناءات الملحوظة أدناه)، لأن هذا قد يقلل من أعراض الانسحاب في الرضيع.
- وفي كل حالة يجب الموازنة بين فوائد الرضاعة الطبيعية للأم والرضيع ضد خطر التعرض للمخدرات عند الرضيع.

- ليس من المناسب عادةً التوقف عن الرضاعة الطبيعية إلا في الحالات الموصوفة حاليًا يُعتبر تناول الدواء محظورًا أثناء الرضاعة الطبيعية. ونظرًا لأن علاج الأمراض العقلية للأم هو الأولوية، في حالات مثل هذه، لا يجب منع العلاج ولكن يجب توجيه الأم لإرضاع الطفل بزجاجة وتغذيته بحليب صناعي.
- عند البدء بتناول الدواء بعد الولادة يكون:
  - من المهم مراعاة استجابة الأم السابقة للعلاج.
  - من الأفضل تجنب المؤثرات العقلية التي تحتوي على مستويات عالية من بلازما الرضع أو مستوى RID مرتفع.
  - من المهم مراعاة فترات نصف العمر للأدوية: يمكن للأدوية ذات فترة نصف العمر الطويلة أن تتراكم في حليب الثدي ومصل الرضع.
- ليس لدى حديثي الولادة والرضع نفس القدرة على تصفية الأدوية مثل البالغين. الأطفال الخدج والرضع الذين يعانون من اختلال كلوي أو كبدي أو قلبي أو عصبي معرضون لخطر أكبر من التعرض للمخدرات.
- يجب مراقبة الرضع بحثًا عن أي آثار ضارة محددة للأدوية بالإضافة إلى ذلك اضطرابات في أنماط التغذية والنمو والتطور.
- يجب مراقبة مستويات بلازما الرضع في حالة ملاحظة آثار عكسية أو الاشتباه بحدوث حالة سمية.
- يجب نصح النساء اللاتي يتلقين أدوية مهدئة بشدة بعدم الرضاعة الطبيعية السرير لأنهم قد ينامون ويتدحرجون على الطفل، مع احتمال تعرضهم لخطر نقص الأكسجة الطفل.
- قد يؤثر التخدير على قدرة المرأة على التفاعل مع أطفالها. يجب مراقبة المرأة التي تتلقى أدوية التخدير من أجل الأعراض الجانبية.
- حيثما أمكن:
  - استخدم أقل جرعة فعالة.
  - تجنب تعدد الأدوية.
  - الاستمرار على النظام الموصوف خلال فترة الحمل.

يقدم الجدول 7.2 توصيات موجزة لاختيار الدواء في الرضاعة الطبيعية.
توجد معلومات عن الأدوية الفردية في الجداول 7.3-7.7.

الجدول 7.2 ملخص التوصيات
يُنصح عادةً بمواصلة تناول الدواء الذي تم استخدامه أثناء الحمل. عند البدء بتناول الدواء وينبغي النظر في الاستجابة السابقة بعد الولادة والتحمل

مجموعة الأدوية	الأدوية الموصى بها
مضاد اكتئاب	عند البدء بمضادات الاكتئاب بعد الولادة يمكن النظر باستخدام سيرترالين وميرتازابين ويمكن استخدام أدوية أخرى انظر الجدول 7.3.
مضاد ذهان	ينبغي نصح النساء اللاتي يتناولن كلوزابين بعدم الرضاعة الطبيعية ويجب أن يكون أن تستمر بأخذ كلوزابين. عند البدء بتناول دواء مضاد للذهان بعد الولادة، يمكن أخذ أولانزابين أو كيتيابين في الاعتبار. يمكن استخدام أدوية أخرى. انظر الجدول 7.4.
مثبتات مزاج	ينبغي نصح النساء اللاتي يتناولن الليثيوم بعدم الرضاعة الطبيعية عند البدء باستخدام مثبت المزاج بعد الولادة. استخدم مضادًا للذهان مثبتًا للمزاج، مثل أولانزابين أو كيتيابين. يمكن استخدام أدوية أخرى. انظر الجدول 7.4
مُهَدِّئٌ	الأفضل تجنبها استخدم الدواء ذو نصف عمر قصير مثل لورازيبام

ALGRAWANY

مضادات الاكتئاب في الرضاعة الطبيعية

يوفر الجدول 7.3 معلومات حول الأدوية الفردية خلال فترة الرضاعة الطبية استنادًا إلى البيانات المنشورة المتاحة في منتصف عام 2020. تعتبر النصائح الرسمية للشركات المصنعة حول الأدوية خلال فترة الرضاعة متوفرة في ملخص خصائص المنتج أو التقرير الأوروبي لتقييم الأدوية لكل دواء فردي. لا تتضمن الجدول 7.3 هذه النصائح (والتي غالباً ما تكون غير مفيدة)، بل تستخدم مصادر المراجع الأولية بدلاً من ذلك.
عادةً ما يكون من المستحسن متابعة تناول مضادات الاكتئاب الموصوفة خلال الحمل. وعادةً ما لا يكون من الحكمة تغيير الدواء بعد الولادة بهدف الرضاعة الطبيعية. ينبغي استخدام الجدول 7.3 كدليل عند بدء العلاج بعد الولادة. في كل حالة، يجب أن تؤخذ في الاعتبار الاستجابة السابقة (وعدم الاستجابة) للعلاج.

مضادات الذهان في فترة الرضاعة

يوفر الجدول 7.4 معلومات حول الأدوية الفردية خلال فترة الرضاعة الطبية استناداً إلى البيانات المنشورة المتاحة في منتصف عام 2020. تعتبر النصائح الرسمية للشركات المصنعة حول الأدوية خلال فترة الرضاعة متوفرة في ملخص خصائص المنتج أو التقرير الأوروبي لتقييم الأدوية لكل دواء فردي. لا تتضمن الجدول 7.4 هذه النصائح (والتي غالباً ما تكون غير مفيدة)، بل تستخدم مصادر المراجع الأولية بدلاً من ذلك. عادةً ما يكون من المستحسن متابعة تناول مضادات الذهان الموصوفة خلال الحمل. وعادةً ما لا يكون من الحكمة تغيير الدواء بعد الولادة بهدف الرضاعة الطبيعية. الاستثناء من ذلك هو الكلوزابين - يجب متابعة الكلوزابين ولكن يجب تجنب الرضاعة الطبيعية. ينبغي استخدام الجدول 7.4 كدليل عند بدء العلاج بعد الولادة. في كل حالة، يجب أن تؤخذ في الاعتبار الاستجابة السابقة (وعدم الاستجابة) للعلاج.

مثبطات المزاج أثناء فترة الرضاعة

يقدم الجدول 7.5 معلومات حول الأدوية الفردية أثناء الرضاعة الطبيعية بناء على البيانات المتاحة المنشورة في منتصف عام 2020. يتوفر النصائح الرسمية للشركات المصنعة حول الأدوية أثناء الرضاعة الطبيعية في ملخص الخصائص للمنتج أو التقرير الأوروبي لتقييم الأدوية للأدوية الفردية. لم يتم تضمين هذه النصائح في الجدول 7.5 (والتي غالبًا ما تكون غير فعالة)، بل تم استخدام مصادر الإشارة الأولية. من المستحسن عادة متابعة العلاج بمثبطات المزاج الذي تم وصفه أثناء الحمل. عادةً ما لا يكون من العقلانية تبديل الأدوية بعد الشهر الماضي لغرض الرضاعة الطبيعية. الاستثناء هو الليثيوم. يجب متابعة الليثيوم ولكن يجب عدم السماح بالرضاعة الطبيعية. يجب استخدام جدول 7.5 كدليل عند بدء العلاج بعد الولادة. في كل حالة، يجب مراعاة الاستجابة السابقة (ونقص الاستجابة) للعلاج.

المنومات في الرضاعة الطبيعية

يقدم الجدول 7.6 معلومات حول العقاقير الفردية في الرضاعة الطبيعية بناءً على البيانات المنشورة المتوفرة في منتصف عام 2020. تتوفر المشورة الرسمية من الشركات المصنعة حول العقاقير في فترة الرضاعة الطبيعية في ملخص الخصائص الجودة أو تقرير التقييم العام الأوروبي للعقاقير حول العقاقير الفردية. لا يتضمن الجدول 7.6 هذه المشورة (التي غالبًا ما تكون غير مفيدة)، بل يستخدم مصادر مراجعات أولية.

المنشطات في الرضاعة الطبيعية

يوفر الجدول 7.7 معلومات حول العقاقير الفردية في فترة الرضاعة الطبيعية استنادًا إلى البيانات المنشورة المتاحة في منتصف عام 2020. تتوفر المشورة الرسمية من الشركات المصنعة حول العقاقير في فترة الرضاعة الطبيعية في ملخص خصائص المنتج أو تقرير التقييم العام الأوروبي.

الجدول 7.3 مضادات الاكتئاب في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	جرعة الرضيع النسبية (RID)	تم الإبلاغ عن آثار ضارة حادة في الرضيع	الآثار التنموية المبلغ عنها في الرضيع
Agomelatine[3,4]	لم يتم تقييمه	غير متوفر	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم تتم دراسته	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم تتم دراسته
Brexanolone[5]	لم يتم تقييمه	بنسبة 1–2%	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم تتم دراسته	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم تتم دراسته
Bupropion[4,6]	غير قابل للاكتشاف أو منخفض	0.2–2%	تقريران عن نشاط يشبه النوبات في أطفال بعمر 6 أشهر. في إحدى الحالات الرضيع اضطراب النوم من ذوي الخبرة، شديد التقيؤ والنعاس. الرضيع وكانت مستويات البلازما أقل من المستوى مطلوب للقياس الكمي. كانت الأم تتناول أيضًا إسيتالوبرام.	لم يبلغ أحد عن ذلك ولكن لم تتم دراسته
Citalopram[2,4,11,14–23]	غير قابل للاكتشاف حتى 10% من مستويات البلازما الأمومية. أعلى من سيترالين وفلوفوكسامين وباروكسيتين وإسكيتالوبرام، ولكن أقل من فلوكستين.	3–10%	اضطراب النوم (الذي تحسن بتخفيض جرعة الأم إلى النصف)، مغص الرضع، انخفاض في الرضاعة، والتهيج والاضطراب. حالة واحدة من التنفس غير النظامي، واضطراب النوم ونقص التوتر العضلي والنشاط العضلي لدى الرضيع المعرض للسيتالوبرام في الرحم. يُعزى الأعراض إلى متلازمة الانسحاب على الرغم من استمرار الأم في تناول السيتالوبرام بعد الولادة.	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء. في دراسة شملت 78 رضيعًا من أمهات يتناولن مثبطًا لاختزال مستهلكًا للسيروتونين أو فينلافاكسين، لم يتم ملاحظة فرق في الوزن بعد 6 أشهر مقارنةً بالوزن "المقياسي". في دراسة شملت 11 رضيعًا، لوحظ تطور عصبي طبيعي حتى سنة واحدة. كان أحد الأطفال غير قادر على المشي في سنة واحدة، ومع ذلك، تم اعتبار الحالة العصبية للطفل طبيعية بعد 6 أشهر.

الجدول 7.3 مضادات الاكتئاب في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	جرعة الرضيع النسبية (RID)	تم الإبلاغ عن آثار ضارة حادة في الرضيع	الآثار التنموية المبلغ عنها في الرضيع
Duloxetine[4,11,24]	<1% من مستويات بلازما الأم.	<1%	الدوخة والغثيان والتعب	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم يتم تقييمه
Escitalopram[4,11,13,28]	غير قابل للكشف أو منخفض	3–8.3%	لتهاب الأمعاء والقولون الناخر عند الرضع لمدة 5 أيام (مما يستلزم القبول في العناية المركزة والعلاج بالصادات الحيوية عن طريق الوريد). تعرض الرضيع للإسيتالوبرام في الرحم. وكانت الأعراض الخمول، وانخفاض المدخول عن طريق الفم والدم في البراز. نشاط يشبه النوبات، واضطراب النوم، والقيء الشديد والنعاس عند عمر 6 أشهر. كانت الأم تتناول البوبروبيون أيضًا	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم تتم دراسته
Fluoxetine[2,4,11,14,23,34]	المتغير: يمكن أن يكون > 10% من مستويات بلازما الأم. أعلى المستويات المبلغ عنها SSRIs.	1.6–14.6%	مغص، البكاء المفرط، انخفض النوم والإسهال والقيء، النعاس، وانخفاض التغذية،نقص التوتر والأنين والشخير و فرط النشاط. حالة واحدة من نشاط النوبات عند 3 أسابيع، 4 أشهر ثم 5 شهور. كانت الأم تأخذ أيضا كاربامازيبين. حالة واحدة من تسرع التنفس، والارتعاش، التهيج والحمى والتعويض حماض أيضي. بلازما الرضع وكانت المستويات في العلاج للبالغين نطاق. قام المؤلفون بتشخيص متلازمة السيروتونين. كانت الأم تناول فلوكستين 60 ملغ.	تم الإبلاغ عن زيادة الوزن الطبيعية والتطور العصبي للعديد من الرضع. وجدت إحدى الدراسات بأثر رجعي أقل منحنيات النمو مقارنة بالرضع غير المعرضين. حالة واحدة من انخفاض في الصفائح الدموية السيروتونين.

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	جرعة الرضيع النسبية (RID)	الآثارالحادة الضارة المبلغ عنها في الرضيع	الآثار التنموية المبلغ عنها في الرضيع
Fluvoxamine[4,11,14,46]	غير قابل للكشف إلى ما يصل إلى النصف مستوى بلازما الأم.	1–2%	اليرقان الوليدي، والإسهال الشديد، قيء خفيف، انخفاض النوم والتحريض.	لم يبلغ عن أي شيء. في دراسة أجريت على 78 رضيعاً لأمهات يتناولن SSRI أو فينلافاكسين ولم يلاحظ فرق في الوزن خلال 6 أشهر مقارنة مع الوزن 'normative'.
MAOIs[54,55]	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت كتابة هذا التقرير.	أيزونيازيد = 1.2–18%.	لم يبلغ عن أي شيء	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم يتم تقييمه
Mianserin[4,56]	لم يقيَم.	لم يقيَم	لم يبلغ عن أي شيء	لم يبلغ أحد عن ذلك ولكن لم تتم دراسته
Mirtazapine[4,11,57,58]	غير قابل للكشف أو منخفض. هناك حالة واحدة من ارتفاع مستويات ميرتازابين في البلازما. يقترح المؤلفون أنه قد يكون هناك اختلاف كبير في معدلات التخلص من الميرتازابين بين الرضع الأفراد.	0.5–4.4%	في دراسة أجريت على 54 رضيعًا تعرضوا للميرتازابين في الرحم، تضاءلت حالات متلازمة التكيف مع الأطفال حديثي الولادة بشكل ملحوظ لدى أولئك الذين يرضعون رضاعة طبيعية.	لم يتم الإبلاغ عن أي تشوهات: في دراسة أجريت على ثمانية أطفال رضع، لوحظ أن أوزان ثلاثة تتراوح بين المئين العاشر إلى الخامس والعشرين. ولوحظ أن الثلاثة لديهم أيضًا وزن منخفض عند الولادة.
Moclobemide[4,59,60]	منخفض.	3.4%	لم يبلغ عن أي شيء	لم يبلغ عن اي حالة ولم تتم دراسته
Paroxetine[2,4,11,14,23,38,46,61]	غير قابل للكشف أو منخفض	0.5–2.8% .	القيء والتهيج والذين كانوا يعزون إلى نقص صوديوم الدم الشديد. في دراسة أجريت على 72 رضيعًا سلبيًا ولوحظت الآثار في 9 رضع. الأرق والأرق والثابت كان البكاء هو الأكثر شيوعًا ذكرت.	لم يبلغ عن أي شيء. في دراسة أجريت على 78 رضيعًا من أمهات يتناولن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أو الفينلافاكسين، لم يلاحظ أي اختلاف في الوزن عند 6 أشهر مقارنة بالوزن 'normative'. وصل الرضع الذين يتغذون على الثدي من 27 امرأة يتناولون الباروكستين إلى مراحل النمو المعتادة في 3 و6 و12 شهرا، على غرار مجموعة مراقبة

AL GRA WANY

الجدول 7.3 مضادات الاكتئاب في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	جرعة الرضيع النسبية (RID)	الآثارالحادة الضارة المبلغ عنها في الرضيع	الآثار التنموية المبلغ عنها في الرضيع
Reboxetine[4,11,71]	غير قابل للكشف أو منخفض.	1–3%	لم يبلغ عن أي شيء.	في دراسة أجريت على أربعة أطفال، وصل ثلاثة منهم إلى مراحل طبيعية. الرابع كان يعاني من مشاكل في النمو يعتقد أنها لا علاقة لها بالريبوكسيتين
Sertraline[4,11,23,38,65,72-80]	غير قابل للكشف أو منخفض. هناك تقرير واحد عن ارتفاع مستوى مصل الرضع بشكل غير عادي (نصف مستوى مصل الأم). وبحسب ما ورد كان الرضيع مزدهرًا سريريًا	0.5–3%	تم الإبلاغ عن فرط تحفيز هرمون السيروتونين عند الرضع المبتسرين الذين تعرضوا أيضًا للسيرترالين في الرحم. وشملت الأعراض ارتفاع الحرارة، والارتعاش، والرمع العضلي، والرعشة، والتهيج، البكاء عالية النبرة، وانخفاض منعكس الرضاعة والتفاعلية.أعراض الانسحاب (الإثارة، والأرق، والأرق، وتعزيز رد فعل مذهل) وضعت في الوليد الرضاعة الطبيعية، بعد الانسحاب المفاجئ من الأم سيرترالين. وكان الوليد تعرض لسيرترالين في الرحم.تم الإبلاغ عن فرط تحفيز هرمون السيروتونين في الخدج الرضيع تعرض أيضا لسيرترالين في الرحم.	لم يبلغ عن أي شيء. في دراسة أجريت على 78 رضيعًا من أمهات يتناولن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أو الفينلافاكسين، لم يلاحظ أي اختلاف في الوزن عند 6 أشهر مقارنة بالوزن 'normative'.
Trazodone[4,81]	لم يتم تقييمها.	2.8%	لم يبلغ عن أي شيء	لم يبلغ عن أي شيء
Tricyclic Antidepressants (TCAs)[4,14,82-90]	غير قابل للكشف أو منخفض.	نورتريبتيلين. أميتريبتيلين, 1–3%. كلوميبرامين.	لم يتم الإبلاغ عن آثار ضارة عند الرضع المعرضين للنورتريبتيلين، كلوميبرامين، إيميبرامين، دوسوليبين و ديسيبرامين من خلال حليب الثدي.التخدير الشديد وسوء التغذية ذكرت مع أميتريبتيلين.ضعف الرضاعة، ونقص التوتر العضلي، والنعاس والاكتئاب التنفسي ذكرت مع دوكسيبين.	لم يُبلَّغ عن أي نتائج سلبية حيث لم تُظهر الدراسة على 15 طفلاً أي تأثير سلبي على التطور الإدراكي لدى الأطفال الرضع في السنوات الثلاث إلى الخمس بعد الولادة.

الجدول 7.3 مضادات الاكتئاب في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	جرعة الرضيع النسبية (RID)	الآثارالحادة الضارة المبلغ عنها في الرضيع	الآثار التنموية المبلغ عنها في الرضيع
Venlafaxine[4,11,23,38,6 5,91-98]	غير قابل للاكتشاف حتى 37% من مستويات البلازما الأمومية.	6–9%	الإعياء، القلق، التنفس السريع، الرضاعة الضعيفة، والجفاف لدى رضيع تعرض أيضًا في الرحم. تلاشت الأعراض خلال أسبوع من الرضاعة الطبيعية. اقترح الكتاب أن الرضاعة الطبيعية قد ساعدت في إدارة أعراض سحب الرضيع بعد الولادة.	لم يتم الإبلاغ عن أي فروق في وزن 78 طفلاً من أمهات كن يتناولن مثبطات انتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين (SSRI) أو الفينلافاكسين بعد 6 أشهر مقارنة بالوزن "المعياري".
Vortioxetine	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت كتابة هذا التقرير.			

الجدول 7.4 مضادات الذهان في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Amisulpride[4,94,99-101]	10.5% من تركيز البلازما الأمومية.	4.7–10.7%	لم يُبلّغ عن أي حالة.	لم يُبلّغ عن أي حالة.
Aripiprazole[4,102-107]	4٪ من تركيز البلازما الأمومية.	0.9-8.3٪	لم يُبلّغ عن أي حالة.	لم يُبلّغ عن أي حالة.
Asenapine	لا تتوفر بيانات منشورة في الوقت الحالي			
Brexpiprazole	لا تتوفر بيانات منشورة في الوقت الحالي			

الجدول 7.4 مضادات الذهان في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Butyrophenones[4,14,38,82,100,108–111]	لم يتم الإبلاغ.	هالوبيريدول = 0.2–12%	حالة واحدة من فرط النعاس، سوء التغذية، وبطء في الحركات الحركية. كانت الأم أيضاً تتناول الريسبريدون. لوحظت الآثار عندما زيد جرعة الهالوبيريدول.	لوحظ تأخر التنمية في ثلاثة أطفال رضع يتعرضون لمزيج من هالوبيريدول وكلوربرومازين في حليب الثدي.كما تم تطوير طبيعي ذكرت.
Cariprazine	لا توجد بيانات منشورة متاحة وقت كتابة هذا التقرير.			
Clozapine[4,14,38,82,109,112–115] NB Avoid	6.5% من تركيز البلازما الأمية.	1.4%	التخدير، ندرة المحببات، انخفاض منعكس الامتصاص، التهيج، النوبات وعدم استقرار القلب والأوعية الدموية	هناك تقرير واحد عن تأخر اكتساب الكلام. كما تعرض الرضيع للكلوزابين في الرحم.
Lurasidone	لا توجد بيانات منشورة متاحة وقت كتابة هذا التقرير.			
Lumateperone tosylate	البيانات المنشورة غير متوفرة.			
Olanzapine[4,14,38,100,116–128]	غير قابل للكشف أو منخفضة.حالة واحدة من مستويات البلازما تتناقص على مدى 5 أشهر. اقترح المؤلفون أن قدرة الرضيع على استقلاب الأولانزابين تطورت بسرعة في عمر 4 أشهر تقريبًا.	1.0–1.6%	النعاس والخمول والتهيج والرعشة والأرق والخمول وسوء الرضاعة والاهتزاز.حالة واحدة من اليرقان والتخدير. تعرض الرضيع في الرحم وكان يعاني من تضخم القلب	حالة واحدة من العمر التنموي أقل من العمر الزمني. كانت الأم تتناول أدوية إضافية ذات تأثير عقلي. حالة واحدة من تأخر الكلام وواحدة من تأخر النمو الحركي.حالتان من الفشل في زيادة الوزن.كما تم الإبلاغ عن تطور طبيعي.

الجدول 7.4 مضادات الذهان في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Paliperidone	لا توجد بيانات محددة متاحة. انظر ريسبيريدون.	هالوبيريدول = 0.2–12%		
Phenothiazines[4,14,82,108-110]	متغير	كلوربرومازين = 0.3%	الخمول.	تأخر النمو لدى ثلاثة أطفال رضع تعرضوا لمزيج من الكلوربرومازين والهالوبيريدول.
Pimavanserin	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت كتابة هذا التقرير.			
Quetiapine[4,95,125,129–138]	غير قابل للكشف	0.09–0.1%	النوم الزائد. كانت الأم أيضًا تتناول ميرتازابين وبنزوديازيبين.	في دراسة صغيرة عن استخدام الكويتيابين كعلاج إضافي للأمهات المعالجات بمضادات الاكتئاب، تم رصد حالتين من التأخر التنموي الطفيف، ولكن لم يُعتقد أنها ترتبط بالكويتيابين.
Risperidone[4,111,139-143]	ريسبيريدون غير قابل للكشف. 9-هيدروكسيريسبيريدون - منخفض	ريسبيريدون = 2.8–9.1% 9-هيدروكسي ريسبيريدون = 3.46–4.7%	حالة واحدة من فرط النعاس، سوء التغذية، وبطء في الحركات الحركية. كانت الأم أيضًا تتناول هالوبريدول. لوحظت الآثار عند زيادة جرعة الهالوبريدول.	لم يبلغ عن اي حالة
Sertindole	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت كتابة هذا التقرير.			
Sulpiride[4,144-148]	لم يُبلَغ عنه.	2.7–20.7%	لم يبلغ عن أي حالة	لم يُبلَغ عنه ولكن لم يُقيّم بعد.
Thioxanthenes[4,14,110,149–151]	لم يُبلَغ عنه.	زوكلوبينثيكسول = 0.4–0.9% فلوبينتيكسول = 0.7–1.75%	لم يبلغ عن أي حالة	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء بالنسبة للفلوبينتيكسول. لم يتم تقييمه للزوكلوبينثيكسول

AL GRA WANY

الجدول 7.4 مضادات الذهان في الرضاعة الطبيعية

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Ziprasidone[4,22,110,152]	لم يُبلَغ عنه.	%1.2–0.07	لم يبلغ عن أي حالة	لم يبلغ عن أي حالة
Iloperidone	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت كتابة هذا التقرير.	جزء من الدواء المكتشف قد يكون ناتجًا عن نقل الدواء عبر المشيمة بعد التعرض داخل الرحم.		

* قد تكون نسبة من الدواء المكتشف نتيجةً لانتقال المشيمة بعد التعرض لها في الرحم.

جدول 7.5 مثبطات المزاج أثناء الرضاعة

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Carbamazepine[4,14,15] 3–163	عموماً منخفضة على الرغم من تقرير واحد عن مستوى البلازما في الرضيع داخل نطاق العلاج للبالغين.	%7.3–1.1	لم يتم الإبلاغ عن آثار جانبية لعدد من الرضع. حدثت حالة واحدة من التهاب الكبد الصفراوي، وحالة أخرى من اضطراب كبدي مؤقت مع زيادة في نسبة البيليروبين وارتفاع في إنزيم GGT. تم حل الآثار الجانبية في الحالة الأولى بعد التوقف عن الرضاعة الطبيعية، وتم حل الحالة الثانية رغم استمرار الرضاعة. حدثت حالة واحدة من نشاط يشبه الاختلاج، وكذلك النعاس، والاضطراب، والبكاء بصوت عالٍ. كانت الأم تتناول عدة أدوية.	لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية. أظهرت دراسة استقصائية عن أطفال نساء يعانين من الصرع عدم وجود تأثير سلبي على التطور في سن 6-36 شهرًا. قامت الدراسة بتقييم نتائج الأطفال الذين تعرضوا لمضادات الصرع في الرحم وتم رضاعتهم لاحقًا مقارنة بالأطفال الذين لم يتم رضاعتهم. أظهرت دراسة على 199 رضيعًا تعرضوا لأدوية مضادة للصرع في الرحم وعبر حليب الأم عدم وجود فرق في مستوى الذكاء بين الرضع المرضعين وغير المرضعين عند سن 3 سنوات.

جدول 7.5 مثبطات المزاج أثناء الرضاعة

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
(تابع) Carbamazepine			ضعف الرضاعة، ضعف التغذية وحالتان من الفرط النشاط.	أظهرت دراسة عن 181 طفلاً أن الذكاء (IQ) لم يتأثر سلبًا بتعرضهم لمضادات الاختلاج من خلال حليب الثدي.
Lamotrigine[4,156,161,164–175]	غير قابل للكشف عنه بنسبة 48% من مستويات البلازما الأمومية.	9.2–18.3%	لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية في عدد من الرضع. وتم تسجيل 7 حالات من ارتفاع عدد صفائح الدم. كما تم تسجيل حالة واحدة من نوبة سيانية شديدة (سبقتها حالات خفيفة من توقف التنفس) تتطلب التنعيم. كانت تركيز السيرم الولادي في المدى العلاجي العلوي. وكان الرضيع معرضًا للدواء داخل الرحم. كانت الأم تتناول جرعة عالية (850 ملغ/يوم). وتم تسجيل حالة واحدة من فقر الدم النورموسيتي نورموكروميك ونقص خلايا بيضاء بدون أعراض. وتم تسجيل ثلاث حالات من طفح جلدي. وفي حالة واحدة، يُعزى الطفح الجلدي إلى الإكزيما، وإلى حساسية الصويا في حالة أخرى. واختفت الحالة الثالثة تلقائيًا.	لم يتم الإبلاغ عن أي شواذ في دراسة استقصائية لأطفال نساء يعانين من الصرع وجدت أن الرضاعة الطبيعية أثناء تناول مضاد للتشنج لم تكن مرتبطة بتطور سلبي للرضع في سن 6-36 شهرًا. قامت الدراسة بتقييم النتائج للأطفال الذين تعرضوا لمضادات للتشنج داخل الرحم وتم رضاعتهم بعد ذلك مقارنة بالذين لم يتم رضاعتهم. وأظهرت دراسة على 199 رضيعًا تعرضوا لأدوية مضادة للصرع أثناء الرضاعة الطبيعية عدم وجود فرق في مستوى الذكاء بين الرضع المرضعين وغير المرضعين في سن 3 سنوات. كان الرضع قد تعرضوا لأدوية مضادة للصرع داخل الرحم. وخلصت دراسة على 181 طفلاً إلى أن مستوى الذكاء لم يتأثر سلبًا بالتعرض لمضادات الصرع من خلال حليب الثدي.

جدول 7.5 مثبطات المزاج أثناء الرضاعة

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Lithium[177] ملحوظة. تجنب	لا يمكن اكتشافها بنسبة 57٪ من مستويات البلازما الأمومية.	12–30.1%	مشاكل تغذية في وقت مبكر، زيادة في اليوريا، ارتفاع في الكرياتينين، علامات غير محددة للسمية. حالة واحدة من ارتفاع هرمون الغدة الدرقية المحفز للغدة الدرقية. تعرض في الرحم. حالة واحدة من السيانوز، الخمول، فقدان الحرارة، الهبوط في التوتر والعضلات الضعيفة والسمعة. تعرض في الرحم. لم يتم الإبلاغ عن أي آثار سلبية في الحالات الأخرى.	لم يتم الابلاغ عن شيء
Topiramate[178,179]	غير قابل للكشف إلى 20% من مستويات بلازما الأم.	3–35%	الإسهال	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم يتم تقييمه.
Valproate[4,14,153-156,161,180,181]	<2% من مستويات البلازما الأمومية	1.4-1.7%	نقص الصفيحات وفقر الدم التي انعكست على توقف الرضاعة، التعرض في الرحم.	أظهرت دراسة استقصائية لأطفال نساء يعانين من الصرع أن الرضاعة الطبيعية أثناء تناول مضاد تشنج لم تكن مرتبطة بتطور الأطفال بشكل سلبي في سن الـ 6-36 شهرًا. قيّمت الدراسة النتائج للأطفال المعرضين للمضادات التشنجية في الرحم والذين تم رضاعتهم بالمقارنة مع الذين لم يرضعوا. أظهرت دراسة لـ 199 طفل تعرضوا لأدوية مضادة للصرع أثناء الرضاعة الطبيعية عدم وجود فرق في الذكاء بين الأطفال الرضع وغير الرضع عند سن الـ 3 سنوات. تعرض الأطفال للأدوية الوقائية للصرع في الرحم. اختتمت دراسة لـ 181 طفلًا أن الذكاء لم يتأثر سلبًا بتعرض الأطفال لمضاد للتشنج من خلال حليب الأم.

جدول 7.5 مثبطات المزاج أثناء الرضاعة

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Benzodiazepines[4,14,38,182-189]	لم يبلغ عن أي حالة	كلونازيبام - 2.8٪ ديازيبام - 0.88–7.1٪ لورازيبام - 2.6-2.9٪ أوكسازيبام - 0.28-1٪	الإسكات، الخمول، فقدان الوزن واليرقان الخفيف. حالة واحدة من عدم انتظام التنفس مع الكلونازيبام. القلق والنعاس الخفيف مع الألبرازولام. في مسح هاتفي لـ 124 امرأة، ذكرت امرأتان انخفاضًا في الجهاز العصبي المركزي لأطفالهم الرضع. كان أحد الأطفال تعرض لمستحضرات البنزوديازيبين في الرحم. لم يُبلَّغ عن وجود آثار سلبية في الآخرين.	لم يُبلّغ عنها ولكن لم يتم دراستها.
Promethazine	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت الكتابة.			
Zopiclone, zolpidem and zaleplon[4,190-192]	لم يتم الابلاغ عن شيء	زاليبلون = 1.5% زوبيكلون = 1.5% الزولبيديم = 0.02–0.18%	لم يبلغ عن أي حالة	لم يُبلّغ عنها لكن لم تدرس بعد.

ALGRAWANY

جدول 7.5 مثبطات المزاج أثناء الرضاعة

الدواء	تركيز بلازما الرضيع	الجرعة اليومية المقدرة للرضيع كنسبة من الجرعة الأمومية (RID)	الآثار الضارة الحادة في الرضع	الآثار التنموية عند الرضع
Atomoxetine	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت الكتابة.			
Dexamfetamine[193]	لا يمكن اكتشافه حتى 14% من مستوى البلازما الأمومية	2.4–10.6%	لم يبلغ عن أي حالة	لم يتم الإبلاغ عن أي شيء ولكن لم يتم التقييم.
Lisdexamfetamine	لا توجد بيانات منشورة متاحة في وقت الكتابة.			
Methylphenidate[27,194-196]	غير قابل للاكتشاف	0.16-0.7%	لم يُبلّغ عن أي شيء	لم يُبلّغ عن أي شيء
Modafinil[197,198]	لم يُبلّغ عنها	5.3%	لم يُبلّغ عن أي شيء	لم يُبلّغ عن أي شيء ولكن لم يتم التقييم.

تقرير عن الأدوية الفردية. لا يتضمن الجدول 7.7 هذه النصيحة (والتي غالبًا ما تكون غير مفيدة)، ولكن بدلاً من ذلك يستخدم المصادر المرجعية الأساسية. يُنصح عادةً بمواصلة تناول الدواء الموصوف أثناء الحمل. عادةً ما يكون تبديل الأدوية بعد الولادة بغرض الرضاعة الطبيعية أمرًا غير معقول. ينبغي استخدام الجدول 7.7 كدليل عند بدء العلاج بعد الولادة. وفي كل حالة يجب مراعاة الاستجابة السابقة (وعدم الاستجابة) للعلاج.

المراجع

1. Schoretsanitis G, et al. Excretion of antipsychotics into the amniotic fluid, umbilical cord blood, and breast milk: a systematic critical review and combined analysis. Ther Drug Monit 2020; 42:245-254.
2. Weissman AM, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. Am J Psychiatry 2004; 161:1066-1078.
3. Schmidt FM, et al. Agomelatine in breast milk. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16:497-499.
4. Hale TW, et al. Medications and mothers' milk – 18th edition. New York, USA: Springer Publishing Company; 2019.
5. Hoffmann E, et al. Brexanolone injection administration to lactating women: breast milk allopregnanolone levels [30J]. Obstet Gynecol 2019; 133:115S.
6. Briggs GG, et al. Excretion of bupropion in breast milk. Ann Pharmacother 1993; 27:431-433.
7. Chaudron LH, et al. Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure. J Clin Psychiatry 2004; 65:881-882.
8. Nonacs RM, et al. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study. Int J Neuropsychopharmacol 2005; 8:445-449.
9. Haas JS, et al. Bupropion in breast milk: an exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use. Tob Control 2004; 13:52-56.
10. Baab SW, et al. Serum bupropion levels in 2 breastfeeding mother-infant pairs. J Clin Psychiatry 2002; 63:910-911.
11. Berle JO, et al. Antidepressant use during breastfeeding. Curr Womens Health Rev 2011; 7:28-34.
12. Davis MF, et al. Bupropion levels in breast milk for 4 mother-infant pairs: more answers to lingering questions. J Clin Psychiatry 2009; 70:297-298.
13. Neuman G, et al. Bupropion and escitalopram during lactation. Ann Pharmacother 2014; 48:928-931.
14. Burt VK, et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. Am J Psychiatry 2001; 158:1001-1009.

15. Lee A, et al. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**:218-221.
16. Heikkinen T, et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; **72**:184-191.
17. Jensen PN, et al. Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant. *Ther Drug Monit* 1997; **19**:236-239.
18. Spigset O, et al. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1997; **44**:295-298.
19. Rampono J, et al. Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2000; **50**:263-268.
20. Schmidt K, et al. Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000; **47**:164-165.
21. Franssen EJ, et al. Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation. *Ther Drug Monit* 2006; **28**:2-4.
22. Werremeyer A. Ziprasidone and citalopram use in pregnancy and lactation in a woman with psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2009; **166**:1298.
23. Hendrick V, et al. Weight gain in breastfed infants of mothers taking antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:410-412.
24. Boyce PM, et al. Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation. *Arch Women's Mental Health* 2011; **14**:169-172.
25. Briggs GG, et al. Use of duloxetine in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2009; **43**:1898-1902.
26. Lobo ED, et al. Pharmacokinetics of duloxetine in breast milk and plasma of healthy postpartum women. *Clin Pharmacokinet* 2008; **47**:103-109.
27. Collin-Levesque L, et al. Infant exposure to methylphenidate and duloxetine during lactation. *Breastfeed Med* 2018; **13**:221-225.
28. Gentile S. Escitalopram late in pregnancy and while breast-feeding (Letter). *Ann Pharmacother* 2006; **40**:1696-1697.
29. Castberg I, et al. Excretion of escitalopram in breast milk. *J Clin Psychopharmacol* 2006; **26**:536-538.
30. Rampono J, et al. Transfer of escitalopram and its metabolite demethylescitalopram into breastmilk. *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**:316-322.
31. Potts AL, et al. Necrotizing enterocolitis associated with in utero and breast milk exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor, escitalopram. *J Perinatol* 2007; **27**:120-122.
32. Ilett KF, et al. Estimation of infant dose and assessment of breastfeeding safety for escitalopram use in postnatal depression. *Ther Drug Monit* 2005; **27**:248.
33. Bellantuono C, et al. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2012; **27**:534-539.
34. Yoshida K, et al. Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry* 1998; **172**:175-178.
35. Lester BM, et al. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; **32**:1253-1255.
36. Hendrick V, et al. Fluoxetine and norfluoxetine concentrations in nursing infants and breast milk. *Biol Psychiatry* 2001; **50**:775-782.
37. Hale TW, et al. Fluoxetine toxicity in a breastfed infant. *Clin Pediatr* 2001; **40**:681-684.
38. Malone K, et al. Antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, and the breastfeeding dyad. *Perspect Psychiatr Care* 2004; **40**:73-85.
39. Heikkinen T, et al. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2003; **73**:330-337.
40. Epperson CN, et al. Maternal fluoxetine treatment in the postpartum period: effects on platelet serotonin and plasma drug levels in Breastfeeding mother-infant pairs. *Pediatrics* 2003; **112**:e425.
41. Taddio A, et al. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996; **36**:42-47.
42. Brent NB, et al. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; **37**:41-44.
43. Kristensen JH, et al. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999; **48**:521-527.
44. Burch KJ, et al. Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk. *Pediatrics* 1992; **89**:676-677.
45. Morris R, et al. Serotonin syndrome in a breast-fed neonate. *BMJ Case Rep* 2015; **2015**.
46. Hendrick V, et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry* 2001; **179**:163-166.
47. Piontek CM, et al. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**:111-113.
48. Yoshida K, et al. Fluvoxamine in breast-milk and infant development. *Br J Clin Pharmacol* 1997; **44**:210-211.
49. Hagg S, et al. Excretion of fluvoxamine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2000; **49**:286-288.
50. Arnold LM, et al. Fluvoxamine concentrations in breast milk and in maternal and infant sera. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:491-492.
51. Kristensen JH, et al. The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breastfed infants. *J Hum Lact* 2002; **18**:139-143.
52. Wright S, et al. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991; **31**:209.
53. Uguz F. Gastrointestinal side effects in the baby of a breastfeeding woman treated with low-dose fluvoxamine. *J Hum Lact* 2015; **31**:371-373.
54. Snider DE, Jr., et al. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984; **144**:589-590.
55. Singh N, et al. Transfer of isoniazid from circulation to breast milk in lactating women on chronic therapy for tuberculosis. *Br J Clin Pharmacol* 2008; **65**:418-422.
56. Buist A, et al. Mianserin in breast milk (Letter). *Br J Clin Pharmacol* 1993; **36**:133-134.
57. Smit M, et al. Mirtazapine in pregnancy and lactation: data from a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:163-167.
58. Smit M, et al. Mirtazapine in pregnancy and lactation - a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; **26**:126-135.
59. Buist A, et al. Plasma and human milk concentrations of moclobemide in nursing mothers. *Human Psychopharmacology* 1998; **13**:579-582.

ALGRAWANY

60. Pons G, et al. Moclobemide excretion in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990; **29**:27-31.
61. Begg EJ, et al. Paroxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999; **48**:142-147.
62. Stowe ZN, et al. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000; **157**:185-189.
63. Misri S, et al. Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**:828-832.
64. Ohman R, et al. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**:519-523.
65. Berle JO, et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:1228-1234.
66. Merlob P, et al. Paroxetine during breast-feeding: infant weight gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr* 2004; **163**:135-139.
67. Abdul Aziz A, et al. Severe paroxetine induced hyponatremia in a breast fed infant. *J Bahrain Med Soc* 2004; **16**:195-198.
68. Hendrick V, et al. Paroxetine use during breast-feeding. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:587-589.
69. Spigset O, et al. Paroxetine level in breast milk. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**:39.
70. Uguz F, et al. Short-term safety of paroxetine and sertraline in breastfed infants: a retrospective cohort study from a university hospital. *Breastfeed Med* 2016; **11**:487-489.
71. Hackett LP, et al. Transfer of reboxetine into breastmilk, its plasma concentrations and lack of adverse effects in the breastfed infant. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; **62**:633-638.
72. Llewellyn A, et al. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; **59 Suppl 2**:41-52.
73. Mammen OK, et al. Sertraline and norsertraline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**:100-103.
74. Altshuler LL, et al. Breastfeeding and sertraline: a 24-hour analysis. *J Clin Psychiatry* 1995; **56**:243-245.
75. Dodd S, et al. Sertraline analysis in the plasma of breast-fed infants. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; **35**:545-546.
76. Dodd S, et al. Sertraline in paired blood plasma and breast-milk samples from nursing mothers. *Hum Psychopharmacol* 2000; **15**:161-264.
77. Epperson N, et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 2001; **158**:1631-1637.
78. Stowe ZN, et al. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:73-80.
79. Muller MJ, et al. Serotonergic overstimulation in a preterm infant after sertraline intake via breastmilk. *Breastfeed Med* 2013; **8**:327-329.
80. Wisner KL, et al. Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 1998; **155**:690-692.
81. Verbeeck RK, et al. Excretion of trazodone in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986; **22**:367-370.
82. Yoshida K, et al. Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breastfeeding. *J Psychopharmacol* 1999; **13**:64-80.
83. Misri S, et al. Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for postnatal depression. *Drug Saf* 2002; **25**:903-911.
84. Yoshida K, et al. Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants i breastmilk. *J Affect Disord* 1997; **43**:225-237.
85. Frey OR, et al. Adverse effects in a newborn infant breast-fed by a mother treated with doxepin. *Ann Pharmacother* 1999; **33**:690-693.
86. Ilett KF, et al. The excretion of dothiepin and its primary metabolites in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1992; **33**:635-639.
87. Kemp J, et al. Excretion of doxepin and N-desmethyldoxepin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1985; **20**:497-499.
88. Buist A, et al. Effect of exposure to dothiepin and northiaden in breast milk on child development. *Br J Psychiatry* 1995; **167**:370-373.
89. Khachman D, et al. Clomipramine in breast milk: a case study *J Pharm Clin* 2007; **28**:33-38.
90. Uguz F. Poor feeding and severe sedation in a newborn nursed by a mother on a low dose of amitriptyline. *Breastfeed Med* 2017; **12**:67-68.
91. Koren G, et al. Can venlafaxine in breast milk attenuate the norepinephrine and serotonin reuptake neonatal withdrawal syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; **28**:299-302.
92. Ilett KF, et al. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002; **53**:17-22.
93. Newport DJ, et al. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:1304-1310.
94. Ilett KF, et al. Assessment of infant dose through milk in a lactating woman taking amisulpride and desvenlafaxine for treatment-resistant depression. *Ther Drug Monit* 2010; **32**:704-707.
95. Misri S, et al. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2006; **26**:508-511.
96. Hendrick V, et al. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001; **158**:2089-2090.
97. Rampono J, et al. Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression. *Arch Womens Ment Health* 2011; **14**:49-53.
98. Ilett KF, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **45**:459-462.
99. Teoh S, et al. Estimation of rac-amisulpride transfer into milk and of infant dose via milk during its use in a lactating woman with bipolar disorder and schizophrenia. *Breastfeed Med* 2010; **6**:85-88.
100. Uguz F. breastfed infants exposed to combined antipsychotics: two case reports. *Am J Ther* 2016; **23**:e1962-e1964.
101. O'Halloran SJ, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantifying amisulpride in human plasma and Breast milk, applied to measuring drug transfer to a fully breast-fed neonate. *Ther Drug Monit* 2016; **38**:493-498.

102. Schlotterbeck P, et al. Aripiprazole in human milk. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; **10**:433.
103. Lutz UC, et al. Aripiprazole in pregnancy and lactation: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:204-205.
104. Watanabe N, et al. Perinatal use of aripiprazole: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:377-379.
105. Mendhekar DN, et al. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disorders* 2006; **8**:299-300.
106. Nordeng H, et al. Transfer of aripiprazole to breast milk: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:272-275.
107. Frew JR. Psychopharmacology of bipolar I disorder during lactation: a case report of the use of lithium and aripiprazole in a nursing mother. *Arch Women's Mental Health* 2015; **18**:135-136.
108. Yoshida K, et al. Breast-feeding and psychotropic drugs. *Int Rev Psychiatry (Abingdon, England)* 1996; **8**:117-124.
109. Patton SW, et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002; **47**:959-965.
110. Klinger G, et al. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; **10**:308-317.
111. Uguz F. Adverse events in a breastfed infant exposed to risperidone and haloperidol. *Breastfeed Med* 2019; **14**:683-684.
112. Mendhekar DN. Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; **19**:196-197.
113. Barnas C, et al. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994; **151**:945.
114. Shao P, et al. Effects of clozapine and other atypical antipsychotics on infants development who were exposed to as fetus: a post-hoc analysis. *PLoS One* 2015; **10**:e0123373.
115. Imaz ML, et al. Clozapine use during pregnancy and lactation: a case-series report. *Front Pharmacol* 2018; **9**:264.
116. Goldstein DJ, et al. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:399-403.
117. Croke S, et al. Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; **5**:243-247.
118. Gardiner SJ, et al. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; **160**:1428-1431.
119. Ambresin G, et al. Olanzapine excretion into breast milk: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:93-95.
120. Lutz UC, et al. Olanzapine treatment during breast feeding: a case report. *Ther Drug Monit* 2008; **30**:399-401.
121. Whitworth A, et al. Olanzapine and breast-feeding: changes of plasma concentrations of olanzapine in a breast-fed infant over a period of 5 months. *J Psychopharmacol* 2010; **24**:121-123.
122. Eli Lilly and Company Limited. Personal correspondence - olanzapine - use in pregnant or nursing women. 2011.
123. Gilad O, et al. Outcome of infants exposed to olanzapine during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2010; **6**:55-58.
124. Goldstein DJ, et al. Olanzapine use during breast-feeding. *Schizophr Res* 2002; **53 (Suppl 1)**:185.
125. Aydin B, et al. Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:206-208.
126. Stiegler A, et al. Olanzapine treatment during pregnancy and breastfeeding: a chance for women with psychotic illness? *Psychopharmacology (Berl)* 2014; **231**:3067-3069.
127. Var L, et al. Management of postpartum manic episode without cessation of breastfeeding: a longitudinal follow up of drug excretion into breast milk. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; **23 (Suppl 1)**:S382.
128. Manouilenko I, et al. Long-acting olanzapine injection during pregnancy and breastfeeding: a case report. *Arch Women's Mental Health* 2018; **21**:587-589.
129. Lee A, et al. Excretion of quetiapine in breast milk. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1715-1716.
130. Gentile S. Quetiapine-fluvoxamine combination during pregnancy and while breastfeeding (Letter). *Arch Women's Mental Health* 2006; **9**:158-159.
131. Seppala J. Quetiapine (Seroquel) is effective and well tolerated in the treatment of psychotic depression during breast feeding. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; (**7 Suppl 1**): S245.
132. Kruninger U, et al. Pregnancy and lactation under treatment with quetiapine. *Psychiatr Prax* 2007; **34 Suppl 1**:S75-S76.
133. Ritz S. Quetiapine monotherapy in post-partum onset bipolar disorder with a mixed affective state. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; **15 Suppl 3**:S407.
134. Rampono J, et al. Quetiapine and breast feeding. *Ann Pharmacother* 2007; **41**:711-714.
135. Tanoshima R, et al. Quetiapine in human breast milk - population PK analysis of milk levels and simulated infant exposure. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012; **19**:e259-e298.
136. Yazdani-Brojeni P, et al. Quetiapine in human milk and simulation-based assessment of infant exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2010; **87 Suppl 1**:S3-S4.
137. Var L, et al. Management of postpartum manic episode without cessation of breastfeeding: A longitudinal follow up of drug excretion into breast milk. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; **23 Suppl 2**:S382.
138. Van Boekholt AA, et al. Quetiapine concentrations during exclusive breastfeeding and maternal quetiapine use. *Ann Pharmacother* 2015; **49**:743-744.
139. Hill RC, et al. Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breast-feeding. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:285-286.
140. Aichhorn W, et al. Risperidone and breast-feeding. *J Psychopharmacol* 2005; **19**:211-213.
141. Ilett KF, et al. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. *Ann Pharmacother* 2004; **38**:273-276.
142. Ratnayake T, et al. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**:76-77.
143. Weggelaar NM, et al. A case report of risperidone distribution and excretion into human milk: how to give good advice if you have not enough data available. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:129-131.

ALGRAWANY

144. Ylikorkala O, et al. Treatment of inadequate lactation with oral sulpiride and buccal oxytocin. *Obstet Gynecol* 1984; **63**:57-60.
145. Ylikorkala O, et al. Sulpiride improves inadequate lactation. *Br Med J* 1982; **285**:249-251.
146. Aono T, et al. Augmentation of puerperal lactation by oral administration of sulpiride. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; **48**:478-482.
147. Polatti F. Sulpiride isomers and milk secretion in puerperium. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1982; **9**:144-147.
148. Aono T, et al. Effect of sulpiride on poor puerperal lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **143**:927-932.
149. Matheson I, et al. Milk concentrations of flupenthixol, nortriptyline and zuclopenthixol and between-breast differences in two patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; **35**:217-220.
150. Kirk L, et al. Concentrations of Cis(Z)-flupentixol in maternal serum, amniotic fluid, umbilical cord serum, and milk. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; **72**:107-108.
151. Aaes-Jorgensen T, et al. Zuclopenthixol levels in serum and breast milk. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; **90**:417-418.
152. Schlotterbeck P, et al. Low concentration of ziprasidone in human milk: a case report. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; **12**:437-438.
153. Chaudron LH, et al. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**:79-90.
154. Wisner KL, et al. Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychopharmacol* 1998; **18**:167-169.
155. Ernst CL, et al. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; **63 Suppl 4**:42-55.
156. Meador KJ, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010; **75**:1954-1960.
157. Zhao M, et al. [A case report of monitoring on carbamazepine in breast feeding woman]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2010; **42**:602-603.
158. Froescher W, et al. Carbamazepine levels in breast milk. *Ther Drug Monit* 1984; **6**:266-271.
159. Frey B, et al. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr* 1990; **150**:136-138.
160. Merlob P, et al. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother* 1992; **26**:1563-1565.
161. Veiby G, et al. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort Study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013; **70**:1367-1374.
162. Pynnonen S, et al. Letter: carbamazepine and mother's milk. *Lancet* 1975; **2:563**.
163. Meador KJ, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatrics* 2014; **168**:729-736.
164. Ohman I, et al. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; **41**:709-713.
165. Liporace J, et al. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav* 2004; **5**:102-105.
166. Gentile S. Lamotrigine in pregnancy and lactation (Letter). *Arch Women's Mental Health* 2005; **8**:57-58.
167. Page-Sharp M, et al. Transfer of lamotrigine into breast milk (Letter). *Ann Pharmacother* 2006; **40**:1470-1471.
168. Rambeck B, et al. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; **51**:481-484.
169. Tomson T, et al. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997; **38**:1039-1041.
170. Newport DJ, et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; **122**:e223-e231.
171. Fotopoulou C, et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009; **85**:60-64.
172. Nordmo E, et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009; **43**:1893-1897.
173. Wakil L, et al. Neonatal outcomes with the use of lamotrigine for bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: a case series and review of the literature. *Psychopharmacol Bull* 2009; **42**:91-98.
174. Birnbaum AK, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol* 2020; **77**:441-450.
175. Kacirova I, et al. A short communication: lamotrigine levels in milk, mothers, and breastfed infants during the first postnatal month. *Ther Drug Monit* 2019; **41**:401-404.
176. Bedussi F, et al. Normocytic normochromic anaemia and asymptomatic neutropenia in a 40-day-old infant breastfed by an epileptic mother treated with lamotrigine: infant's adverse drug reaction. *J Paediatr Child Health* 2018; **54**:104-105.
177. Newmark RL, et al. Risk-benefit assessment of infant exposure to lithium through breast milk: a systematic review of the literature. *Int Rev Psychiatry (Abingdon, England)* 2019; **31**:295-304.
178. Westergren T, et al. Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child - A case report. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; **2**:22-23.
179. Gentile S. Topiramate in pregnancy and breastfeeding. *Clin Drug Investig* 2009; **29**:139-141.
180. Piontek CM, et al. Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**:170-172.
181. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008; **118**:281-290.
182. Spigset O, et al. Excretion of psychotropic drugs into breast milk: pharmacokinetic overview and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; **9**:111-134.
183. Hagg S, et al. Anticonvulsant use during lactation. *Drug Saf* 2000; **22**:425-440.
184. Iqbal MM, et al. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002; **53**:39-49.
185. Buist A, et al. Breastfeeding and the use of psychotropic medication: a review. *J Affect Disord* 1990; **19**:197-206.
186. Fisher JB, et al. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstet Gynecol* 1985; **66**:34S-35S.
187. Davanzo R, et al. Benzodiazepine e allattamento materno. *Medico E Bambino* 2008; **27**:109-114.

188. Kelly LE, et al. Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. J Pediatr 2012; 161:448-451.
189. Birnbaum CS, et al. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. Pediatrics 1999; 104:e11.
190. Darwish M, et al. Rapid disappearance of zaleplon from breast milk after oral administration to lactating women. J Clin Pharmacol 1999; 39:670-674.
191. Pons G, et al. Excretion of psychoactive drugs into breast milk. Pharmacokinetic principles and recommendations. Clin Pharmacokinet 1994; 27:270-289.
192. Matheson I, et al. The excretion of zopiclone into breast milk. Br J Clin Pharmacol 1990; 30:267-271.
193. Ilett KF, et al. Transfer of dexamphetamine into breast milk during treatment for attention deficit hyperactivity disorder. Br J Clin Pharmacol 2007; 63:371-375.
194. Hackett LP, et al. Methylphenidate and breast-feeding. Ann Pharmacother 2006; 40:1890-1891.
195. Bolea-Alamanac BM, et al. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. Br J Clin Pharmacol 2014; 77:96-101.
196. Marchese M, et al. Is it safe to breastfeed while taking methylphenidate? Can Fam Physician 2015; 61:765-766.
197. Aurora S, et al. Evaluating transfer of modafinil into human milk during lactation: a case report. J Clin Sleep Med 2018; 14:2087-2089.
198. Calvo-Ferrandiz E, et al. Narcolepsy with cataplexy and pregnancy: a case-control study. J Sleep Res 2018; 27:268-272.

قراءة متعمقة

National Institute for Health Care and Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline [CG192] 2014 (Last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg192

الفصل 8

الاعتلال الكبدي و الكلوي

الاعتلال الكبدي

المرضى المصابين بالاعتلال الكبدي قد يتظاهر لديهم

- إنخفاض القدرة على إستقلاب منتجات الفضلات الحيوية, البروتينات الغذائية والمواد الأجنبية مثل الأدوية. الإختلاطات السريرية تتضمن اعتلال دماغي كبدي وزيادة الأعراض الجانبية للجرعات الدوائية.
- قلة القدرة على استحداث بروتينات البلازما وعوامل التخثر المعتمدة على فيتامين ك. الإختلاطات السريرية تتضمن نقص ألبومين الدم, يؤدي في الحالات الشديدة إلى الإستسقاء. يجب توقع السمية الزائدة من الأدوية ذات الإرتباط العالي بالبروتين. وهناك أيضا زيادة خطر النزف من الأدوية المخرشة للمعدة ربما من مثبطات إعادة إمتصاص السيروتونين الإنتقائية.
- إنخفاض الدوران الدموي الكبدي. الاختلاطات السريرية تتضمن دوالي مري وإرتفاع مستويات البلازما نتيجة الأدوية التي تخضع لعملية استقلاب المرور الأولي.

المبادئ العامة

اختبارات وظائف الكبد تعتبر واسم ضعيف في تحديد سعة الكبد الإستقلابية, حيث أنه يكون الاحتياطي الكبدي كبير. مع الإشارة على أن الكثير من المرضى المصابين بآفات كبدية مزمنة يكونون غير عرضيين أو يملكون أعراض سريرية غير ثابتة. دائماً يجب على الأعراض السريرية أن تؤخذ بعين الإعتبار قبل الإلتزام بالقواعد الثابتة التي تتضمن اختبارات وظائف الكبد.
هناك القليل من الدراسات السريرية المتعلقة في استخدام الأدوية النفسية لدى الأشخاص المصابين بآفات كبدية. يجب الإلتزام بالمبادئ التالية:

1. وصف أقل مايمكن من الأدوية
2. الاستخدام الأدنى للجرعات البدئية, خاصة في الأدوية ذات الإرتباط العالي بالبروتينات. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات, مثبطات إعادة إمتصاص السيروتونين الإنتقائية (عدا السيتالوبرام), ترازودون و مضادات الذهان التي من الممكن أن تسبب زيادة في مستويات البلازما, على الأقل في البداية. ذلك لن يكون معكوساً على مستويات البلازما الكلية. أستخدم أقل جرعة من الأدوية التي تخضع بشكل كبير إلى عملية استقلاب المرور الأول. مثل الأدوية التي تتضمن مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات وهالوبيريدول.

The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry, Fourteenth Edition. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes and Allan H. Young.
© 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd.

A L GRA WANY

3. كن حذر مع الأدوية التي تستقلب بشكل واسع في الكبد (خاصة الأدوية النفسية). قد نضطر لاستخدامها بجرعات خفيفة. الإستثناءات هي سولبيريد, أميسولبرايد, ليثيوم وغابابينتين, التي جميعها لا تخضع أو قد تخضع كحد أدنى من الإستقلاب في الكبد.
4. إترك فترات أطول بين الزيادة في الجرعات الدوائية. تذكر أن العمر النصفي لمعظم الأدوية تزيد مدته في الاعتلال الكبدي, لذلك سوف تأخذ البلازما وقت أطول للوصول إلى مستويات مستقرة.
5. إذا نقص مستوى الألبومين, فكر بالآثار المترتبة على الأدوية التي ترتبط بالروابط البروتينية بشكل كبير, وإذا كان هناك استسقاء ضع بالاعتبار زيادة تأثير الأدوية المنحلة بالماء بشكل كبير بسبب زيادة التوزيع.
6. تجنب الأدوية التي لها عمر نصف طويل أو تلك التي تحتاج لأن تستقلب لتجعلها عملية الاستقلاب نشطة.
7. دائماً راقب بعناية الأعراض الجانبية, التي من الممكن أن تكون متأخره.
8. تجنب الأدوية المهدئة للغاية لأنها تسبب خطر التعجيل بالاعتلال الدماغي الكبدي.
9. تجنب الأدوية التي تسبب الإمسك بشدة لأنها تسبب خطر التعجيل بالاعتلال الدماغي الكبدي.
10. تجنب الأدوية المهروفة بأنها سامة للكبد في حد ذاتها (مثل مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين, الكلوربرومازين).
11. اختار الأدوية الأقل خطراً (انظر إلى الجداول في الأسفل) وراقب وظائف الكبد اسبوعياً, على الأقل في البداية. إذا تدهورت وظائف الكبد بعد تقديم دواء جديد, يجب أن تضع بعين الاعتبار التبديل إلى دواء آخر. الانتباه الى أنه من الممكن حدوث سمية كبدية بسبب تصالب الأدوية مع بعضها, خاصة إذا كانت الأدوية متشابهه هيكلياً.[1]

هذه القواعد يجب دائماً أن تلاحظ قي آفات الكبد الحادة (نقص ألبومين, زيادة زمن التخثر, الإستسقاء, اليرقان, اعتلال الدماغ, إلخ.). المعلومات المذكورة سابقا وفي الصفحات التالية, يجب أن يتم تفسيرها في سياق الأعراض السريرية للمريض.

مضادات الذهان في الاعتلال الكبدي

ثلث المرضى الذين وصفت لديهم الأدوية المضادة للذهان لديهم على الأقل واحد من الوظائف الكبدية غير طبيعي وفي 4% منهم على الأقل لديهم أحد الوظائف الكبدية مرتفعة حتى ثلاثة أضعاف الحد الطبيعي. غالباً ما تتأثر الترانس أمينات وهذا يحدث بشكل عام خلال 1-6 أسابيع من بدء العلاج.[2] نادراً ما يؤدي ذلك إلى أذية كبيرة في الكبد سريرياً. تطور المتلازمة الإستقلابية (البدانة, المقاومة للأنسولين) قد تكون مرتبطة بظهور الكبد الدهني الغير كحولي لاحقاً أثناء العلاج.[3,4]

الجدول 8.1 مضادات الذهان في الإعتلال الكبدي

الدواء	التعليقات
أميزولبرايد[5,6]	يتم إفرازه بشكل أساسي عن طريق الكلى, لذا لا ينبغي أن يكون تخفيض الجرعة ضرورياً طالما أن وظائف الكلى طبيعية. يرتبط بشكل غير شائع مع إرتفاع الترانسأمينات وإصابة خلايا الكبد.
أريبيبرازول[8–5]	يتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد. تشير البيانات المحدودة إلى أن الاعتلال الكبدي له تأثير ضئيل على الحرائك الدوائية. تنص SPC على أنه لا يلزم تخفيض الجرعة في حالة الاعتلال الكبدي الخفيف إلى المتوسط، ولكن يجب الحذر في حالة الاعتلال الشديد. تشير القليل من التقارير إلى وجود حالات من تسمم الكبد، وزيادة مستوى الوظائف الكبدية، والتهاب الكبد واليرقان.[11–2,9]

الجدول 8.1 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
أسينابين[5,6,8]	يتم استقلابه في الكبد. توصي SPC بتجنبه عند الإصابة بأمراض الكبد الحادة (زيادة بمقدار 7 أضعاف في التعرض للأسينابين). لا حاجة لتعديل الجرعة في حالات إصابات الكبد الخفيفة إلى المتوسطة،[12] ولكن يجب أخذ الحذرمن إمكانية زيادة مستويات البلازما في المرضى الذين يعانون من اعتلال معتدل. تعتبر الارتفاعات العابرة وغير المصحوبة بأعراض في الترانسأمينات, AST وALT شائعة، خاصة في وقت مبكر من العلاج. تقرير حالة واحدة عن إصابة الكبد الركودية الخفيفة التي تتوقف عند إيقاف العلاج.[13]
بريكسبيرازول[6,14]	القليل من المعلومات متوفره. لا تستخدم أكثر من 3 ملغ / يوم (الفصام) أو 2 ملغ / يوم (الاكتئاب) في الفشل الكبدي المعتدل أو الشديد. عمر النصف طويل~ (90 ساعة)
كاريبرازين[6,15]	في بعض الأحيان تحدث زيادات غير عرضية في ALT وAST .ليس هناك حاجة لتعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من فشل كبدي خفيف أو متوسط؛ لا ينصح به في آفات الكبد الشديدة (لم يتم تقييمه). عمره النصف طويل~ (2-4 أيام). تم الإبلاغ عن اتهاب الكبد.
كلوزابين[1,5,6,16–18]	مهدئ جداً ويسبب الإمساك. يمنع استخدامه في حالات أمراض الكبد النشطة المرتبطة بالغثيان، فقدان الشهية أو اليرقان، أمراض الكبد المترقية أو الفشل الكبدي. في الأمراض الأقل خطورة، ابدأ بجرعة 12.5 ملغ ثم قم بزيادة الجرعة ببطء، ومن ثم تعديل وتوجية الجرعة باستخدام مستويات البلازما التي تفيد في قياس القدرة على الإستقلاب. يترافق في الكثير من الأحيان بالتغيرات في إنزيمات الكبد مقارنة بمضادات الذهان الأخرى. تحدث ارتفاعات عابرة في AST وALT وGGT لأكثر من ضعف المعدل الطبيعي في أكثر من 10% من الأشخاص الأصحاء جسديًا، وتختفي تلقائيًا خلال 6 الى 12 أسبوعًا.[19] تم الإبلاغ عن التهاب الكبد الناجم عن الكلوزابين، واليرقان، والركود الصفراوي، وفشل الكبد؛ يجب إيقاف إعطاء الكلوزابين إذا تطورت هذه الأعراض. وقد تم وصفه بنجاح بعد الشفاء من التهاب الكبد.[20,21] انظر القسم الخاص بالآثار الجانبية للكلوزابين في الفصل الأول.
فلوبينتيكسول/ زوكلوبينثيكسول[5,6,22,23]	يتم إستقلاب كلاهما على نطاق واسع في الكبد. تم الإبلاغ عن اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية و (نادراً) اليرقان تم الإبلاغ عنه مع تناول الفلوبنثيكسول[5]. تم الإبلاغ عن ارتفاعات صغيرة وعابرة في الترانسأمينات والتهاب الكبد الركودي واليرقان في بعض المرضى الذين عولجوا بالزوكلوبينثيكسول. تقرير واحد عن التهاب الكبد الناجم عن تناول الفلوبنتكسول.[24] لا توجد تقارير أدبية أخرى عن الاستخدام أو الأذى.[25] قم بتقليل الجرعات بنسبة 50٪ في المرضى الذين يعانون من اختلال وظائف الكبد. من الأفضل تجنب الأدوية التي تطرح بشكل بطيء، لأن الحرائك الدوائية المتغيرة ستجعل تعديل الجرعة أمرًا صعباً، كما أن الآثار الجانبية الناجمة عن تراكم الجرعة تكون أكثر احتمالية.
هالوبيريدول [5]	يتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد. يجب أن تقسَم الجرعات الأولية. تقارير معزولة عن ركوده صفراوية، فشل كبدي حاد، التهاب الكبد واختبارات وظائف الكبد غير طبيعية[5,6].
إيلوبيريدون [6,8,26]	يتم استقلابه في الكبد. يجب تقليل الجرعة في حالة الاعتلال المعتدل (زيادة المستقلبات النشطة بمقدار الضعفين) ويجب تجنبها تمامًا في حالة الاعتلال الكبدي الشديد (لم يتم إجراء أي دراسات). لا يلزم تخفيض الجرعة في حالات الاعتلال الخفيف. تقارير نادرة من حصى صفراوية.
لوماتيبيرون [27,28]	يتم استقلابه في الكبد إلى مستقلبات نشطة. لا حاجة لتعديل الجرعة في حالات الاعتلال الخفيف. توصي الشركة المصنعة بتجنب زيادة التعرض للوماتيبرون في حالات الاعتلال المتوسطة والشديدة. تم الإبلاغ عن زيادات في الترانسأمينات في تجارب الترخيص.
لوراسيدون [5,6,8]	يتم استقلابه في الكبد. توصي SPC بجرعة تبدأ من 18.5 ملغ (20 ملغ) في حالة الاعتلال الكبدي، والجرعة القصوى 74 ملغ (80 ملغ) / يوم في حالة الاعتلال الكبدي المعتدل (زيادة التعرض بمقدار 1.7 ضعفًا)، و37 ملغ (40 ملغ) في حالة الاعتلال الشديد (زيادة التعرض بمقدار 3 أضعاف). ليس هناك حاجة لتعديل الجرعة في حالة الاعتلال الكبدي الخفيف. تم الإبلاغ عن زيادات في TLA بشكل غير متكرر.

(يتبع)

A L GRA WANY

الجدول 8.1 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
أولانزابين [1,5,6,8]	على الرغم من استقلابه الكبدي على نطاق واسع، يبدو أن الحرائك الدوائية للأولانزابين تتغير قليلًا في القصور الكبدي الشديد. هو مهدئ ومضاد للكولين (يمكن أن يسبب الإمساك)، لذا ينصح بالحذر. ابدأ بجرعة 5 ملغ/يوم في حالة الاعتلال المتوسط أو الشديد وفكر في استخدام مستويات البلازما لتوجيه الجرعة (استهدف 20-40 ميكروغرام/لتر). إن الارتفاعات المرتبطة بالجرعة والعابرة وغير المصحوبة بأعراض في ALT وAST شائعة جدًا عند البالغين الأصحاء جسدياً، خاصة في بداية العلاج. الأشخاص الذين يعانون من أمراض الكبد أو أولئك الذين يتناولون أدوية أخرى سامة للكبد قد يكونون في خطر متزايد. حالات نادرة من التهاب الكبد في الدراسات.
باليبيريدون [5,6,8]	يفرز بشكل رئيسي عن طريق الكلى دون تغيير، لذلك لا يلزم تعديل الجرعة في حالة الاعتلال الخفيف إلى المتوسط. ومع ذلك، لا توجد بيانات متاحة فيما يتعلق بالاعتلال الكبدي الشديد والخبرة السريرية محدودة لذا يلزم الحذر. تم الإبلاغ عن ارتفاع في الترانسأمينات وغاما جي تي، وبعض حالات اليرقان. قد يكون خيارًا جيدًا للمرضى الذين يعانون من مرض - كبدي موجود مسبقًا.[29-31] تقرير حالة واحدة عن تسمم الكبد بالريسبيريدون الذي لم يتوقف عند التحول إلى باليبيريدون من الممكن أن يسبب بالبيريدون تسمم الكبد.[32]
فينوثيازينات [5,6]	كلها تسبب الخمول والإمساك. تم الإبلاغ عن اضطرابات عابرة في وظائف الكبد. يرتبط بالركودة الصفراوية وبعض التقارير عن تليف الكبد الخاطف. من الأفضل تجنبه تمامًا في حالة الاعتلال الكبدي، حيث يتم منع استخدام بعض الفينوثيازينات بشكل فعال. الكلوربرومازين سام بشكل خاص للكبد ويرتبط أيضًا بحالات نادرة من اليرقان الانسدادي المناعي الذي قد يتطور إلى آفه كبدية.
بيمافانزيرين [6]	يمتلك المستقلب الفعال نصف عمر طويل جدًا (200 ساعة) – لا ينصح باستخدامه في حالات الاعتلال الكبدي. لايبدو أنه سام للكبد.
كويتاپين [5,6,8,33]	يتم استقلابه على بشكل واسع في الكبد ولكن نصف عمره قصير. يتم تقليل التصفية بمعدل 30٪ في حالة الاعتلال الكبدي، لذا ابدأ بجرعة 25 ملغم / يوم (مستحضر IR) أو 50 ملغ / يوم (مستحضر XL) ثم قم بالزيادة بزيادات قدرها 25-50ملغ / يوم. يمكن أن يسبب الخمول والإمساك. تم الإبلاغ عن ارتفاعات عابرة فيAST وALT وGGT، ونادرا ما تحدث اليرقان والتهاب الكبد. تم الإبلاغ عن العديد من حالات الفشل الكبدي المميت وتلف خلايا الكبد في الأدبيات. يصف عدد من الدراسات الاستخدام لدى المرضى الذين يعانون من إدمان الكحول.[34-36]
ريسبيريدون [1,5,6,8]	يتم استقلابه عن طريق الكبد بشكل واسع ويرتبط بدرجة عالية بالبروتين. يوصي المصنعون بجرعة أولية مخففة وزيادة الجرعة ببطئ. أولئك الذين يعانون من اعتلال شديد يجب أن يبدأوا بجرعة 0.5 ملغ مرتين يومياً، ويزيدوا بمقدار0.5 ملغ مرتين يومياً بمعدل أقصى أسبوعي للجرعات التي تزيد عن 1.5 ملغ مرتين يومياً. يمكن البدء بجرعة ريسبيريدون كونستا بجرعة 12.5 ملغ كل أسبوعين، أو 25 ملغ كل أسبوعين إذا تم تحمل جرعة فموية يومية قدرها 2 ملغ. تم الإبلاغ عن ارتفاعات عابرة وبدون أعراض في وظائف الكبد والتهاب الكبد الركودي واليرقان وحالات نادرة من الفشل الكبدي. تم الإبلاغ عن سمية كبدية متعلقة بالبيريدون.[32] قد ينشأ التهاب الكبد الدهني نتيجة لزيادة الوزن.[37]
سولبرايد [5,6]	يُفرز بشكل كامل تقريبًا عن طريق الكلى مع إمكانية منخفضة للتسبب في الخمول أو الإمساك. لا ينبغي أن يكون تخفيض الجرعة مطلوبا. من الشائع حدوث ارتفاع في إنزيمات الكبد. تقارير معزولة عن حالات اليرقان الركودي وتليف الكبد الصفراوي الأولي.

ALT ألانين ترانس أميناز, AST أسبارتات ترانس أميناز، bd,bis,die (مرتين في اليوم)؛GGT = ترانسفيراز جاما جلوتاميل.

الأدوية المضادة للاكتئاب في حالات الاعتلال الكبدي

مع مضادات الاكتئاب، 0.5-3% يصابون بارتفاع خفيف لاعرضي في الترانسأمينات الكبدية.[38] تكون البداية عادة بين عدة أيام وستة أشهر من بدء العلاج ويكون كبار السن أكثر عرضة للخطر.[38] ومع ذلك، فإن تأذي الكبد الواضح سريريًا نادر، ومعظمه حالات فردية (لا يمكن التنبؤ به ولاعلاقة لها بالجرعة). تم وصف السمية المتقاطعة داخل الفصل[38].

الجدول 8.2 مضادات الاكتئاب في الاعتلال الكبدي

الدواء	التعليقات
أغوميلاتين[5,6,38–40]	يسبب إصابة الكبد بما في ذلك الفشل الكبدي، وزيادة إنزيمات الكبد بأكثر من عشر أضعاف الحد الأقصى الطبيعي، وتم الإبلاغ عن التهاب الكبد، ويحدث بالعادة خلال الأشهر الأولى من العلاج وفي بشكل نادر يكون مميت. يمنع استخدامه في حالات الاعتلال الكبدي، بما في ذلك تليف الكبد وأمراض الكبد. تم الإبلاغ عن زيادة في الترانسأمينات المرتبطة بالجرعة. قم بإجراء اختبارات وظائف الكبد في البداية ثم كل 3, 6, 12, 24 أسبوعًا أثناء البدء وعند كل زيادة في الجرعة، وكذلك عندما تظهر أعراض سريرية. توقف عن العلاج إذا ارتفعت الترانسأمينات أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأقصى الطبيعي. يجب استخدامه بحذر عند وجود عوامل خطر أخرى للإصابة بأمراض الكبد. وفي ظل قيود المراقبة الحالية, فإن خطر إصابة الكبد ليس أعلى من مضادات الاكتئاب الأخرى.[41,42]
بريكسانولون[6,19]	لا حاجة لتعديل الجرعة في حالة القصور الكبدي. لا يبدو أنه سام للكبد، على الرغم من أن الخبرة محدودة.
دولوكسيتين[5,6,43–47]	يتم استقلابه في الكبد. حتى في حالات الاعتلال الخفيف يقل التخلص من الدواء بشكل ملحوظ. تقارير عن إصابة خلايا الكبد (يزيد إنزيم الكبد بأكثر من 10 أضعاف الحد الأقصى للمستوى الطبيعي) وبشكل أقل شيوعاً اليرقان. تم الإبلاغ عن فشل كبدي، مميت في بعض الأحيان. يمنع استخدامه في حالات الاعتلال الكبدي.
فلوكسيتين[5,6,48–52]	يتم استقلابه بشكل كبير في الكبد وله نصف عمر طويل (يزداد بشكل أكبر في القصور الكبدي). توضح الدراسات الحركية التراكم الدوائي في تليف الكبد المعوض. على الرغم من أنه يوصى بتقليل الجرعة (ما لا يقل عن50 ٪) أو جرعات يومية بديلة، إلا أن الأمر قد يستغرق عدة أسابيع للوصول إلى مستويات المصل المستقرة، مما يجعل استخدام الفلوكسيتين معقدًا. تم العثور على زيادات لاعرضية في اختبارات وظائف الكبد في0.5 ٪ من البالغين الأصحاء. تم الإبلاغ عن حالات نادرة من التهاب الكبد.
ليفوميلناسيبران , ميلناسيبران [6,19]	لا يلزم تعديل الجرعة في حالة الاعتلال الكبدي، على الرغم من أن الشركات المصنعة للميلناسيبران توصي بتجنبه في أمراض الكبد المزمنة أو عند تعاطي الكحول أو الاضراب الوظيفي الشديد. تم الإبلاغ عن زيادة في إنزيمات الكبد، والتهاب الكبد مع الميلناسيبران. يجب التوقف عن الاستخدام في حالة حدوث اليرقان أو خلل في الكبد.
MAOIs[5,6,53]	حالات نادرة من تنخر كبدي مميت، تسمم كبدي ويرقان مع دواء الفينيلزين، نادرا التهاب الكبد مع الترانيلسيبرومين وحالة واحدة معزولة من تسمم الكبد مميتة مع الموكلوبيميد. يجب تقليل جرعات الموكلوبيميد إلى النصف أو الثلث في حالة الاعتلال الكبدي، أو زيادة الفاصل الزمني بين الجرعات. لم يرتبط السيليجيلين عن طريق الحقن عبر الجلد بإصابة الكبد.[54] يُمنع استخدام مثبطات MAO غير الانتقائية في المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي.
ميرتازابين[5,6,55]	يتم استقلابه في الكبد ومهدئ. يوصى بتخفيض الجرعة بنسبة 50% بناءً على البيانات الحركية، زيادات خفيفة لاعرضية في اختبارات وظائف الكبد التي تظهر عند البالغين الأصحاء (ALT أكبر من 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي في 2٪). تم الإبلاغ عن حالات قليلة من تلف الخلايا الصفراوية والكبدية. وقد استخدم بأمان في المرضى الذين يعانون من التهاب الأقنية الصفراوية الأولي.[56]
SSRIs[5,6,47,52,57–64]	يتم استقلابها جميعًا عن طريق الكبد وتتراكم عند الجرعات المزمنة. قد تكون هناك حاجة إلى تقليل الجرعة (بما في ذلك تقليل الجرعة القصوى بنسبة 50%65 و/أو تقليل تكرار الجرعات) (انظر الشروط الخاصة لكل وحدة للحصول على التفاصيل). تم الإبلاغ عن حالات مرتفعة من LFTs وحالات نادرة من التهاب الكبد، بما في ذلك التهاب الكبد المزمن النشط، مع الباروكستين. كما ارتبط سيرترالين وفلوفوكسامين بالتهاب الكبد. السيتالوبرام والإسيتالوبرام والباروكستين لها تأثيرات ضئيلة على الإنزيمات الكبدية وقد تكون SSRIs المفضلة على الرغم من الإبلاغ عن تسمم الكبد في بعض الأحيان. يتم استخدام الباروكستين من قبل بعض وحدات الكبد المتخصصة مع وجود مشاكل قليلة واضحة. يتم استخدام سيرترالين وباروكستين في علاج الحكة الركودية.[66] كن على دراية بزيادة خطر النزيف.

(يتبع)

A L GRA WANY

الجدول 8.2 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
روبوكسيتين[5,6,67]	يوصى بتخفيض الجرعة الأولية بنسبة 50%. لا يبدو أن لها علاقة بالتسمم الكبدي.
تريسايكلكس[5,6,68]	يتم استقلابها جميعًا عن طريق الكبد، وترتبط بدرجة عالية بالبروتين وسوف تتراكم. وهي تختلف في ميلها إلى التسبب في النعاس والإمساك. وترتبط جميعها بارتفاع اختبارات وظائف الكبد وحالات نادرة من التهاب الكبد. من الأفضل تجنب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات المهدئة مثل تريميبرامين، إيميبرامين، دوثيبين (دوسوليبين) وأميتريبتيلين.
فينلافاكسين/ ديسفينلافاكسين[5,6,69,70]	ينصح بتخفيض الجرعة بنسبة 50% في حالات الاعتلال الكبدي الخفيف والمعتدل. تم الإبلاغ عن حالات نادرة من التهاب الكبد.
فيلازودون[6]	لا حاجة لتعديل الجرعة في حالة الاعتلال الكبدي. لا يبدو أنه يؤثر على إنزيمات الكبد ولا توجد حالات سمية كبدية، لكن البيانات محدودة، وقد تم ربط جميع ال SSRIs الأخرى بسمية الكبد.
فورتيوكسيتين[5,71,72]	يتم استقلابه بشكل واسع في الكبد. خبرة محدودة في الاعتلال الكبدي، لكن دراسات الحرائك الدوائية تشير إلى عدم الحاجة إلى تخفيض الجرعة. لا يبدو أن لها علاقة بالتسمم الكبدي.

ALT ألانين ترانس أميناز, ULN فوق الحد الطبيعي

مثبتات المزاج في الاعتلال الكبدي [5,6,73]

تم تلخيص التوصيات الخاصة باستخدام أدوية استقرار الحالة المزاجية في علاج القصور الكبدي في الجدول 8.3.

الجدول 8.3 مثبتات المزاج في الاعتلال الكبدي

الدواء	التعليقات
كاربامازبين[5,6,73]	يتم استقلابه على نطاق واسع عن طريق الكبد ومحفز قوي لإنزيمات CYP450 (وهذا يمكن أن يسبب ارتفاعات معتبره في gamma-GT وalk phos، والتي في حد ذاتها ليست مؤشرا للتوقف [5]). في الأمراض المزمنة المستقرة، ينصح بالحذر. يمنع استعماله في حالات أمراض الكبد الحادة. قم بتقليل جرعة البداية بنسبة 50%،[6] وقم بمعايرة الجرعة ببطء، باستخدام مستويات البلازما لتوجيه الجرعة. توقف إذا تدهورت LFTs. يرتبط بالتهاب الكبد والتهاب الأقنية الصفراوية واليرقان الركودي واليرقان الكبدي والفشل الكبدي (نادر). التأثيرات الكبدية الضارة هي أكثر شيوعًا في أول شهرين من العلاج.[73] غالبًا ما يرتبط ضرر خلايا الكبد بنتيجة سيئة. قد يتم تحديد قابلية التعرض للضرر الكبدي الناجم عن الكاربامازيبين وراثيا.
لاموتريجين[19]	يوصي المصنعون بتخفيض الجرعة الأولية بنسبة 50%, والزيادة التدريجية في الجرعة وجرعة صيانة في حالات الاعتلال الكبدي المتوسط وتقليل الجرعة بنسبة 75% في حالات الاعتلال الكبدي الشديد. توقف عن العلاج في حالة الطفح الجلدي الناتج عن اللاموتريجين (والذي قد يكون خطيرًا). ينصح بالحذر الشديد، خاصة عند النساء والأطفال، وإذا تم وصفه مع فالبروات. تم الإبلاغ عن ارتفاع LFTs والتهاب الكبد.
ليثيوم[6]	لا يتم استقلابه، لذا لا يلزم تخفيض الجرعة طالما أن وظائف الكلى طبيعية. استخدم مستويات المصل لتوجيه الجرعة ومراقبتها بشكل متكرر إذا تغيرت حالة الاستسقاء (سيتغير حجم التوزيع). تم الإبلاغ عن اضطرابات لاعرضية وعابرة بال LFT في نسبة صغيرة من المرضى الذين يتلقون علاجًا طويل الأمد.[19] تم الإبلاغ عن حالة واحدة من الاستسقاء وواحدة من فرط بيليروبين الدم على مدى عقود عديدة من استخدام الليثيوم في جميع أنحاء العالم.

(يتبع)

الجدول 8.3 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
فالبرويت[74]	يرتبط بشكل كبير بالبروتين ويتم استقلابه عن طريق الكبد. تخفيض الجرعة مع المراقبة الدقيقة لـ LFTs في اعتلال الكبد المعتدل. استخدم مستويات البلازما (قم بقياس المستويات الحرة - قد تبدو التركيزات الإجمالية طبيعية) لتوجيه الجرعة. ينصح الحذر. يبطل تأثيره في الاعتلال الكبدي الحاد و / أو النشط، أو وجود تاريخ عائلي من الاعتلال الشديد. يمكن أن يؤدي ضعف المسار الأستقلابي المعتاد إلى توليد المستقلبات السامة للكبد عبر مسار بديل. يزداد خطر تسمم الكبد لدى الأشخاص الذين يعانون من قصور كبدي إذا تم استخدام الساليسيلات بشكل متزامن. يرتبط بارتفاع LFTs والتسمم الكبدي الخطير بما في ذلك الفشل الكبدي الخاطف (المميت في بعض الأحيان). قد تكون أمراض الميتوكوندريا، وصعوبات التعلم، وتعدد الأدوية، والاضطرابات الأستقلابية وأمراض الكبد الكامنة عوامل خطر. سمية للكبد بشكل خاص عند الأطفال الصغار جدًا. الخطر الأكبر هو في الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج.

المنشطات في اعتلال الكبد[5,6,75]

التوصيات الخاصة باستخدام الأدوية المنشطة في الاعتلال الكبدي موضحة في الجدول 8.4.

الجدول 8.4 المنشطات في اعتلال الكبد

أتوموكسيتين[76]	خفض الجرعة الأولية والمستهدفة بنسبة 50% في حالات الاعتلال المعتدل، وبنسبة 75% في حالات الاعتلال الشديد. تقارير نادرة جدًا عن تسمم الكبد، والذي يتجلى في ارتفاع إنزيمات الكبد وزيادة البيليروبين مع اليرقان. تنص ال SPC على "التوقف عن علاج المرضى الذين يعانون من اليرقان أو وجود أدلة مخبرية على إصابة الكبد، وعدم إعادة البدء بالعلاج".
مثيل فينيديت[77]	تقارير نادرة عن اضطرابات في وظائف الكبد وتفاعلات فرط الحساسية.
ديكسامفيتامين /ليزديكسامفيتامين[78,79]	خبرة قليلة في أمراض الكبد، يوصي المصنعون بمعايرة الجرعة بحذر. نادرًا جدًا ما يرتبط بوظيفة الكبد غير الطبيعية، هناك تقريران عن حالة السمية الكبدية.[80-81]

المهدئات في اعتلال الكبد

يلخص الجدول 8.5 المهدئات الموصى بها في حالة الاعتلال الكبدي.

الجدول 8.5 المهدئات في اعتلال الكبد

بينزوديازبينات	يتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد. مدة تأثير طويلة خاصة بالنسبة للأدوية ذات المستقلبات النشطة (ديازيبام، ميدازولام، كلونازيبام). يفضل استخدام لورازيبام، أوكسازيبام والتيمازيبام لأنها لا تحتوي على مستقلبات نشطة ; يعتبر اللورازيبام الأكثر تحملاً في حالات أمراض الكبد المتقدمة ويستخدم بشكل شائع في سحب الكحول. ارتفاع إنزيم المصل غير شائع وإصابة الكبد نادرة جدًا.[19]
بروميتازين[6]	يتم استقلابة في الكبد بشكل واسع. يوصي المصنعون بالحذر في حالة اعتلال الكبد. تم الإبلاغ عن اليرقان عند تناول جرعات عالية، ولا توجد تقارير عن اضطرابات في LFT أو سمية عند تناول جرعات أقل.[19]
أدوية Z[6,82,83]	يتم استقلابها كبديًا، ولكن جميعها لها نصف عمر قصير نسبيًا (1-7 ساعات). قلل الجرعات الأولية في حالات الاعتلال الخفيف إلى المتوسط (استخدم زوبيكلون 3.75 ملغ، زولبيديم 5 ملغ، زاليبلون 5 ملغ)، ويجب التجنب في حالات الاعتلال الشديد. يخضع الزاليبلون لعملية استقلاب أولية كبيرة وتزداد تركيزات الزولبيديم في البلازما ونصف العمر بشكل ملحوظ في القصور الكبدي؛ يجب استخدام هذه العوامل بحذر.[84] على الرغم من أن الزوبيكلون يحوي على أطول عمر نصف، إلا أن هذا قد لا يكون ذا صلة سريريًا إلا في المرض الشديد.[83] لم يرتبط زوبيكلون وزاليبلون بالتسمم الكبدي. هناك تقارير نادرة عن وجود اضطرابات في LFTs وحالة واحدة لإصابة الكبد بالزولبيديم.

(يتبع)

A L GRA WANY

الجدول 8.5 (مواصلة)

ميلاتونين[6,85]	المعالجة المعقدة للميلاتونين في اعتلال الكبد: انخفاض التخليص ونصف العمر المطول يساهمان في ارتفاع مستويات الدورة الدموية للميلاتونين الداخلي في ساعات النهار؛ ردود الفعل السلبية وتراكم المنتجات السامة يؤدي إلى انخفاض الإنتاج الداخلي. إن الصلة بجرعات الميلاتونين الخارجية غير واضحة، على الرغم من أن سمية الميلاتونين ضئيلة. توصي الشركة المصنعة بتجنب أمراض الكبد. نادرًا ما يرتبط بتغيرات في LFTs.

المؤثرات العقلية الأخرى في اعتلال الكبد

يقدم الجدول 8.6 ملخصًا للمؤثرات العقلية الأخرى الموصى بها في علاج القصور الكبدي.

الجدول 8.6 المؤثرات العقلية الأخرى في اعتلال الكبد

بريميلانوتيد[6]	لا حاجة لتعديل الجرعة في حالات الاعتلال الكبدي الخفيف إلى المتوسط. استخدم بحذر في الاعتلال الشديد حيث الآثار الجانبية أكثر احتمالا.[27] تم الإبلاغ عن حالة واحدة من التهاب الكبد الحاد.
دوتيترابينازين[5,19]	لم تتم دراسة حالات الاعتلال الكبدي، ولكن بناءً على الخبرة مع التيترابينازين، يُمنع استخدامه. تتوفر معلومات محدودة ولكن لم يتم الإبلاغ عن السمية الكبدية ذات الصلة سريريًا. ارتفاع عرضي بدون أعراض في ALT.
ليمبوريكسانت[6,27]	لا يتم تعديل الجرعة في حالة الاعتلال الخفيف (خطر زيادة الخمول)، البدء بجرعة قصوى تبلغ 5 ملغ مرة واحدة كل ليلة في الاعتلال المعتدل، لا ينصح به في الاعتلال الشديد. خبرة قليلة ولكن لم يتم الإبلاغ عن سمية الكبد[86].
بيتوليسانت[5,27]	يتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد. لا تعديل الجرعة في الاعتلال المعتدل. وفي حالة الاعتلال المتوسط، يتضاعف عمر النصف؛ يمكن زيادة الجرعة اليومية بعد أسبوعين من البدء، بحد أقصى 18 ملغ يوميًا. يمنع في حالات الاعتلال الشديد. زيادة إنزيمات الكبد غير شائعة.
سولريامفيتول[5]	لا يتم استقلابه. لا توجد مشاكل معروفة في ضعف الكبد، ولا توجد تقارير عن إصابة الكبد.
فالبينازين[6,19]	يتم استقلابة في الكبد إلى ألفا-ديهيدروترابينازين. على عكس ديوتيترابينازين، لا يُمنع استخدامه في أمراض الكبد، لكن الجرعة القصوى تبلغ 40 ملغ في حالات الاعتلال المتوسط إلى الشديد. بيانات قليلة، ولكن لا توجد تقارير عن إصابات الكبد ذات الصلة سريريًا بخلاف تقرير واحد عن إعادة تنشيط التهاب الكبد C الموجود مسبقًا.

المؤثرات العقلية في اعتلال الكبد

يقدم الجدول 8.7 مخططاً للمؤثرات العقلية الموصى بها في حالة اعتلال الكبد.

الجدول 8.7 المؤثرات العقلية في اعتلال الكبد

زمرة الأدوية	الأدوية الموصى بها
مضادات الذهان	**سولبرايد/أميسولبرايد:** لا يلزم تخفيض الجرعة طالما أن وظيفة الكلية طبيعية. **بالبيريدون:** إذا كان هناك حاجة للترسيب.
مضادات الاكتئاب	**باروكسيتين, سيرترالين, سيتالوبرام, أو فورتيوكسيتين:** إبدأ بجرعة خفيفة. عايرها ببطئ (إذا تطلب الأمر) مثل الوارد أعلاه.
محسنات المزاج	استخدم مستويات البلازما لتوجيه الجرعة. تلتزم العناية إذا تغيرت حالة الاستسقاء.
مهدئات	**لورازيبام, اوكسازيبام, تيمازيبام:** بالرغم من أن نصف العمر قصير مع عدم وجود مستقلبات نشطة يجب استخدام الجرعات المنخفضة بحذر, لأن اللأدوية المهدئة المستخدمة في الأمراض الشديدة يمكن أن تعجل من اعتلال الدماغ الكبدي. **زوبيكلون:** استخدم جرعة 3.75 ملغ مع الانتباه في اعتلال الكبد متوسط الشدة.

الضرر الكبدي الناجم عن الأدوية

قاعدة Hy، التي تُعرف بأنها ALT > 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي مع البيليروبين في الدم > 2 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي، توصي بها إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لتقييم السمية الكبدية للأدوية الجديدة[73].

يمكن أن يكون ضرر الكبد الناجم عن الأدوية بسبب:

- السمية الكبدية المرتبطة بالجرعة المباشرة (النوع 1 من ADR). ويندرج عدد صغير من الأدوية ضمن هذه الفئة، على سبيل المثال. الباراسيتامول, الكحول.
- تفاعلات فرط الحساسية (النوع 2 ADR). يمكن أن تظهر هذه مع الطفح الجلدي والحمى وفرط الحمضات. تقريباً ترتبط جميع الأدوية بحالات من التسمم الكبدي; يختلف التردد.

يمكن أن يحدث أي نوع من ضرر الكبد تقريبًا، بدءًا من الزيادات الخفيفة العابرة اللاعراضية في LFTs إلى الفشل الكبدي الخاطف. انظر الجداول السابقة في هذا القسم للحصول على تفاصيل حول احتمالية سمية الكبد للأدوية الفردية.

تشمل عوامل الخطر للأذية الكبدية الناجمة عن الأدوية[87]:

- زيادة العمر
- الجنس المؤنث
- استهلاك الكحول
- المشاركة في وصف أدوية أخرى تسبب زيادة في نشاط الإنزيمات في الجسم
- الاستعداد الوراثي
- البدانة
- مرض كبدي موجود مسبقاً (تأثير بسيط)

عند تفسير نتائج اختبارات وظائف الكبد, تذكر أن:[88]

- 12% من السكان البالغين الأصحاء لديهم واحد من LFT خارج (أعلى أو أقل) عن النطاق المرجعي الطبيعي.
- ما يصل إلى 10% من المرضى الذين يعانون من مرض كبدي واضح سريريًا لديهم LFTs طبيعية.
- تفتقر اختبارات LFTs الفردية إلى النوعية في الكبد، ولكن أكثر من اختبار واحد غير طبيعي يزيد بشكل كبير من احتمالية الإصابة بأمراض الكبد.
- تعتبر قيم ال LFTs المطلقة مؤشراً سيئاً لتقييم شدة المرض.

عند مراقبة اختبارات وظائف الكبد:

- من الناحية المثالية، ينبغي قياس LFTs قبل بدء العلاج حتى تكون "القيم الأساسية" متاحة.
- نادراً ما تكون ارتفاعات LFT التي تقل عن ضعفي الحد الأعلى للنطاق المرجعي الطبيعي ذات أهمية سريرية.
- تحدث معظم ارتفاعات LFT المرتبطة بالأدوية في وقت مبكر من العلاج (الشهر الأول) وتكون عابرة. قد تشير إلى تكيف الكبد مع الدواء بدلاً من تلفه في حد ذاته. قد تحدث أيضًا ارتفاعات LFT العابرة خلال فترات زيادة الوزن.[89]
- إذا كانت مستويات LFTs مرتفعة بشكل مستمر > 3 أضعاف، أو مستمرة في الارتفاع أو مصحوبة بأعراض سريرية، فيجب سحب الأدوية المشتبه بها.
- عند تتبع التغيير، يلزم تغيير بنسبة أكبر من 20% في إنزيمات الكبد لاستبعاد التباين البيولوجي أو التحليلي.

A L GRA WANY

References

1. Slim M, et al. Hepatic safety of atypical antipsychotics: current evidence and future directions. *Drug Saf* 2016; **39**:925–943.
2. Marwick KF, et al. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2012; **35**:244–253.
3. Morlán-Coarasa MJ, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; **233**:3947–3952.
4. Baeza I, et al. One-year prospective study of liver function tests in children and adolescents on second-generation antipsychotics: is there a link with metabolic syndrome? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; **28**:463–473.
5. Datapharm Communications Ltd. Electronic Medicines Compendium 2020; https://www.medicines.org.uk/emc.
6. IBM Watson Health. IBM Micromedex Solutions 2020; https://www.ibm.com/watson-health/about/micromedex.
7. Mallikaarjun S, et al. Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet* 2008; **47**:533–542.
8. Preskorn SH Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: part 3. Effects of renal and hepatic impairment. *J Psychiatr Pract* 2012; **18**:430–437.
9. Chico G, et al. Clinical vignettes 482 aripiprazole causes cholelithiasis and hepatitis: a rare finding. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**:S164.
10. Kornischka J, et al. Acute drug-induced hepatitis during aripiprazole monotherapy: a case report 2016.
11. Castanheira L, et al. Aripiprazole-induced hepatitis: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* (The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology) 2019; **17**:551–555.
12. Peeters P, et al. Asenapine pharmacokinetics in hepatic and renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2011; **50**:471–481.
13. Schultz K, et al. A case of pseudo-Stauffer's syndrome related to asenapine use. *Schizophr Res* 2015; **169**:500–501.
14. Parikh NB, et al. Clinical role of brexpiprazole in depression and schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2017; **13**:299–306.
15. Cutler AJ, et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr* 2018; **23**:39–50.
16. Brown CA, et al. Clozapine toxicity and hepatitis. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:570–571.
17. Tucker P Liver toxicity with clozapine. *Aust NZJ Psychiatry* 2013; **47**:975–976.
18. Zarghami M, et al. Concurrent hepatotoxicity and neutropenia induced by clozapine. *Arch Iran Med* 2020; **23**:141–143.
19. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852.
20. Lally J, et al. Hepatitis, interstitial nephritis, and pancreatitis in association with clozapine treatment: a systematic review of case series and reports. *J Clin Psychopharmacol* 2018; **38**:520–527.
21. Takács A, et al. Clozapine rechallenge in a patient with clozapine-induced hepatitis. *Australas Psychiatry* (Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists) 2019; **27**:535.
22. Amdisen A, et al. Zuclopenthixol acetate in viscoleo – a new drug formulation. An open Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in Viscoleo in patients with acute psychoses including mania and exacerbation of chronic psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1987; **75**:99–107.
23. Wistedt B, et al. Zuclopenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicentre study. *Acta Psychiatr Scand* 1991; **84**:14–21.
24. Demuth N, et al. [Flupentixol-induced acute hepatitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; **23**:152–153.
25. Nolen WA, et al. Disturbances of liver function of long acting neuroleptic drugs. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1978; **11**:199–204.
26. Vanda Pharmaceuticals Inc. FANAPT® (iloperidone) tablets 1mg 2mg 4mg 6mg 8mg 10mg 12mg indication and important safety information 2020; http://www.fanapt.com/product/pi/pdf/fanapt.pdf.
27. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA approved drugs 2020; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf.
28. Greenwood J, et al. Lumateperone: a novel antipsychotic for schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2020; 55:98–104.
29. Amatniek J, et al. Safety of paliperidone extended-release in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and hepatic disease. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014; **8**:8–20.
30. Macaluso M, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of paliperidone in the treatment of schizoaffective disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; **13**:871–879.
31. Chang CH, et al. Paliperidone is associated with reduced risk of severe hepatic outcome in patients with schizophrenia and viral hepatitis: a nationwide population-based cohort study. *Psychiatry Res* 2019; **281**:112597.
32. Khorassani F, et al. Risperidone- and paliperidone-induced hepatotoxicity: case report and review of literature. *Am J Health Syst Pharm* 2020; zxaa224.
33. Das A, et al. Liver injury associated with quetiapine: an illustrative case report. *J Clin Psychopharmacol* 2017; **37**:623–625.
34. Monnelly EP, et al. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:532–535.
35. Brown ES, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; **38**:2113–2118.
36. Vatsalya V, et al. Safety assessment of liver injury with quetiapine fumarate XR management in very heavy drinking alcohol-dependent patients. *Clin Drug Investig* 2016; **36**:935–944.
37. Holtmann M, et al. Risperidone-associated steatohepatitis and excessive weight-gain. *Pharmacopsychiatry* 2003; **36**:206–207.
38. Voican CS, et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; **171**:404–415.
39. Freiesleben SD, et al. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry* 2015; **3**:4.

40. Gahr M, et al. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2014; **15**:694–702.
41. Billioti de Gage S, et al. Antidepressants and hepatotoxicity: a cohort study among 5 million individuals registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs* 2018; **32**:673–684.
42. Pladevall-Vila M, et al. Risk of acute liver injury in agomelatine and other antidepressant users in four European Countries: a cohort and nested case-control study using automated Health Data Sources. *CNS Drugs* 2019; **33**:383–395.
43. Hanje AJ, et al. Case report: fulminant hepatic failure involving duloxetine hydrochloride. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**:912–917.
44. Vuppalanchi R, et al. Duloxetine hepatotoxicity: a case-series from the drug-induced liver injury network. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**:1174–1183.
45. Lin ND, et al. Hepatic outcomes among adults taking duloxetine: a retrospective cohort study in a US health care claims database. *BMC Gastroenterol* 2015; **15**:134.
46. McIntyre RS, et al. The hepatic safety profile of duloxetine: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; **4**:281–285.
47. Bunchorntavakul C, et al. Drug hepatotoxicity: newer agents. *Clin Liver Dis* 2017; **21**:115–134.
48. Schenker S, et al. Fluoxetine disposition and elimination in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1988; **44**:353–359.
49. Cai Q, et al. Acute hepatitis due to fluoxetine therapy. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**:692–694.
50. Friedenberg FK, et al. Hepatitis secondary to fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1996; **153**:580.
51. Johnston DE, et al. Chronic hepatitis related to use of fluoxetine. *Am J Gastroenterol* 1997; **92**:1225–1226.
52. Hale AS New antidepressants: use in high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 1993; **54** Suppl:61–70.
53. Stoeckel K, et al. Absorption and disposition of moclobemide in patients with advanced age or reduced liver or kidney function. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990; **360**:94–97.
54. Lee KC, et al. Transdermal selegiline for the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; **3**:527–537.
55. Thomas E, et al. Mirtazapine-induced steatosis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017; **55**:630–632.
56. Shaheen AA, et al. The impact of depression and antidepressant usage on primary biliary cholangitis clinical outcomes. *PLoS One* 2018; **13**:e0194839.
57. Benbow SJ, et al. Paroxetine and hepatotoxicity. *BMJ* 1997; **314**:1387.
58. Kuhs H, et al. A double-blind study of the comparative antidepressant effect of paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; **350**:145–146.
59. de Bree H, et al. Fluvoxamine maleate: disposition in men. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1983; **8**:175–179.
60. Green BH Fluvoxamine and hepatic function. *Br J Psychiatry* 1988; **153**:130–131.
61. Milne RJ, et al. Citalopram: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 1991; **41**:450–477.
62. Lopez-Torres E, et al. Hepatotoxicity related to citalopram (Letter). *Am J Psychiatry* 2004; **161**:923–924.
63. Colakoglu O, et al. Toxic hepatitis associated with paroxetine. *Int J Clin Pract* 2005; **59**:861–862.
64. Rao N The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet* 2007; **46**:281–290.
65. Mullish BH, et al. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **40**:880–892.
66. Düll MM, et al. Treatment of pruritus secondary to liver disease. *Current Gastroenterology Reports* 2019; **21**:48.
67. A T, et al. Pharmacokinetics of reboxetine in volunteers with hepatic impairment. *Clin Drug Investig* 2000; **19**:473–477.
68. Medicines C. Lofepramine (Gamanil) and abnormal blood tests of liver function. *Current Problems* 1988; **23**:2.
69. Archer DF, et al. Cardiovascular, cerebrovascular, and hepatic safety of desvenlafaxine for 1 year in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2013; **20**:47–56.
70. Baird-Bellaire S, et al. An open-label, single-dose, parallel-group study of the effects of chronic hepatic impairment on the safety and pharmacokinetics of desvenlafaxine. *Clin Ther* 2013; **35**:782–794.
71. Ryan PB, et al. Atypical antipsychotics and the risks of acute kidney injury and related outcomes among older adults: a replication analysis and an evaluation of adapted confounding control strategies. *Drugs Aging* 2017; **34**:211–219.
72. Chen G, et al. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2018; **57**:673–686.
73. Bjornsson E Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008; **118**:281–290.
74. Guo HL, et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update. *Curr Pharm Des* 2019; **25**:343–351.
75. Panei P, et al. Safety of psychotropic drug prescribed for attention-deficit/hyperactivity disorder in Italy. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2010:999–1002.
76. Reed VA, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs* 2016; **30**:603–628.
77. Tong HY, et al. Liver transplant in a patient under methylphenidate therapy: a case report and review of the literature. *Case Rep Pediatr* 2015; **2015**:437298.
78. Shire Pharmaceuticals Limited. Summary of product characteristics. Elvanse 20mg 30mg 40mg 50mg 60mg 70mg Hard Capsules 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/2979/smpc.
79. Flynn Pharma Ltd. Summary of product characteristics. Amfexa 5mg 10mg 20mg Tablets 2018; https://www.medicines.org.uk/emc/product/7403/smpc.
80. Vanga RR, et al. Adderall induced acute liver injury: a rare case and review of the literature. *Case Rep Gastrointest Med* 2013; **2013**:902892.
81. Hood B, et al. Eosinophilic hepatitis in an adolescent during lisdexamfetamine dimesylate treatment for ADHD. *Pediatrics* 2010; **125**:e1510–1513.

A L GRA WANY

82. SANOFI. Summary of product characteristics. Stilnoct 5mg 10mg film-coated tablets 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/4931/smpc.
83. SANOFI. Summary of product characteristics. Zimovane 7.5mg and 3.75mg LS film-coated tablets 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/2855/smpc.
84. Gunja N The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 2013; **9**:155–162.
85. Flynn Pharma Ltd. Summary of product characteristics. Circadin 2mg prolonged-release tablets 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/2809/smpc.
86. Kärppä M, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep* 2020.
87. Grattagliano I, et al. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. *World J Gastroenterol* 2009; **15**:4865–4876.
88. Rosalki SB, et al. Liver function profiles and their interpretation. *Br J Hosp Med* 1994; **51**:181–186.
89. Rettenbacher MA, et al. Association between antipsychotic-induced elevation of liver enzymes and weight gain: a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; **26**:500–503.

مزيد من القراءات

Telles-Correia D, et al. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *WJGPT*, 2017; **8**:26–37.

الاعتلال الكلوي

استخدام الأدوية في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي يحتاج إلى دراسة متأنية. ويرجع ذلك جزئيًا إلى أن بعض الأدوية سامة للكلية، ولكن بشكل أساسي لأن الحرائك الدوائية (الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإطراح) للأدوية تتغير في القصور الكلوي. على وجه الخصوص، المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي لديهم قدرة منخفضة على إفراز الأدوية ومستقلباتها.

وصف الأدوية في الاعتلال الكلوي – مبادئ عامة

- تقدير قدرة الكلى على الإطراح عن طريق حساب معدل الرشح الكبي (*GFR*). يتم تقييم معدل الرشح الكبي (*GFR*) عن طريق قياس:
  - من علامات الترشيح المثالية، على سبيل المثال الأينولين أو EDTA (وهذا يعطي تقديرًا دقيقًا ولكنه مكلف وباضع)
  - كرياتينين المصل – طريقة سهلة ورخيصة ولكنها تقريبية للوظيفة الكلوية حتى بعد اجراء التعديلات اللازمة
  - سيستاتين C بروتين – وهو اختبار أكثر تكلفة من اختبار الكرياتينين ولكنه أكثر دقة
- التحقق من البيلة البروتينية عن طريق قياس الألبومين البولي وحساب نسبة الألبومين / الكرياتينين. وذلك لأن البيلة البروتينية هي عامل خطر كبير تشير للتطور إلى المرحلة النهائية من الآفة الكلوية[1].
- **استخدم المعادلات التي تأخذ في الاعتبار العوامل الأخرى** لتحسين دقة تحديد معدل الترشيح الكبيبي (GFR) باستخدام كرياتينين المصل وسيستاتين C (انظر المعادلات أدناه). لاحظ أن هذه التقديرات لا تزال أقل مثالية عند مقارنتها بـ GFR.[2,3] الذي تم قياسه مباشرة. يعتبر CKD-EPI أكثر دقة من MDRD وهو المفضل الآن:

---

a) معادلة كوكروفت وجولت *

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{F\,(140 - \text{العمر (بالسنوات)}) \times \text{وزن الجسم المثالي (كغ)}}{\text{كرياتينين المصل}(\mu mol/L)}$$

F= 1.23 (للرجل) و 1.04 (للمرأة)

يجب استخدام وزن الجسم المثالي للمرضى الذين يعانون من أوزان جسم متطرفة وإلا فإن نتيجة الحساب ستكون مقدره بشكل سيء.

للرجال, الوزن المثالي (كغ) = 50كغ + 2.3كغ لكل إنش فوق ال 5 أقدام

للنساء, الوزن المثالي (كغ) = 45.5كغ + 2.3كغ لكل إنش فوق ال 5 أقدام

- الحاسبة متاحة عبر النت https://www.nuh.nhs.uk/staff-area/antibiotics/creatinine-clearance-calculator

*هذه المعادلة ليست دقيقة إذا كان الكرياتينين في البلازما غير مستقر (مثل الفشل الكلوي الحاد)، أو في السمنة، أو عند النساء الحوامل، أو الأطفال، أو في الأمراض التي تسبب إنتاج كميات غير طبيعية من الكرياتينين وتم التحقق من صحتها فقط في المرضى البيض. تصفية الكرياتينين ليست مثل GFR وهي أقل تمثيلاً نسبيًا لـ GFR في الفشل الكلوي الحاد.

A L GRA WANY

b) صيغة التعاون في علم وبائيات أمراض الكلى المزمنة (CKD-EPI) (تحل محل معادلة تعديل النظام الغذائي في أمراض الكلى (MDRD) المستخدمة سابقًا)[2] على الرغم من أن بعض أقسام علم الأمراض لا تزال تستخدم MDRD.

$$GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{عمر}} \times 1.018 \text{ [إذا كانت انثى]} \times 1.159 \text{ [إذا كان أسود]}$$

S_{cr} هو كرياتينين المصل مقدر بال ملغ/دل,

κ يكون 0.7 عند النساء و 0.9 عند الرجال,

α يكون -0.329 عند النساء و -0.411 عند الرجال,

يشير الحد الأدنى إلى الحد الأدنى لـ Scr/κ أو 1، ويشير الحد

الأقصى إلى الحد الأقصى لـ Scr/κ أو 1.

- الحاسبة متاحة عبر النت https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
- **استخدم Cockroft و Gault لحساب جرعات الدواء.**

عند حساب جرعات الدواء، استخدم CrCl المقدرة من معادلة Cockroft وGault.

لا تستخدم صيغ CKD-EPI أو MDRD لحساب الجرعة لأن معظم توصيات الجرعة الحالية تعتمد على تقديرات تصفية الكرياتينين من Cockroft و Gault.

تصنيف مرحلة القصور الكلوي [3]

				ACR categories (mg/mmol) Description and range		
				A1	A2	A3
				طبيعي إلى زيادة طفيفة	زيادة معتدلة	زيادة بشدة
				<3	3–30	>30
فئات ال GFR ($mL/min/1.73m^2$) النطاق والوصف	G1	طبيعي ومرتفع	≥90	لايوجد مرض كلوي مزمن في حالة عدم وجود دلالة على أذية كبدية	**يجب التدبير في العناية الأولية وفقًا للتوصيات (انظر الخوارزمية C)** **الرجوع إلى تقييم متخصص إذا كان الشخص لديه:** • انخفاض مستمر في معدل الترشيح الكبيبي بنسبة 25% أو أكثر وتغيير في فئة معدل الترشيح الكبيبي أو انخفاض مستمر في معدل الترشيح الكبيبي بمقدار 15 مل/دقيقة/1.73 م2 أو أكثر خلال 12 شهرًا • ارتفاع ضغط الدم الذي لا يزال تحت السيطرة بشكل سيئ على الرغم من استخدام ما لا يقل عن 4 أدوية خافضة للضغط بجرعات علاجية (انظر أيضًا "ارتفاع ضغط الدم" سريريات **نيس** التوجيهية 127) • الأسباب النادرة أو الوراثية المعروفة أو المشتبه بها لمرض الكلى المزمن • الاشتباه بتضيق الشريان الكلوي	**قم بالرجوع إلى التقييم المتخصص إذا كان لدى الشخص أي من المعايير في A2، أو:** • ACR 70 ملغ/مليمول أو أكثر، ما لم يكن معروفًا أنه ناجم عن مرض السكري وتم علاجه بشكل مناسب بالفعل • بيلة دموية
	G2	انخفاض طفيف يتعلق بالمعدل الطبيعي للشباب البالغين	60–89			
	G3a	انخفاض خفيف-لمعتدل	45–59			
	G3b	انخفاض معتدل-لشديد	30–44			
	G4	انخفاض شديد	15–29	**الرجوع للتقييم المتخصص**		
	G5	فشل كلوي	<15			

الشكل 8.1 تصنيف القصور الكلوي.
المختصرات: ACR = نسبة الكرياتينين الألبومين؛ CKD = مرض الكلى المزمن

ملاحظات

- مراقبة انخفاض وظائف الكلى على مدى فترات طويلة حيث أن التغيير بنسبة 30% على مدار عامين يرتبط بزيادة قدرها 5 أضعاف في خطر الإصابة بالفشل الكلوي المزمن. غالبًا ما يكون تقدم مرض الكلى المزمن غير خطي.[4]
- مراقبة خطر الانتقال من مراحل مرض الكلى المزمن 3-5 (eGFR 10-59) إلى غسيل الكلى/زرع الكلى باستخدام درجة تانغري على https://qxmd.com/calculate/calculator_125/kidney-failure-risk-equation-8-variable . تتنبأ المعادلات المتغيرة الأربعة (العمر، الجنس، معدل الترشيح الكبيبي، نسبة الألبومين إلى الكرياتينين في البول) والثمانية (كأربعة عناصر بالإضافة إلى الكالسيوم في الدم، والفوسفور، والبيكربونات، والألبومين) بدقة باحتمالية علاج الفشل الكلوي لمدة عامين وخمسة أعوام (غسيل الكلى أو زرع الكلى) لمريض محتمل يعاني من مراحل مرض الكلى المزمن من 3 إلى 5.[5]
- بشكل عام، تؤثر وظيفة الكلى بشكل كبير على التخلص من الدواء بشكل عام; ثم يجب أن تكون كمية الدواء التي تفرز دون تغيير في البول 30٪ أو أكثر من الجرعة.[6]
- ينبغي افتراض أن كبار السن (> 65 عامًا) يعانون من اعتلال كلوي خفيف على الأقل. قد لا يرتفع الكرياتينين في مصل الدم لأن لديهم كتلة عضلية أصغر.
- تجنب الأدوية السامة للكلى (مثل الليثيوم ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية) حيث يكون احتياطي الكلى محدودًا.
- كن حذرًا عند استخدام الأدوية التي يتم تصفيتها كلوياً على نطاق واسع (مثل سولبريد، أميسولبرايد، الليثيوم).
- يمكن تقليل التخلص من الأدوية التي يتم استقلابها كبديًا في أمراض الكلى، ربما عن طريق تثبيط النشاط الأنزيمي الناجم عن اليوريميا.[7]
- ابدأ بجرعة منخفضة وقم بزيادة الجرعة ببطء لأنه في حالة القصور الكلوي، يكون نصف عمر الدواء والوقت اللازم للوصول إلى حالة الاستقرار (الكمية الممتصة هي نفس الكمية التي يتم التخلص منها عند إعطاء الدواء بشكل مستمر) غالبًا ما يكونان طويلين. قد تكون مراقبة مستوى البلازما مفيدة لبعض الأدوية.
- حاول تجنب الأدوية طويلة المفعول (مثل المستحضرات المدخرية). لا يمكن تعديل جرعتها وتكرارها بسهولة في حالة تغير وظائف الكلى.
- وصف أقل عدد ممكن من الأدوية. يتناول مرضى الفشل الكلوي العديد من الأدوية التي تتطلب مراجعة منتظمة. يمكن تجنب التفاعلات والآثار الجانبية إذا تم استخدام عدد أقل من الأدوية.
- مراقبة المريض بحثًا عن أي آثار ضارة. المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي هم أكثر عرضة للتعرض لآثار جانبية وقد يستغرقون وقتا أطول للتطور مقارنة بالمرضى الأصحاء. يمكن أن تكون التأثيرات الضارة مثل الخمول والهذيان وانخفاض ضغط الدم الوضعي أكثر شيوعًا.
- كن حذرًا عند استخدام الأدوية ذات التأثيرات المضادة للكولين، لأنها قد تسبب احتباس البول
- هناك القليل من الدراسات السريرية حول استخدام المؤثرات العقلية لدى الأشخاص الذين يعانون من الاعتلال الكلوي. غالبًا ما تعتمد النصائح حول استخدام الدواء في القصور الكلوي على معرفة الحرائك الدوائية للدواء لدى المرضى الأصحاء.
- من الصعب التنبؤ بتأثير علاجات استبدال الكلى (مثل غسيل الكلى) على الأدوية. انظر الجداول 8.4-8.9 التالية. اطلب المشورة المتخصصة.
- حاول تجنب الأدوية المعروفة بإطالة فترة QTc. في حالات الفشل الكلوي المؤكدة تكون التغيرات الكهربائية شائعة، لذا من الأفضل تجنب مضادات الذهان التي لها أكبر خطر لإطالة فترة QTc (انظر القسم الخاص بإطالة فترة QTc).
- مراقبة الوزن بعناية. زيادة الوزن تؤهب للإصابة بمرض السكري الذي يمكن أن يساهم في انحلال الربيدات[8] والفشل الكلوي. الأدوية النفسية عادة ما تسبب زيادة الوزن.
- كن يقظًا تجاه متلازمة السيروتونين عند تناول مضادات الاكتئاب، وخلل التوتر العضلي، ومتلازمة الذهان الخبيثة (**NMS**) عند تناول مضادات الذهان. يمكن أن يسبب انحلال الربيدات الناتج الفشل الكلوي. هناك تقارير عن حالات انحلال الربيدات التي تحدث مع مضادات الذهان دون ظهور أعراض أخرى لمتلازمة **NMS**.[9-11]

A L GRA WANY

- الاكتئاب شائع في مرض الكلى المزمن ولكن لا يوجد دليل على فعالية مضادات الاكتئاب في هذه الحالة.[12،13] في مرض الكلى المزمن، بدء بعض مضادات الاكتئاب بجرعة أعلى مقابل جرعة أقل يقلل من خطر الوفاة.[14] يتم علاج الاكتئاب بشكل سيئ في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى. [15] من المحتمل أن يؤدي العلاج غير الدوائي، على سبيل المثال العلاج السلوكي المعرفي أو التمارين الرياضية أو تقنيات الاسترخاء، إلى تقليل أعراض الاكتئاب لدى البالغين الذين يخضعون لغسيل الكلى.[16] ترتبط مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية بكسر الورك لدى المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى (AOR 1.25؛ 95% CI 1.17، 1.35).[17]
- يرتبط كل من الفصام والاضطراب ثنائي القطب بزيادة خطر الإصابة بأمراض الكلى المزمنة.[18,19]
- قد تترافق مضادات الذهان (مثل أولانزابين وكيتيابين) مع إصابة الكلى الحادة [20] ربما من خلال تأثيرها على ضغط الدم واحتباس البول ولكن الدراسات متعارضة.[21]
- مضادات الاختلاج التي تعمل على تثبيت المزاج والمستخدمة في علاج الاضطراب ثنائي القطب ترتبط بزيادة معدل الإصابة بأمراض الكلى المزمنة.[19]

الجدول 8.8 الأدوية المضادة للذهان في الاعتلال الكلوي

الدواء	التعليقات
أميسولبرايد[22–25]	تفرز بشكل رئيسي عن طريق الكلى. 50% يطرح دون تغيير في البول. خبرة محدودة في أمراض الكلى. لا تذكر الشركة المصنعة أي بيانات بجرعات أكبر من 50 ملغ ولكنها توصي بالجرعات التالية: 50% من الجرعة إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 30-60 مل/دقيقة؛ 33% من الجرعة إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 10-30 مل/دقيقة؛ لا توجد توصيات بخصوص معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة لذا **من الأفضل تجنبه في حالة الفشل الكلوي المثبت**.
أريبيبرازول[22,23,25–29]	يتم إطراح أقل من 1% من الأريبيبرازول دون تغيير عن طريق الكلى. تذكر الشركة المصنعة أنه لا يلزم تعديل الجرعة في حالة الفشل الكلوي لأن الحرائك الدوائية متشابهة في المرضى الأصحاء والمرضى المصابين بأمراض كلوية حادة. هناك تقرير حالة واحد عن الاستخدام الآمن للأريبيبرازول 5 ملغ عن طريق الفم لدى رجل يبلغ من العمر 83 عامًا يخضع لغسيل الكلى. تجنب المركبات المدخرية حيثما أمكن ذلك على الرغم من وجود تقرير حالة عن استخدام أريبيبرازول 400 ملغ مدخري في رجل يبلغ من العمر 64 عامًا يخضع لغسيل الكلى.
أسينابين[23,25,30]	تنص الشركة المصنعة على أنه لا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي ولكن لايوجد خبرة في الاستخدام إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 15 مل / دقيقة. تشير دراسة أن جرعة واحدة وبمقدار 5 ملغ في الاعتلال الكلوي إلى أنه لاتوجد حاجة لتعديل الجرعة. لا يوصى بتعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي خفيف (eGFR 60-89 مل / دقيقة / 1.73 م ^{2}) أو معتدل (eGFR 30 - 59 مل / دقيقة / 1.73 م ^{2}) أو شديد (eGFR 15 - 29 مل / دقيقة / 1.73 م ^{2}).
كلوربرومازين[22,23,25,31,32]	يتم إطراح أقل من 1% دون تغيير في البول. تنصح الشركة المصنعة بتجنبه في الخلل الكلوي. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة، ابدأ بجرعة صغيرة بسبب زيادة خطر الآثار الجانبية المضادة للكولين والمهدئة وانخفاض ضغط الدم. مراقبة بعناية.
كلوزابين[23,25,33–37]	تطرح فقط كميات ضئيلة من كلوزابين غير متغير في البول. ومع ذلك، هناك تقارير حالات نادرة من التهاب الكلية الخلالي والفشل الكلوي الحاد. سلس البول الليلي واحتباس البول من الآثار الجانبية الشائعة. تمنعة الشركة المصنعة في أمراض الكلى الحادة. تحدث الآثار الجانبية المضادة للكولين والمهدئة والخافضة للضغط بشكل متكرر أكثر في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى. الجرعة: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية ولكن بحذر؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بجرعة منخفضة ويعاير ببطء (استنادًا إلى رأي خبير الكلى). مستويات البلازما مفيدة لتوجيه الجرعات. قد يسبب ويفاقم مرض السكري، وهو سبب شائع لأمراض الكلى. توجد تقارير عن حالات ناجحة للاستمرار في استخدامة بعد زرع الكلى.[38]

الجدول 8.8 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
فلوبينتيكسول[22,23,25]	إفراز كلوي ضئيل للفلوبنتيكسول دون تغيير. طريقة التطبيق: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 50-10 مل/دقيقة الجرعة كما هو الحال في وظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بـ ¼ إلى ½ من الجرعة العادية ثم يعاير ببطء. قد يسبب انخفاض ضغط الدم والخمول في القصور الكلوي ويمكن أن يتراكم. توصي الشركة المصنعة بالحذر في حالة الفشل الكلوي. تجنب المركبات المدخرية في الاعتلال الكلوي.
هالوبيريدول[10,22,23,25,39,40]	يتم إطراح أقل من 1% دون تغيير في البول. ينصح المصنع بالحذر في حالات الفشل الكلوي. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بجرعة أقل كما يمكن أن يتراكم مع الجرعات المتكررة. ينصح تقرير عند استخدام الهالوبيريدول في الفشل الكلوي في البدء بجرعة منخفضة وزيادة ببطء. وقد استخدم لعلاج الغثيان المرتبط باليوريميا في الفشل الكلوي. تجنب المركبات المدخرية في القصور الكلوي.
لوماتيبيرون[41,42]	أقل من 1% تطرح دون تغيير في البول. تنتصح الشركة المصنعة بعدم الحاجة إلى تعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي.
لوراسيدون[43]	9% يطرح دون تغيير في البول. توصي الشركة المصنعة بتعديل الجرعة إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 50 مل / دقيقة (جرعة البداية هي 18.75 (20) ملغ في اليوم، والحد الأقصى 74 (80) ملغ / يوم) وتجنبه إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 15 مل / دقيقة. نادراً ما يتم الإبلاغ عن حدوث الفشل الكلوي.
اولانزابين[9,22,23,25,40,44]	يُطرح 57% من الأولانزابين بشكل أساسي على شكل مستقلبات (7% يُطرح دون تغيير) في البول. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي أقل من 50 مل/دقيقة في البداية 5 ملغ يوميًا ويتم المعايرة عند الضرورة. تجنب المركبات طويلة المفعول في حالة الاعتلال الكلوي إلا إذا كانت الجرعة الفموية جيدة التحمل وفعالة. توصي الشركة المصنعة باستخدام جرعة أولية أقل للحقن طويلة المفعول تبلغ 150 ملغ، 4 أسابيع في المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي. قد يسبب ويفاقم مرض السكري، وهو سبب شائع لآفات الكلى. تم الإبلاغ عن انخفاض حرارة الجسم عند استخدامه في الفشل الكلوي.
باليبيريدون[22,23,25]	بالبيريدون هو أيضاً مستقلب للريسبيريدون. 59% يطرح دون تغيير في البول. الجرعة: معدل الترشيح الكبيبي 50-80 مل/دقيقة، 3 ملغ يوميًا وتزداد وفقًا للاستجابة بحد أقصى 6 ملغ يوميًا؛ معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، 3 ملغ كل يومين مع زيادة الجرعة إلى 3 ملغ يومياً حسب الاستجابة. استخدم بحذر حيث يتم تقليل التصفية بنسبة 71٪ في أمراض الكلى الحادة. تمنع الشركة المصنعة تناول الدواء عن طريق الفم إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل / دقيقة بسبب قلة الخبرة وكذلك كلا المركبات المدخرية الشهرية وكل 3-أشهر إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 50 مل / دقيقة (جرعات تحميل وصيانة مخفضة إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 50 إلى أقل من 80 مل / دقيقة). هناك تقرير حالة واحد عن نجاح استخدام الحقن بالبيريدون شهريًا لدى مريض يعاني من الفشل الكلوي ويخضع لغسيل الكلى.[45]
بيمافانسيرين[41,46]	أقل من 1% تطرح دون تغيير في البول. تنص الشركة المصنعة على عدم الحاجة إلى تعديل الجرعة إذا كان معدل الترشيح الكبيبي ≥30 مل/دقيقة ولكنها تنصح بتجنب ذلك إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل/دقيقة بسبب نقص المعلومات.
بيموزيد[22,23,25]	يتم إطراح أقل من 1% من البيموزيد دون تغيير في البول. تخفيض الجرعة ليس ضروريا عادة في الاعتلال الكلوي. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بجرعة منخفضة وتزداد حسب الاستجابة. تحذر الشركة المصنعة في الفشل الكلوي.
كيتيابين[22,23,25,47–49]	يتم إطراح أقل من 5% من الكيوتيابين دون تغيير في البول. تنخفض تصفية البلازما بمعدل 25% لدى المرضى الذين لديهم معدل ترشيح أقل من 30 مل/دقيقة. في المرضى الذين يعانون من GFR أقل من 10 – 50 مل / دقيقة تبدأ بجرعة 25 ملغ / يوم وزد بزيادات يومية قدرها 25 – 50 ملغ إلى الجرعة الفعالة. تم نشر تقارير لحالات (فرفرية نقص الصفيحات الخثارية، DRESS وانحلال الربيدات غير المرتبط بمتلازمة الذهان الخبيثة) مما أدى إلى فشل كلوي حاد مع الكيوتيابين.

(يتبع)

A L GRA WANY

الجدول 8.8 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
ريسبيريدون[22,23,25,40,50–53]	تقل تصفية الريسبيريدون والمستقلب النشط للريسبيريدون (9-OH-) بنسبة 60% في المرضى الذين يعانون من آفه كلوية متوسطة إلى شديدة. الجرعة: معدل الترشيح الكبيبي أقل من 50 مل/دقيقة 0.5 ملغ مرتين يومياً لمدة أسبوع على الأقل، ثم يزيد بمقدار 0.5 ملغ مرتين يومياً إلى 1-2 ملغ يومياً. تنصح الشركة المصنعة بالحذر عند استخدام الريسبيريدون في الاعتلال الكلوي. يجب استخدام الحقن طويل المفعول فقط بعد المعايرة باستخدام الريسبيريدون عن طريق الفم كما هو موضح أعلاه. إذا تم تحمل 2 ملغ عن طريق الفم، يمكن إعطاء 25 ملغ في العضل كل أسبوعين. هناك تقريران عن حالة نجاح استخدام حقن الريسبيريدون طويل المفعول في غسيل الكلى بجرعة 50 ملغ مرتين أسبوعيًا في مريض واحد و37.5 ملغ ثم 25 ملغ في شخص بالغ كبير السن. ويصف آخر الاستخدام الناجح للريسبيريدون لدى طفل مصاب بالذهان الناجم عن الستيرويد والمتلازمة الكلوية.
سولبيرايد[8,22,23,25,54]	يتم إخراجه بالكامل تقريبًا عن طريق الكلى، حيث يتم إخراج 95% منه في البول والبراز على هيئة سولبيرايد غير متغير. نظام الجرعات: معدل الترشيح الكبيبي 30-60 مل/دقيقة، يعطى 70% من الجرعة العادية؛ معدل الترشيح الكبيبي 10-30 مل/دقيقة يعطي 50% من الجرعة العادية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يعطي 34% من الجرعة العادية. هناك تقرير حالة عن الفشل الكلوي مع سولبيريد بسبب غيبوبة السكري وانحلال الربيدات. ربما من الأفضل تجنبه في حالة القصور الكلوي.
تريفلوبيرازين[25]	يتم إطراح أقل من 1% دون تغيير في البول. عند معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10-50 مل/دقيقة الجرعة تكون كما لو كانت لوظيفة الكلوية طبيعية - ابدأ بجرعة منخفضة. بيانات محدودة للغاية.
زيبرازيدون[22,40,55,56]	يتم إطراح أقل من 1% عن طريق الكلى دون تغيير. لا حاجة لتعديل الجرعة عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي أكبر من 10 مل/دقيقة ولكن يجب توخي الحذر عند استخدام الحقن لأنه يحتوي على سواغ يتم التخلص منه كلويًا (سيكلوديكسترين صوديوم). تقرير عن حالة جرعة 80 ملجم مرتين يوميًا تستخدم في مريض يخضع لغسيل الكلى والذي أصيب بعد ذلك بندرة المحببات.[57]
زوكلوبينثيكسول[22,23,25]	يتم إطراح 10-20% من الدواء ومستقلباته غير المتغيرة في البول. يحذر المصنع من استخدامه في أمراض الكلى لأنه قد يتراكم. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة الجرعة تكون كما هو الحال في وظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بـ 50% من الجرعة ثم يعاير ببطء. تجنب كلاً من المستحضرات المدخرية (الخلات وديكانوات) في حالة القصور الكلوي.

الجدول 8.9 مضادات الاكتئاب في الاعتلال الكلوي

الدواء	التعليقات
أغوميلاتين[23]	إن الإفراز الكلوي الضئيل من الأغوميلاتين غير المتغير لا يذكر. لا توجد بيانات عن الاستخدام في الأفات الكلوية. تقول الشركة المصنعة في دراسة صغيرة أن الحرائك الدوائية لم تتغير في جرعة 25 ملغ في الاعتلال الكلوي الشديد ولكنها تحذر الاستخدام في الاعتلال الكلوي المعتدل أو الشديد. وقد لوحظت آثار كلوية وقائية في الفئران.[58,59]
أميتريبتيلين[22,23,25,32,40,60–64]	أقل من 2% تطرح دون تغيير في البول. لا يتطلب تعديل الجرعة في الفشل الكلوي. الجرعة كما هي في وظيفة الكلى الطبيعية ولكن تبدأ بجرعة منخفضة وتزيد بالتدريج. مراقبة المريض للاحتباس البولي والتخليط والخمول وانخفاض ضغط الدم الوضعي. وقد استخدم لعلاج الألم في أولئك الذين يعانون من آفات الكلى. قد يكون مراقبة مستوى البلازما أو ECG مفيدة. يرتبط بإصابة الكلى الحادة.
بريكسانولون[41,65]	أقل من 1 ٪ يطرح دون تغيير في البول. تنص الشركة المصنعة على عدم تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من GFR 15-60 مل/دقيقة ؛ تجنب الاستخدام في المرضى الذين يعانون من GFR أقل من15ml/min بسبب التراكم المحتمل لعامل الإذابة بالحقن ، بيتاديكس سولفوبيوتيل ايثر صوديوم.

(يتبع)

الجدول 8.9 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
بروبوبين[22,23,25,32,40,66,67,68] (أمفيبوتامون)	يطرح 0.5% دون تغيير في البول. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 50 مل/دقيقة، نعطي 150 ملغ مرة واحدة يومياً. أوصت دراسة إعطاء جرعة واحدة 150 ملغ كل 3 أيام في مرضى غسيل الكلى (المرحلة 5 من المرض). قد تتراكم المستقلبات في حالة الاعتلال الكلوي وتقل عملية التصفية. المستويات المرتفعة تزيد من خطر النوبات. تم استخدامه لعلاج العجز الجنسي لدى المرضى الذين يعانون من الاكتئاب الخفيف إلى المتوسط والذين يعانون من مرض الكلى المزمن.
سيتالوبرام[22,23,25,40,69–75]	يُطرح أقل من 13% من سيتالوبرام دون تغيير في البول. لم تظهر الدراسات أي تغيير في الحرائك الدوائية في الجرعة الواحدة في حالات القصور الكلوي الخفيف والمعتدل للسيتالوبرام. الجرعات كما هو الحال بالنسبة لوظيفة الكلى الطبيعية. ومع ذلك، استخدم بحذر إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة بسبب انخفاض التصفية. لا تنصح الشركة المصنعة باستخدامه إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 20 مل/دقيقة. تم الإبلاغ عن الفشل الكلوي عند تناول جرعة زائدة من سيتالوبرام.يمكن أن يعالج السيتالوبرام الاكتئاب في الفشل الكلوي المزمن ويحسن نوعية الحياة، لكن استخدام السيتالوبرام (أو الإسيتالوبرام) يرتبط بزيادة خطر الوفاة القلبية المفاجئة مقارنة بمثبطات إعادة السيروتونين الانتقائية الأخرى (فلوكستين، فلوفوكسامين، باروكستين، سيرترالين) عند استخدامها في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى (نسبة الخطر المعدلة، 1.18; 95% CI 1.05، 1.31). تم الإبلاغ عن تقرير حالة عن نقص الصوديوم الدم لدى مريض زرع كلى يتناول سيتالوبرام.
كلوميبرامين[22,23,25,32,76]	يتم إطراح 2% من الكلوميبرامين غير المتغير في البول. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 20-50 مل/دقيقة، الجرعة مماثلة لوظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 20 مل/دقيقة، التأثيرات غير معروفة، يبدأ بجرعة منخفضة ويراقب المريض من حيث احتباس البول والتخليط والخمول وانخفاض ضغط الدم الوضعي حيث يمكن أن يحدث تراكم. هناك تقرير حالة عن التهاب الكلية الخلالي الناجم عن الكلوميبرامين والفشل الكلوي الحاد القابل للعكس.
ديسفينلافاكسين[12,22,77,78]	يُطرح 45% من ديسفينلافاكسين دون تغيير في البول. توصي الشركة المصنعة بما يلي: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 30-50 مل/دقيقة، 50 ملغ في اليوم؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل/دقيقة، 25 ملغ يومياً. يطول عمر النصف ويتراكم ديسفنلافاكسين مع انخفاض معدل الترشيح الكبيبي. تم الإبلاغ عن حالات من الاحتباس البولي، وتأخر بدء التبول، والبيلة البروتينية، كآثار جانبية.
دوسوليبين[22,25,79] (دوثيبين)	يتم إطراح 56% من المستقلبات النشطة بشكل رئيسي عن طريق الكلى. لهم نصف عمر طويل وقد تتراكم، مما يؤدي إلى الخمول المفرط. الجرعات: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 20-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هي في وظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 20 مل/دقيقة، ابدأ بجرعة صغيرة وقم بالمعايرة حسب الاستجابة. مراقبة المريض من حيث الاحتباس البولي والتخليط والخمول وانخفاض ضغط الدم الوضعي.
دوكسيبين[22,23,25,32,80]	أقل من 1% تطرح دون تغيير في البول. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية ولكن يجب مراقبة المريض من حيث الاحتباس البولي والتخليط والخمول وانخفاض ضغط الدم الوضعي؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بجرعة صغيرة ويزداد ببطء. تنصح الشركة المصنعة باستخدامه بحذر. تم الإبلاغ عن فقر الدم الانحلالي مع الفشل الكلوي مع دوكسيبين. يستخدم موضعياً لعلاج الحكة في حالات الفشل الكلوي المزمن.
دولوكسيتين[22,25,81–83]	أقل من 1% تطرح دون تغيير في البول. تنص الشركة المصنعة على أنه لا يلزم تعديل الجرعة لـ GFR أكبر من 30 مل / دقيقة؛ ومع ذلك، ينصح بالبدء بجرعة منخفضة وزيادة ببطء. يمنع استخدام الدولوكسيتين في المرضى الذين لديهم معدل ترشيح أقل من 30 مل/دقيقة لأنه من الممكن أن يتراكم في آفات الكلى المزمنة. مرخص لعلاج آلام الأعصاب الناتجة عن مرض السكري وسلس البول التوتري لدى النساء. مرض السكري هو سبب شائع لاعتلال الكلى. تم الإبلاغ عن حالتين من الفشل الكلوي الحاد مع الدولوكستين. تم الإبلاغ عن متلازمة السيروتونين لدى مريض يعاني من اعتلال كلوي مزمن عند أخذ الترازودون مع الدولوكستين.[84]

(يتبع)

A L GRA WANY

الجدول 8.9 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
إسيتالوبرام[22,25,75,85–87]	8% يطرح دون تغيير في البول. تشير الشركة المصنعة إلى أنه ليس من الضروري تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي خفيف أو متوسط، ولكن ينصح بالحذر إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل / دقيقة، لذا ابدأ بجرعة منخفضة وقم بزيادة الجرعة ببطء. تم الإبلاغ عن دراسة حالة عن الأذيات الأنبوبية الكلوية القابلة للعكس وأخرى عن الفشل الكلوي مع إسيتالوبرام. تشير إحدى الدراسات أنه فعال مقابل الدواء الوهمي في المرحلة النهائية من مرض الكلى. يرتبط استخدام إسيتالوبرام (أو سيتالوبرام) بارتفاع خطر الوفاة القلبية المفاجئة مقارنةً بمثبطات استعادة السيروتونين الانتقائية الأخرى (فلوكستين، فلوفوكسامين، باروكستين، سيرترالين) عند استخدامها في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى (نسبة الخطر المعدلة، 1.18؛ 95٪ CI 1.05، 1.31).
فلوكسيتين[13,22,23,25,32,40,88–91]	يتم إطراح 2.5-5% من فلوكستين و10% من المستقلب النشط النورفلوكستين دون تغيير في البول. الجرعة: إذا كان GFR 20-50 مل/دقيقة الجرعة تكون كوظيفة الكلية الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 20 مل / دقيقة استخدم جرعة منخفضة أو كل يومين جرعة وقم بزيادة الجرعة حسب الاستجابة. مستويات البلازما بعد شهرين من العلاج بجرعة 20 ملغ (في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى مع GFRأقل من 10 مل/دقيقة) تشبه تلك التي تتمتع بوظيفة كلوية طبيعية. دراسات فعالية الفلوكستين في الاكتئاب وأمراض الكلى متضاربة. وجدت إحدى الدراسات الصغيرة التي تم التحكم فيها بالعلاج الوهمي للفلوكستين في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى المزمن عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في درجات الاكتئاب بين المجموعتين بعد 8 أسابيع من العلاج. وجدت دراسات أخرى أن الفلوكستين فعال. تصف سلسلة الحالات (العدد = 4) لاستخدام فلوكستين 90 ملغ أو 180 ملغ مرة واحدة أسبوعيًا في مرضى الاكتئاب الذين يخضعون لغسيل الكلى الاستخدام الفعال مع تحمل أفضل بجرعة 90 ملغ.
فلوفوكسامين[22,25,32,40,63]	2% يطرح دون تغيير في البول. المعلومات محدودة عن استخدامه في الاعتلال الكلوي. يحذر المصنع في حالة الاعتلال الكلوي. الجرعة: إذا كان معدل الرشح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة الجرعة كما هي بالنسبة لوظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة الجرعة كما هي بالنسبة لوظيفة الكلى الطبيعية ولكن ابدأ بجرعة منخفضة ثم عايرها ببطء. تم الإبلاغ عن الفشل الكلوي الحاد. قد تؤثر الاختلافات في مستويات الألبومين على تركيز الفلوفوكسامين في المصل في غسيل الكلى.
إميبرامين[22,23,25,32,60]	أقل من 5% تطرح دون تغيير في البول. لا يلزم تعديل الجرعة المحددة في حالة الاعتلال الكلوي (GFR أقل من 10-50 مل / دقيقة). مراقبة المريض من حيث الاحتباس البولي والتخليط والخمول وانخفاض ضغط الدم الوضعي. تم الإبلاغ عن حالة اعتلال كلوي عند أخذ الإيميبرامين وينصح المصنع بالحذر في القصور الكلوي الحاد. نادراً ما يتم الإبلاغ عن أذية كلوية.
لوفيبرامين[22,23,25,92]	هناك القليل من المعلومات حول استخدام اللوفيبرامين في الاعتلال الكلوي. يتم إطراح أقل من 5% منه دون تغيير في البول. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة الجرعة تكون كما هو الحال في وظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بجرعة صغيرة ثم يعاير ببطء. تمنع الشركة المصنعة استخدامة في الاعتلال الكلوي الحاد. كما هو الحال مع الإيميبرامين، الديسيبرامين هو المستقلب الرئيسي.
ميرتازابين[22,23,25,93]	75% منها تطرح دون تغيير في البول. يتم تقليل التصفية بنسبة 30% في المرضى الذين لديهم معدل الترشيح الكبيبي 11-39 مل/دقيقة وبنسبة 50% في المرضى الذين لديهم معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة. نصيحة الجرعات: إذا كان معدل الرشح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة الجرعة تكون كما هي بالنسبة لوظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بجرعة منخفضة ويراقب بحرص. تم استخدام الميرتازابين لعلاج الحكة الناجمة عن الفشل الكلوي وفقدان الشهية لدى المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى.[94] ونادرا ما يرتبط بتكوين حصيات الكلى.
موكلوبيميد[22,23,25,95,96]	يُطرح أقل من 1% من الدواء الأصلي دون تغيير في البول. ومع ذلك، فقد وجد أن المستقلب النشط يرتفع لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي ولكن لا يعتقد أنه يؤثر على الجرعات. تنصح الشركة المصنعة بعدم تعديل الجرعة في حالة الاعتلال الكلوي. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10-50 مل/دقيقة الجرعة تكون كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية.

(يتبع)

الجدول 8.9 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
نورتيبتيلين[22,25,32,40,60,97]	أقل من 5% يطرح دون تغيير في البول. إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هي في وظيفة الكلى الطبيعية؛ إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة، ابدأ بجرعة منخفضة. يوصى بمراقبة مستوى البلازما عند الجرعات التي تزيد عن 100 ملغ/يوم، حيث أن تركيزات المستقلبات النشطة في البلازما ترتفع في حالة الاعتلال الكلوي. كما تم الإبلاغ عن تفاقم معدل الرشح الكبيبي لدى المرضى المسنين. يمكن أن تكون مراقبة مستوى البلازما مفيدة.
باروكسيتين[22,23,25,32,98–101]	يتم إطراح أقل من 2% من الجرعة الفموية دون تغيير في البول. أظهرت دراسات أن الجرعة الواحدة تبدي زيادة في تركيزات الباروكستين في البلازما عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل / دقيقة. يختلف وصف الجرعات: حيث إذا كان معدل الرشح الكبيبي 30-50 مل / دقيقة الجرعة كما هي في الوظيفة الكلوية الطبيعية؛ إذا كان معدل الرشح الكبيبي أقل من 10-30 مل / دقيقة يبدأ بـ 10 ملغ / يوم (يقول مصدر آخر يكون البدء بـ 20 ملغ) وتزيد الجرعة وفقًا للاستجابة. تم استخدام الباروكستين 10 ملغ يوميًا والعلاج النفسي بنجاح لعلاج الاكتئاب لدى المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى المزمن. نادراً ما يرتبط بمتلازمة فانكوني والفشل الكلوي الحاد.
فينيلزين[22,25]	يطرح ما يقارب 1% دون تغيير في البول. لا حاجة لتعديل الجرعة في حالة الفشل الكلوي.
ريبوكسيتين[22,23,25,102,103]	يتم إطراح ما يقارب من 10٪ من الدواء دون تغيير في البول. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 20 مل/دقيقة، 2 ملغ مرتين يوميًا، يتم تعديل الجرعة وفقًا للاستجابة. يطول عمر النصف مع انخفاض الوظيفة الكلوية.
سيرترالين[22,23,25,32,104–108]	يتم إطراح أقل من 0.2% من السيرترالين غير المتغير في البول. تشير دراسة على أن الحرائك الدوائية لم تتغير في حالة الاعتلال الكلوي وذلك عند أخذ جرعة واحدة ولكن لا توجد بيانات منشورة عن الجرعات المتعددة. الجرعات هي كما هو الحال بالنسبة لوظيفة الكلى الطبيعية. تم استخدام سيرترالين لعلاج انخفاض ضغط الدم المرتبط بغسيل الكلى [109] والحكة اليوريميائية. ومع ذلك فقد تم الإبلاغ عن الفشل الكلوي الحاد لذا يجب استخدامه بحذر. بشكل عام، أظهرت الدراسات التي أجريت على سيرترالين عدم فعاليته في المرضى الذين يعانون من الاكتئاب وآفات الكلى المزمنة. لم تجد دراسة CAST، تجربة RCT لسيرترالين (الجرعة المتوسطة 150 ملغ) مقابل PBO في آفات الكلى المزمنة غير المعتمدة على غسيل الكلى، أي اختلاف كبير في أعراض الاكتئاب. [108] لم تجد تجربة ASCEND للسيرترالين مقابل CBT في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى مع الاكتئاب أي فروق ذات دلالة إحصائية بين السيرترالين (إلى 200 ملغ) وCBT في معدلات الاستجابة وتحسن الأعراض، لكن درجات الاكتئاب في QIDS-C عند 12 أسبوعًا كانت أقل بالنسبة للسيرترالين مقارنة بال CBT. [110] ذكرت دراسة RCT صغيرة أخرى (دراسة ASSertID) في المرضى الذين يعانون من الاكتئاب أثناء غسيل الكلى عدم وجود فرق بين السيرترالين والعلاج الوهمي. [111] ارتبط استخدامه بمتلازمة السيروتونين في مرضى غسيل الكلى. تقرير عن حالة قلة العدلات عند استخدامه في ESRD.112 قد يقلل من CRP في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى مع الاكتئاب [113] وقد يتنبأ ارتفاع CRP بالاستجابة للسيرترالين (وليس العلاج الوهمي) في الاكتئاب مع CDK.[144]
ترازودون[22,23,25,115]	يُطرح أقل من 5% في البول دون تغيير، ولكن يجب توخي الحذر، حيث يتم أيضًا إطراح ما يقرب من 70% من المستقلب النشط. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 20-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هي في الوظيفة الكلوية الطبيعية؛ معدل الرشح الكبيبي 10-20 مل / دقيقة، الجرعة كما هي في الوظيفة الكلوية الطبيعية ولكن تبدأ بجرعة صغيرة وتزداد تدريجياً؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة، ابدأ بجرعات صغيرة وزد تدريجياً. تم الإبلاغ عن متلازمة السيروتونين لدى مريض يعاني من آفات الكلى المزمنة عند أخذ الترازودون والدولوكستين.[84]

(يتبع)

A L GRA WANY

الجدول 8.9 (يتبع)

الدواء	التعليقات
تريميبرامين[22,25,32,60,116,117]	لا يلزم تخفيض الجرعة في حالة الاعتلال الكلوي؛ ومع ذلك، تم الإبلاغ عن ارتفاع اليوريا والفشل الكلوي الحاد والتهاب الكلية الخلالي. كما هو الحال مع جميع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، يجب مراقبة المريض من حيث الاحتباس البولي والتخليط والخمول وانخفاض ضغط الدم الوضعي، حيث أن المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي معرضون بشكل متزايد لخطر حدوث هذه الآثار الجانبية.
فينلافاكسين[22,23,32,118–120]	يُطرح 1-10% في البول دون تغيير (30% على شكل مستقلب نشط). تنخفض التصفية ويطول عمر النصف في الاعتلال الكلوي. يختلف وصف الجرعات: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 30-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية أو تقلل بنسبة 50%؛ معدل الترشيح الكبيبي 10-30 مل/دقيقة تخفض الجرعة بنسبة 50% ويعطى أقراص مرة واحدة يومياً؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة، اخفض الجرعة بنسبة 50% ويعطى مرة واحدة يوميًا. تم الإبلاغ عن حالات نادرة من انحلال الربيدات والفشل الكلوي عند استخدام الفينلافاكسين. يستخدم لعلاج اعتلال الأعصاب السكري المحيطي لدى مرضى غسيل الكلى. الجرعات العالية قد تسبب ارتفاع ضغط الدم.
فورتيوكسيتين[23,121]	تطرح كميات ضئيلة دون تغيير في البول. تنصح الشركة المصنعة بعدم الحاجة إلى تعديل الجرعة في حالات الاعتلال الكلوي ومرض المرحلة النهائية ولكنها تنصح بالحذر.

الجدول 8.10 مثبتات المزاج في الاعتلال الكلوي

الدواء	التعليقات
كاربامازبين[22,23,25,122–129]	يتم إطراح 2-3% من الدواء دون تغيير في البول. تخفيض الجرعة ليس ضروريا في آفات الكلى، على الرغم من أنه تم الإبلاغ نادرا عن حالات الفشل الكلوي والنخر الأنبوبي والتهاب الكلية الخلالي الأنبوبي وقد تتراكم المستقلبات. يمكن أن يسبب متلازمة ستيفنز جونسون وانحلال البشرة السمي الذي قد يؤدي إلى فشل كلوي حاد. يرتبط العلاج الصياني في الاضطراب ثنائي القطب بزيادة معدل الإصابة بأمراض الكلى المزمنة.[19]
لاموتريجين[22,23,25,130–134]	يُطرح أقل من 10% من اللاموتريجين في البول بدون تغيير. تظهر دراسات أن الجرعة الواحدة في الفشل الكلوي تؤثر قليلاً على الحرائك الدوائية: ومع ذلك، يمكن أن تتراكم المستقلبات غير النشطة (التأثيرات غير معروفة) ويمكن أن يطول عمر النصف. كما تم الإبلاغ عن الفشل الكلوي والتهاب الكلية الخلالي. الجرعة: إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10-50 مل/دقيقة، يستخدم بحذر، يبدأ بجرعة منخفضة، ثم يزيد ببطء ويراقب بعناية. يقترح أحد المصادر إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يكون الاستخدام 100 ملغ كل يومين.
ليثيوم[22,23,25,32,135,136]	الليثيوم سام للكلى ويمنع استخدامه في حالات الاعتلال الكلوي الحاد. 95% منها تطرح دون تغيير في البول. قد يؤدي العلاج طويل الأمد إلى اعتلال وظائف الكلى ('تسلل الكرياتينين')، وتغيرات دائمة في أنسجة الكلى، والأكياس الصغيرة، ورم الخلايا الورمية وسرطان القناة الجامعة الكلوية، والسكري الكاذب كلوي المنشأ، والمتلازمة الكلوية وتلف الكلى القابل وغير القابل للعكس.[137,138] ومع ذلك، لم تظهر الدراسات الصغيرة التي أجريت على السكان الأصغر سنًا انخفاضًا في GFR[139] أو

(يتبع)

الجدول 8.10 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
الليثيوم (تتمة)	التطور في المرحلة النهائية للمرض الكلوي.[19] قد تكون هذه الاختلافات بسبب المنهجية والمراقبة مليمول / لتر في 0.6-0.8) المحسنة واستهداف مستويات الصيانة للمصل الموصى بها الوقاية باستخدام جرعة مرة واحدة يوميًا، ومستويات البلازما الموصى بها، .(BPAD وتجنب التسمم، والمراقبة النشطة لوظائف الكلى والتعاون بين الطبيب النفسي، وأخصائي أمراض الكلى والمريض في اتخاذ القرار بشأن الاستمرار في حالة حدوث مرض الكلى المزمن .[140] عوامل الخطر للتسمم الكلوي الناجم عن الليثيوم تشمل، زيادة العمر، مدة العلاج، الجرعة التراكمية، انخفاض معدل الترشيح الكبيبي الأولي، الجنس الأنثوي، ارتفاع ضغط الدم والسكري، الأدوية السامة الكلوية المصاحبة، مرض السكري الكاذب الكلوي وسمية الليثيوم السابقة. [141] إذا تم استخدام الليثيوم في القصور الكلوي، فمن المرجح حدوث السمية، وسمية الليثيوم تزيد من خطر القصور الكلوي. من المرجح أن يكون الضرر الكلوي في حالة السمية المزمنة أكثر من الحادة. الشركة المصنعة تعارض الليثيوم في القصور الكلوي. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، تجنب الجرعة أو قللها (50-75% من الجرعة العادية) وراقب المستويات؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة، تجنبه إن أمكن، ولكن إذا تم استخدامه فمن الضروري تقليل الجرعة (25-50٪ من الجرعة العادية). هناك تقرير حالة عن الاستخدام الناجح في مريض يخضع لغسيل الكلى.
Valproate	ما يقارب ال2 ٪ تفرز دون تغيير. تعديل الجرعة عادة غير مطلوب في القصور الكلوي. ومع ذلك، قد ترتفع مستويات الفالبروات الحرة. تم الإبلاغ عن اختلال كلوي، التهاب الكلية الخلالي، متلازمة فانكوني، الحماض الأنبوبي الكلوي والفشل الكلوي. عوامل الخطر للخلل الأنبوبي الكلوي تشمل البقاء في الفراش وانخفاض مستويات الكارنيتين والفوسفور في الدم.[150] GFR) الجرعة كما هو الحال في وظيفة الكلى الطبيعية؛ ومع ذلك، في حالة الاختلال الشديد قد يكون من الضروري تغيير الجرعات وفقًا لمستويات الفالبروات الحرة (مل / دقيقة 10> (غير المرتبطة). ربما أقل احتمالا من الليثيوم للتسبب في مرض الكلى المزمن في المرضى الذين يعانون من اضطراب ثنائي القطب[151] ولكن البيانات متضاربة.[152]

الجدول 8.11 مُزيلات القلق والمنومات في القصور الكلوي

الدواء	التعليقات
Buspirone [22,23,25,32]	يتم إفراز أقل من 1% دون تغيير. ومع ذلك، يتم إخراج المستقلب النشط عن طريق الكلى. نصيحة للجرعات المتناقصة، اقترح: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة يبدأ بجرعة منخفضة ويعطى مرتين يوميًا؛ معدل الترشيح الكبيبي <10 مل/دقيقة تجنبه إن أمكن بسبب تراكم المستقلبات النشطة؛ إذا لزم الأمر، قم بتقليل الجرعة بنسبة 25-50% إذا كان المريض يعاني من انقطاع البول. الشركة المصنعة تعارضه في القصور الكلوي الحاد.
Chlordiazepoxide [23,25,32]	يتم إفراغ حوالي 1-2% دون تغيير ولكن الكلورديازيبوكسيد يحتوي على مستقلب نشط طويل المفعول يمكن أن يتراكم. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، الجرعة كالجرعة في الوظيفة الكلوية الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة، قلل الجرعة بنسبة 50%. مراقبة التهدئة المفرطة. يحذر المصنع في مرض الكلى المزمن.
Clomethiazole (chlormethiazole) [22,23,25,153]	يتم إفراغ 0.1-5% من الدواء غير المتغير في البول بشكل غير متغير. الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية ولكن يجب مراقبة التهدئة المفرطة. توصي الشركة المصنعة بالحذر في أمراض الكلى..
Clonazepam [22,23,25,154]	يُطرح <0.5% من الكلونازيبام دون تغيير في البول. تعديل الجرعة غير مطلوب في اختلال وظائف الكلى. ومع ذلك، مع تناوله على المدى الطويل، قد تتراكم المستقلبات النشطة، لذا ابدأ بجرعات منخفضة وقم بزيادة الجرعة وفقًا للاستجابة. مراقبة التهدئة المفرطة. وقد استخدم للأرق في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى.

(يُتبع)

A L GRA WANY

الجدول 8.11 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
Diazepam[22,25,32,155]	يتم إخراج أقل من 0.5٪ دون تغيير. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 20-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 20 مل/دقيقة، استخدم جرعات صغيرة وقم بالمعايرة حسب الاستجابة.على المدى الطويل، تتراكم المستقلبات النشطة في القصور الكلوي.يجب مراقبة المرضى المعرضين للتهدئة المفرط واعتلال الدماغ. تم الإبلاغ عن حالة واحدة من التهاب الكلية الخلالي مع الديازيبام في مريض يعاني من الفشل الكلوي المزمن.
Eszopiclone[156]	يتم إخراج أقل من 10% دون تغيير في البول. ليست هناك حاجة لتعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي.
Gabapentin	يُطرح 100% دون تغيير في البول، وتنخفض التصفية في القصور الكلوي مما يؤدي إلى تركيزات أعلى في البلازما وعمر نصف أطول للإطراح.[157] وكما هو متوقع، قد يؤدي هذا إلى سمية في القصور الكلوي إذا لم يتم تخفيض الجرعات.[158] تم الإبلاغ عن فشل كلوي حاد؛[159]رمع عضلي؛[160] تغير في الحالة العقلية ،والسقوط والكسر عند استخدامه من أجل تململ الساقين والحكة وآلام الأعصاب في المرضى الخاضعين للغسيل الكلوي.[161،162] تم استخدامه لعلاج الحكة وتشنجات العضلات ومتلازمة تململ الساقين عند المرضى الخاضعين لغسيل الكلى في التجارب المعشاة ذات الشواهد.[163-165] تختلف الجرعات المنصوح بها؛ معدل الترشيح الكبيبي 15-60 مل/دقيقة يُبدأ بجرعة منخفضة وتزاد وفقًا للاستجابة؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 15 مل/دقيقة، 300 ملغ في الأيام البديلة 32,159 أو 100 ملغ في الليل ثم تزداد حسب التحمل 25,166 ولكن يجب الحذر من السمية كما هو موضح أعلاه. لدى الشركة المصنعة جدول جرعات محدد جدًا في القصور الكلوي في SMPC.159
Lemborexant[41,167]	<1% تفرز دون تغيير في البول. تذكر الشركة المصنعة أنه لا حاجة لتعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي ولكن التعرض يزداد أثناء القصور الكلوي الحاد مع احتمال زيادة خطر النيمومة.
Lorazepam[22,23,25,32,168–173]	يُطرح أقل من 1% دون تغيير في البول، الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية ولكن بحذر وفقًا للاستجابة حيث قد يحتاج البعض إلى جرعات أقل. مراقبة التهدئة المفرطة. تم الإبلاغ عن ضعف التخلص من الدواء لدى اثنين من المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي حاد، كما تم الإبلاغ عن وجود بروبيلين جليكول في حقن لورازيبام مما تسبب في اختلال كلوي ونخر أنبوبي حاد. ومع ذلك، فقد تم استخدام حقن لورازيبام بنجاح لعلاج الجمود لدى اثنين من المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي.
Nitrazepam[23.25]	يتم إخراج أقل من 5% دون تغيير في البول. الجرعات 10-50 GFR مل / دقيقة حسب وظيفة الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة يبدأ بجرعة صغيرة ويزداد ببطء. ينصح المصنع بتقليل الجرعة في حالة القصور الكلوي. مراقبة المريض للتهدئة وعدم الثباتية.
Pregabalin	ما يصل إلى 99% تفرز دون تغيير في البول. تم الإبلاغ عن فشل كلوي حاد. 174 يرتبط بتغير الحالة العقلية والسقوط عند استخدامه في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى، 161 والرمع العضلي. 175 تقرير حالة عن النوبات عند التوقف المفاجئ لدى مريض مصاب بمرض الكلى المزمن. 176 يستخدم لعلاج الحكة اليوريمي وآلام الأعصاب لدى المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى. 177,178. تختلف الجرعات المنصوح بها؛ معايرة الجرعات تتم عن طريق قياس التحمل والاستجابة لجميع GFRs؛ معدل الترشيح الكبيبي 30-60 مل/دقيقة، 75 ملغ يومياً؛ معدل الترشيح الكبيبي 15-30 مل/دقيقة، 25-50 ملغ يومياً؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 15 مل/دقيقة، 25 ملغ يومياً. لدى الشركة المصنعة جدول جرعات محددة جدًا في القصور الكلوي في SMPC.174
Oxazepam[22.25.32.179]	يتم إخراج أقل من 1% دون تغيير في البول. تعديل الجرعة ضروري في القصور الكلوي الحاد. قد يستغرق أوكسازيبام وقتًا أطول للوصول إلى حالة مستقرة في المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي. طريقة التطبيق: معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة، الجرعة كما هو الحال في جرعة وظائف الكلى الطبيعية؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة، يبدأ بجرعة منخفضة ويزداد حسب الاستجابة. مراقبة التهدئة المفرطة.

الجدول 8.11 (مواصلة)

الدواء	التعليقات
Promethazine [22,23,25,32,180]	تخفيض الجرعة ليس ضروريا عادة؛ ومع ذلك، فإن عمر النصف للبروميثازين طويل، لذا يجب مراقبة التأثيرات المهدئة المفرطة لدى المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي. ينصح المصنع بالحذر في حالة القصور الكلوي. هناك تقرير حالة عن التهاب الكلية الخلالي لدى مريض كان استقلابه ضعيفًا للبروميثازين.
Temazepam [22,23,25,32]	تفرز دون تغيير في البول. في القصور الكلوي يمكن أن يتراكم المستقلب <2% غير النشط. مراقبة التأثيرات المهدئة المفرطة. طريقة التطبيق: معدل الترشيح أقل من 20 مل GFR الكبيبي 20-50 مل/دقيقة، الجرعة كوظيفة كلوية طبيعية؛ / دقيقة، الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى الطبيعية ولكن تبدأ بـ 5 ملغ.
Zolpidem [22,23,25,154,181]	الترشيح ينخفض بشكل معتدل في القصور الكلوي. لا حاجة لتعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي. تم استخدام الزولبيديم 1 ملغ لعلاج الأرق لدى المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى. تجربة موجهة معشاة مستمرة من للزولبيديم للمساعدة في النوم في مرضى غسيل الكلى الذين يعانون من الحكة. 182 يرتبط بالتهاب الحويضة والكلية الحاد لدى النساء.
Zopiclone [22,23,25,184,185]	يتم إخراج أقل من 5% دون تغيير في البول. تشير الشركة المصنعة إلى عدم وجود تراكم للزوبيكلون في القصور الكلوي ولكنها تقترح البدء بجرعة 3.75 ملغ. الجرعة: معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/ دقيقة، ابدأ بجرعة أقل. نادرا ما يتم الإبلاغ عن التهاب الكلية الخلالي.

الجدول 8.12 الأدوية المضادة للخرف في القصور الكلوي

الدواء	التعليقات
Donepezil [23,25,186–188]	يطرح دون تغيير في البول. تكون الجرعات كما هي الحال في وظائف 17% الكلى الطبيعية عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10-50 مل/دقيقة. تنص الشركة المصنعة على أن التصفية لا تتأثر بالقصور الكلوي. وجدت دراسات الجرعة الواحدة حركية دوائية مماثلة في القصور الكلوي المتوسط والشديد مقارنة مع الضوابط الصحية. تم استخدامه بجرعة 3 ملغ/يوم في مريض مسن يعاني من خرف الزهايمر ويخضع لغسيل الكلى. حالة واحدة من انحلال الربيدات تسبب الفشل الكلوي الحاد.189
Galantamine [23,25]	يطرح دون تغيير في البول. الجرعة كما هو الحال في وظائف الكلى 18-22% الطبيعية عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي 10-50 مل/دقيقة وعندما يكون معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة تبدأ بجرعة منخفضة وتزداد ببطء. تحظر الشركة المصنعة الاستخدام في معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/دقيقة. يمكن زيادة مستويات البلازما في المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي معتدل وشديد.
Memantine [22,23,190]	يوصي المصنعون بجرعة 10 ملغ إذا كان معدل الترشيح الكبيبي 5-29 مل/دقيقة؛ 10 ملغ يومياً لمدة 7 أيام ثم تزاد إلى 20 ملغ يومياً إذا تم تحمله عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي أكبر من 30-49 مل/دقيقة. يمكن أن يؤدي الحماض الأنبوبي الكلوي والتهابات المسالك البولية الشديدة وقلونة البول (على سبيل المثال عن طريق التغييرات الغذائية الجذرية) إلى زيادة مستويات الميمانتين في البلازما. تم الإبلاغ عن الفشل الكلوي الحاد مع الميمانتين.
Rivastigmine [23,25]	أقل من 50 مل / GFR تفرز دون تغيير في البول. نصيحة الجرعات لـ 0% دقيقة تبدأ بجرعة منخفضة ثم تزيد تدريجياً. لا تتأثر تراكيز البلازما في الحالة المستقرة بوظيفة الكلى.

A L GRA WANY

الجدول 18.3 أدوية نفسية أخرى في القصور الكلوي

الدواء	التعليقات
Bremelanotide [41,192]	64.8% يطرح دون تغيير في البول. تنص الشركة المصنعة على أن في 30-89 مل / دقيقة لا يلزم تعديل الجرعة، مع الحذر من معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل / دقيقة يسبب زيادة التأثيرات الضارة. يتم زيادة التعرض في القصور الكلوي. تقرير حالة عن Melanotan II (بريميلانوتيد هو نوع مختلف من Melanotan II) وانحلال الربيدات والخلل الكلوي.
Deutetrabenazine [194]	لا توجد دراسات سريرية في القصور الكلوي. البيانات محدودة، ولا توجد نصيحة محددة بشأن الجرعات.
Pitolisant [41,195]	يتم إخراج أقل من 2% دون تغيير في البول. الجرعات معدل الترشيح الكبيبي 15-59 مل/دقيقة، 9 ملغ يومياً؛ زيادة بعد 7 أيام إلى الحد الأقصى 18 ملغ مرة واحدة يوميا؛ 196 معدل الترشيح الكبيبي أقل من 15 مل / دقيقة غير مستحسن. 196 زيادة تركيزات الذروة والتعرض في جميع مراحل القصور الكلوي.
Prucalopride [41]	60-65% يطرح دون تغيير في البول. الجرعات GFR ≥30 مل / دقيقة لا يلزم التعديل؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل/دقيقة، 1 ملجم يوميًا. موانع استطباب من قبل الشركة المصنعة في المرضى الذين يحتاجون إلى غسيل الكلى. زاد التعرض في حالات القصور الكلوي المتوسط والشديد197 وزادت تراكيز البلازما في جميع مراحل القصور الكلوي.198 تقرير حالة عن نخر أنبوبي حاد وفشل كلوي حاد مرتبط باستخدام البروكالوبريد.[199]
Solriamfetol [41,200]	95% منها تفرز دون تغيير في البول. نصيحة للجرعات: معدل الترشيح الكبيبي 60-89 مل/دقيقة لا يلزم تعديل الجرعة؛ معدل الترشيح الكبيبي 30-59 مل/دقيقة، 37.5 ميلي غرام مرة واحدة يومياً، ويزاد إلى الحد الأقصى 75 ميلي غرام مرة واحدة يومياً بعد 5 أيام؛ معدل الترشيح الكبيبي 15-29 مل/دقيقة، 5 ملغ مرة واحدة يومياً؛ معدل الترشيح الكبيبي أقل من 15 مل/دقيقة غير مستحسن. في القصور الكلوي المعتدل أو الشديد، هناك خطر زيادة ضغط الدم ومعدل ضربات القلب بسبب نصف العمر الطويل. زيادة التعرض و T1/2 في جميع مراحل القصور الكلوي وخاصة الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ESRD
Valbenazine [41]	<2% تفرز دون تغيير في البول. ليس من الضروري تعديل معدل الترشيح الكبيبي 30-90 مل/دقيقة في حالات القصور الكلوي الخفيف والمعتدل. لا توصي الشركة المصنعة في حالات القصور الكلوي الحاد GFR أقل من 30 مل / دقيقة. 202 تم الإبلاغ عن احتباس البول كتأثير سلبي في التجارب السريرية.

ملخص - المؤثرات العقلية الموصى بها في القصور الكلوي

عندما تنخفض وظيفة الكلى أثناء العلاج بالأدوية الموجودة، استبعد الأدوية الموجودة كسبب لانخفاض الوظيفة واستمر في وصف الجرعة المقترحة في الجداول 8.8-8.13. عندما تكون هناك حاجة إلى علاج دوائي جديد، اتبع الاقتراحات التالية:

المجموعة الدوائية	الأدوية الموصى بها
مضادات الذهان	▪ لا يوجد دواء مفضل بشكل واضح على آخر؛ ومع ذلك، تجنب السلفيريد والأميسولبرايد. ▪ تجنب الأدوية المضادة للكولين بدرجة عالية لأنها يمكن أن تساهم في احتباس البول. ▪ الجيل الأول من مضادات الذهان - اقترح **هالوبيريدول** 2-6 ملغ في اليوم. ▪ الجيل الثاني من مضادات الذهان - اقترح **أولانزابين** 5 ملغ في اليوم.
مضادات الاكتئاب[203]	▪ من الواضح أنه لا يوجد وكيل يفضل على الآخر؛ ومع ذلك، فإن الخيارات المعقولة هي: ▪ **سيرترالين** ولكن بيانات فعاليته ضعيفة في أمراض الكلى ▪ **سيتالوبرام** (تأثيرات QTc المطولة للرعاية وزيادة خطر الوفاة المفاجئة لدى أولئك الذين يخضعون لغسيل الكلى مقابل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأخرى) ▪ **فلوكستين** ولكن الانتباه ان نصف عمره طويل وبالتالي بحاجة إلى جرعات يومية بديلة بمعدلات GFR أقل ▪ **العلاج السلوكي المعرفي** حيثما كان ذلك متاحًا
محسنات المزاج	▪ من الواضح أنه لا يوجد وكيل يفضل على الآخر؛ ومع ذلك، تجنب الليثيوم إن أمكن. ▪ اقترح البدء بأحد ما يلي بجرعة منخفضة وزيادة ببطء، ومراقبة الآثار الضارة: **فالبروات** أو **لاموتريجين**
مزيلات القلق والمنومات	▪ من الواضح أنه لا يوجد وكيل يفضل على الآخر؛ ومع ذلك، من المرجح أن يحدث التخدير المفرط في المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي، لذلك يجب مراقبة جميع المرضى بعناية ▪ ويُقترح استخدام **لورازيبام** و **زوبليدون** كخيارات معقولة
الأدوية المضادة للخرف	▪ لا يوجد وكيل يفضل بشكل واضح على آخر، ومع ذلك، **ريفاستيجمين** هو خيار معقول

References

1. National Institute for Clinical Excellence. 4-year surveillance (2017) – Chronic kidney disease in adults (2014) NICE guideline [CG182]; https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/appendix-a2-cg182-summary-of-new-evidence-from-surveillance-pdf-4429248447.
2. Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**:604–612.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical Guidance 182 [CG182] 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/cg182.
4. National Institute for Clinical Excellence. Surveillance report 2017 – Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia (2013) NICE Guideline CG157. Chronic kidney disease in adults: assessment and management (2014) NICE guideline CG182 and Chronic kidney disease: managing anaemia (2015) NICE guideline NG8 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/surveillance-report-2017-chronic-kidney-disease-stage-4-or-5-management-of-hyperphosphataemia-2013-nice-guideline-cg157-chronic-kidney-disease-inadults-assessment-and-management-2014-nice-guideline–pdf-5740305984709.
5. Tangri N, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011; **305**:1553–1559.
6. Brater DC. Measurement of renal function during drug development. *Br J Clin Pharmacol* 2002; **54**:87–95.
7. Chinnadurai R, et al. Impact of chronic kidney disease on the drugs eliminated predominantly through a non-renal route: a proof of concept study with Citalopram. *Nephrol Dial Transplant* 2019; **34**:gfz103.SP268.
8. Toprak O, et al. New-onset type II diabetes mellitus, hyperosmolar non-ketotic coma, rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with sulpiride. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**:662–663.
9. Baumgart U, et al. Olanzapine-induced acute rhabdomyolysis – a case report. *Pharmacopsychiatry* 2005; **38**:36–37.
10. Marsh SJ, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure during high-dose haloperidol therapy. *Ren Fail* 1995; **17**:475–478.
11. Smith RP, et al. Quetiapine overdose and severe rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:343.
12. Nagler EV, et al. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**:3736–3745.
13. Palmer SC, et al. Antidepressants for treating depression in adults with end-stage kidney disease treated with dialysis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2016:CD004541.
14. Dev V, et al. Higher anti-depressant dose and major adverse outcomes in moderate chronic kidney disease: a retrospective population-based study. *BMC Nephrol* 2014; **15**:79

A L GRA WANY

15. Guirguis A, et al. Antidepressant usage in haemodialysis patients: evidence of sub-optimal practice patterns. *J Ren Care* 2020; **46**:124–132.

16. Natale P, et al. Psychosocial interventions for preventing and treating depression in dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; CD004542.

17. Vangala C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and hip fracture risk among patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2020; **75**:351–360.

18. Tzeng NS, et al. Is schizophrenia associated with an increased risk of chronic kidney disease? A nationwide matched cohort study. *BMJ Open* 2015; **5**:e006777.

19. Kessing LV, et al. Use of lithium and anticonvulsants and the rate of chronic kidney disease: a nationwide population-based study. *JAMA Psychiatry* 2015; **72**:1182–1191.

20. Jiang Y, et al. A retrospective cohort study of acute kidney injury risk associated with antipsychotics. *CNS Drugs* 2017; **31**:319–326.

21. Ryan PB, et al. Atypical antipsychotics and the risks of acute kidney injury and related outcomes among older adults: a replication analysis and an evaluation of adapted confounding control strategies. *Drugs Aging* 2017; **34**:211–219.

22. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0. 2017; https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch.

23. Datapharm Ltd. Electronic Medicines Compendium 2020; https://www.medicines.org.uk/emc.

24. Noble S, et al. Amisulpride: a review of its clinical potential in dysthymia. *CNS Drugs* 1999; **12**:471–483.

25. Taylor & Francis Group. Renal Drug Database 2020; https://renaldrugdatabase.com.

26. Aragona M. Tolerability and efficacy of aripiprazole in a case of psychotic anorexia nervosa comorbid with epilepsy and chronic renal failure. *Eat Weight Disord* 2007; **12**:e54–e57.

27. Mallikaarjun S, et al. Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet* 2008; **47**:533–542.

28. Tzeng NS, et al. Delusional parasitosis in a patient with brain atrophy and renal failure treated with aripiprazole: case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; **34**:1148–1149.

29. De Donatis D, et al. Serum aripiprazole concentrations prehemodialysis and posthemodialysis in a schizophrenic patient with chronic renal failure: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2020; **40**:200–202.

30. Peeters P, et al. Asenapine pharmacokinetics in hepatic and renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2011; **50**:471–481.

31. Fabre J, et al. Influence of renal insufficiency on the excretion of chloroquine, phenobarbital, phenothiazines and methacycline. *Helv Med Acta* 1967; **33**:307–316.

32. Aronoff GR, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th edn. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.

33. Fraser D, et al. An unexpected and serious complication of treatment with the atypical antipsychotic drug clozapine. *Clin Nephrol* 2000; **54**:78–80.

34. Au AF, et al. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1501.

35. Elias TJ, et al. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Lancet* 1999; **354**:1180–1181.

36. Siddiqui BK, et al. Simultaneous allergic interstitial nephritis and cardiomyopathy in a patient on clozapine. *NDT Plus* 2008; **1**:55–56.

37. Davis EAK, et al. Clozapine-associated renal failure: a case report and literature review. *Ment Health Clin* 2019; **9**:124–127.

38. Lim AM, et al. Clozapine, immunosuppressants and renal transplantation. *Asian J Psychiatr* 2016; **23**:118.

39. Lobeck F, et al. Haloperidol concentrations in an elderly patient with moderate chronic renal failure. *J Geriatr Drug Ther* 1986; **1**:91–97.

40. Cohen LM, et al. Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics* 2004; **45**:34–48.

41. Lendac Data Systems Ltd. Drugdex Systems 2020; https://www.drugdiscoveryonline.com/doc/drugdex-system-0001.

42. Intra-Cellular Therapies Inc. Highlights of prescribing information. Caplyta (lumateperone) capsules for oral use 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209500s000lbl.pdf.

43. Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Summary of Product Characteristics. Latuda 18.5mg, 37mg and 74mg film-coated tablets 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29125.

44. Kansagra A, et al. Prolonged hypothermia due to olanzapine in the setting of renal failure: a case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; **3**:335–339.

45. Samalin L, et al. Interest of clozapine and paliperidone palmitate plasma concentrations to monitor treatment in schizophrenic patients on chronic hemodialysis. *Schizophr Res* 2015; **166**:351–352.

46. ACADIA Pharmaceuticals Inc. Highlights of prescribing information. Nuplazid (pimavanserin) tablets for oral use 2020; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207318lbl.pdf.

47. Thyrum PT, et al. Single-dose pharmacokinetics of quetiapine in subjects with renal or hepatic impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; **24**:521–533.

48. Huynh M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2005; **39**:1346–1348.

49. Torroba Sanz B, et al. Permanent renal sequelae secondary to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by quetiapine. *Eur J Hosp Pharm* 2020:[Epub ahead of print].

50. Snoeck E, et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; **122**:223–229.

51. Herguner S, et al. Steroid-induced psychosis in an adolescent: treatment and prophylaxis with risperidone. *Turk J Pediatr* 2006; **48**:244–247.

52. Batalla A, et al. Antipsychotic treatment in a patient with schizophrenia undergoing hemodialysis. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:92–94.

53. Tourtellotte R, et al. Use of therapeutic drug monitoring of risperidone microspheres long-acting injection in hemodialysis: a case report. *Ment Health Clin* 2019; **9**:404–407.

54. Bressolle F, et al. Pharmacokinetics of sulpiride after intravenous administration in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1989; **17**:367–373.

55. Aweeka F, et al. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2000; **49**:27S-33S.

56. Roerig. Highlights of Prescribing Information: GEODONR (ziprasidone HCl) capsules; GEODONR (ziprasidone mesylate) injection for intramuscular use 2020; http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=584.

57. Iskandar JW, et al. Transient agranulocytosis associated with ziprasidone in a 45-year-old man on hemodialysis. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:347–348.

58. Basol N, et al. Beneficial effects of agomelatine in experimental model of sepsis-related acute kidney injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2016; **22**:121–126.

59. Karaman A, et al. A novel approach to contrast-induced nephrotoxicity: the melatonergic agent agomelatine. *Br J Radiol* 2016; **89**:20150716.

60. Lieberman JA, et al. Tricyclic antidepressant and metabolite levels in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1985; **37**:301–307.

61. Mitas JA, et al. Diabetic neuropathic pain: control by amitriptyline and fluphenazine in renal insufficiency. *South Med J* 1983; **76**:462–463, 467.

62. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005; **33**:311–322.

63. Constantino JL, et al. Pharmacokinetics of antidepressants in patients undergoing hemodialysis: a narrative literature review. *Braz J Psychiatry* 2019; **41**:441–446.

64. Chen TY, et al. Amitriptyline-induced acute kidney injury and acute hepatitis: a case report. *Am J Ther* 2021; 28:e256-e258

65. Sage Therapeutics Inc. Highlights of Prescribing Information. Zulresso (brexanolone) injection for intravenous use [controlled substance schedule pending] 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf.

66. Turpeinen M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of bupropion and its metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:165–173.

67. Worrall SP, et al. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in haemodialysis patients who smoke. A single dose study. *Nephron Clin Pract* 2004; **97**:c83–c89.

68. Ghoreishi A, et al. Bupropion as a treatment for sexual dysfunction among chronic kidney disease patients *Acta Med Iran* 2019; **57**:320–327.

69. Joffe P, et al. Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **54**:237–242.

70. Kalender B, et al. Antidepressant treatment increases quality of life in patients with chronic renal failure. *Ren Fail* 2007; **29**:817–822.

71. Kelly CA, et al. Adult respiratory distress syndrome and renal failure associated with citalopram overdose. *Hum Exp Toxicol* 2003; **22**:103–105.

72. Spigset O, et al. Citalopram pharmacokinetics in patients with chronic renal failure and the effect of haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56**:699–703.

73. Hosseini SH, et al. Citalopram versus psychological training for depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2012; **6**:446–451.

74. Sran H, et al. Confusion after starting citalopram in a renal transplant patient. *BMJ Case Rep* 2013; **2013**:bcr2013010511.

75. Assimon MM, et al. Comparative cardiac safety of selective serotonin reuptake inhibitors among individuals receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019; **30**:611–623.

76. Onishi A, et al. Reversible acute renal failure associated with clomipramine-induced interstitial nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2007; **11**:241–243.

77. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Highlights of Prescribing Information. PRISTIQR (desvenlafaxine) Extended-Release Tablets, for oral use 2020; http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=497%20.

78. Nichols AI, et al. The pharmacokinetics and safety of desvenlafaxine in subjects with chronic renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; **49**:3–13.

79. Rees JA. Clinical interpretation of pharmacokinetic data on dothiepin hydrochloride (Dosulepin, Prothiaden). *J Int Med Res* 1981; **9**:98–102.

80. Swarna SS, et al. Pruritus associated with chronic kidney disease: a comprehensive literature review. *Cureus* 2019; **11**:e5256.

81. Lobo ED, et al. Effects of varying degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of duloxetine: analysis of a single-dose phase I study and pooled steady-state data from phase II/III trials. *Clin Pharmacokinet* 2010; **49**:311–321.

82. Ho NV, et al. Duloxetine-induced multi-system organ failure: a case report. Poster presented at American Geriatrics Society Annual Meeting, May 11–15, 2011: National Harbor, Maryland; 2011.

83. Nguyen T, et al. Duloxetine uses in patients with kidney disease: different recommendations from the United States versus Europe and Canada. *Am J Ther* 2019; **26**:e516-e519.

84. Uong C, et al. Poster 91 serotonin syndrome in chronic kidney disease patient after given a dose of duloxetine while on trazodone: a case report. *PM&R* 2014; **6** (Suppl): S214–S215.

85. Miriyala K, et al. Renal failure in a depressed adolescent on escitalopram. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; **18**:405–408.

86. Adiga GU, et al. Renal tubular defects from antidepressant use in an older adult: an uncommon but reversible adverse drug effect. *Clin Drug Invest* 2006; **26**:607–610.

87. Yazici AE, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram in depressed patients with end stage renal disease: an open placebo-controlled study. *Bull Clin Psychopharmacol* 2012; **22**:23–30.

88. Bergstrom RF, et al. The effects of renal and hepatic disease on the pharmacokinetics, renal tolerance, and risk-benefit profile of fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; **8**:261–266.

89. Blumenfield M, et al. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med* 1997; **27**:71–80.

90. Levy NB, et al. Fluoxetine in depressed patients with renal failure and in depressed patients with normal kidney function. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; **18**:8–13.

A L GRA WANY

91. Kauffman KM, et al. Higher dose weekly fluoxetine in hemodialysis patients: a case series report. *Int J Psychiatry Med* 2020; 56: 3–13.
92. Lancaster SG, et al. Lofepramine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1989; **37**:123–140.
93. Davis MP, et al. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003; **25**:288–291.
94. Shibata K, et al. SP704 The effect of mirtazapine in dialysis patient with appetite loss. *Nephrol Dial Transplant* 2015; **30** (Suppl 3): iii611.
95. Schoerlin MP, et al. Disposition kinetics of moclobemide, a new MAO-A inhibitor, in subjects with impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1990; **30**:272–284.
96. Stoeckel K, et al. Absorption and disposition of moclobemide in patients with advanced age or reduced liver or kidney function. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990; **360**:94–97.
97. Pollock BG, et al. Metabolic and physiologic consequences of nortriptyline treatment in the elderly. *Psychopharmacol Bull* 1994; **30**:145–150.
98. Doyle GD, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; **350**:89–90.
99. Ishii T, et al. A rare case of combined syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Fanconi syndrome in an elderly woman. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**:155–158.
100. Kaye CM, et al. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; **350**:60–75.
101. Koo JR, et al. Treatment of depression and effect of antidepression treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2005; **329**:1–5.
102. Coulomb F, et al. Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2000; **40**:482–487.
103. Dostert P, et al. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; **7** (Suppl 1):S23–S35.
104. Brewster UC, et al. Addition of sertraline to other therapies to reduce dialysis-associated hypotension. *Nephrology (Carlton)* 2003; **8**:296–301.
105. Chan KY, et al. Use of sertraline for antihistamine-refractory uremic pruritus in renal palliative care patients. *J Palliat Med* 2013; **16**:966–970.
106. Chander WP, et al. Serotonin syndrome in maintenance haemodialysis patients following sertraline treatment for depression. *J Indian Med Assoc* 2011; **109**:36–37.
107. Jain N, et al. Rationale and design of the Chronic Kidney Disease Antidepressant Sertraline Trial (CAST). *Contemp Clin Trials* 2013; **34**:136–144.
108. Hedayati SS, et al. Effect of sertraline on depressive symptoms in patients with chronic kidney disease without dialysis dependence: the CAST randomized clinical trial. *JAMA* 2017; **318**:1876–1890.
109. Razeghi E, et al. A randomized crossover clinical trial of sertraline for intradialytic hypotension. *Iran J Kidney Dis* 2015; **9**:323–330.
110. Mehrotra R, et al. Comparative efficacy of therapies for treatment of depression for patients undergoing maintenance hemodialysis: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2019; **170**:369–379.
111. Friedli K, et al. Sertraline versus placebo in patients with major depressive disorder undergoing hemodialysis: a randomized, controlled feasibility trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; **12**:280–286.
112. Chien CW, et al. Sertraline-induced neutropenia and fatigue in a patient with end-stage renal disease. *Am J Ther* 2020:[Epub ahead of print].
113. Zahed NS, et al. Impact of sertraline on serum concentration of CRP in hemodialysis patients with depression. *J Renal Inj Prev* 2017; **6**:65–69.
114. Gregg LP, et al. Inflammation and response to sertraline treatment in patients with CKD and major depression. *Am J Kidney Dis* 2020; **75**:457–460.
115. Catanese B, et al. A comparative study of trazodone serum concentrations in patients with normal or impaired renal function. *Boll Chim Farm* 1978; **117**:424–427.
116. Leighton JD, et al. Trimipramine-induced acute renal failure (Letter). *N Z Med J* 1986; **99**:248.
117. Simpson GM, et al. A preliminary study of trimipramine in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1966; **99**:248.
118. Troy SM, et al. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 1994; **56**:14–21.
119. Guldiken S, et al. Complete relief of pain in acute painful diabetic neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) with venlafaxine HCL. *Diabetes Nutr Metab* 2004; **17**:247–249.
120. Pascale P, et al. Severe rhabdomyolysis following venlafaxine overdose. *Ther Drug Monit* 2005; **27**:562–564.
121. Takeda Pharmaceuticals America Inc. Highlights of Prescribing Information. BRINTELLIX (vortioxetine) tablets 2020; http://www.us.brintellix.com.
122. Hegarty J, et al. Carbamazepine-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2002; **57**:310–313.
123. Hogg RJ, et al. Carbamazepine-induced acute tubulointerstitial nephritis. *J Pediatr* 1981; **98**:830–832.
124. Imai H, et al. Carbamazepine-induced granulomatous necrotizing angiitis with acute renal failure. *Nephron* 1989; **51**:405–408.
125. Jubert P, et al. Carbamazepine-induced acute renal failure. *Nephron* 1994; **66**:121.
126. Nicholls DP, et al. Acute renal failure from carbamazepine (Letter). *Br Med J* 1972; **4**:490.
127. Tutor-Crespo MJ, et al. Relative proportions of serum carbamazepine and its pharmacologically active 10,11-epoxy derivative: effect of polytherapy and renal insufficiency. *Ups J Med Sci* 2008; **113**:171–180.
128. Verrotti A, et al. Renal tubular function in patients receiving anticonvulsant therapy: a long-term study. *Epilepsia* 2000; **41**:1432–1435.
129. Hung CC, et al. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009; **29**:633–638.
130. Fervenza FC, et al. Acute granulomatous interstitial nephritis and colitis in anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with lamotrigine treatment. *Am J Kidney Dis* 2000; **36**:1034–1040.

131. Fillastre JP, et al. Pharmacokinetics of lamotrigine in patients with renal impairment: influence of haemodialysis. *Drugs Exp Clin Res* 1993; **19**:25–32.

132. Schaub JE, et al. Multisystem adverse reaction to lamotrigine. *Lancet* 1994; **344**:481.

133. Wootton R, et al. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; **43**:23–27.

134. Bansal AD, et al. Use of antiepileptic drugs in patients with chronic kidney disease and end stage renal disease. *Seminars in Dialysis* 2015; **28**:404–412.

135. Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 1999; **20**:231–243.

136. Lepkifker E, et al. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**:850–856.

137. McKnight RF, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**:721–728.

138. Shine B, et al. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* 2015; **386**:461–468.

139. Clos S, et al. Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2015; **2**:1075–1083.

140. Schoot TS, et al. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; **31**:16–32.

141. Davis J, et al. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC Nephrol* 2018; **19**:305.

142. Engels N, et al. Successful lithium treatment in a patient on hemodialysis. *Bipolar Disorders* 2019; **21**:285–287.

143. Smith GC, et al. Anticonvulsants as a cause of Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**:543–545.

144. Fukuda Y, et al. Immunologically mediated chronic tubulo-interstitial nephritis caused by valproate therapy. *Nephron* 1996; **72**:328–329.

145. Watanabe T, et al. Secondary renal Fanconi syndrome caused by valproate therapy. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**:814-817.

146. Zaki EL, et al. Renal injury from valproic acid: case report and literature review. *Pediatr Neurol* 2002; **27**:318–319.

147. Tanaka H, et al. Distal type of renal tubular acidosis after anti-epileptic therapy in a girl with infantile spasms. *Clin Exp Nephrol* 1999; **3**:311–313.

148. Knorr M, et al. Fanconi syndrome caused by antiepileptic therapy with valproic acid. *Epilepsia* 2004; **45**:868–871.

149. Rahman MH, et al. Acute hemolysis with acute renal failure in a patient with valproic acid poisoning treated with charcoal hemoperfusion. *Hemodial Int* 2006; **10**:256–259.

150. Koga S, et al. Risk factors for sodium valproate-induced renal tubular dysfunction. *Clin Exp Nephrol* 2018; **22**:420–425.

151. Hayes JF, et al. Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2016; **13**:e1002058.

152. Kessing LV, et al. Continuation of lithium after a diagnosis of chronic kidney disease. *Acta Psychiatr Scand* 2017; **136**:615–622.

153. Pentikainen PJ, et al. Pharmacokinetics of chlormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; **17**:275–284.

154. Dashti-Khavidaki S, et al. Comparing effects of clonazepam and zolpidem on sleep quality of patients on maintenance hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2011; **5**:404–409.

155. Sadjadi SA, et al. Allergic interstitial nephritis due to diazepam. *Arch Intern Med* 1987; **147**:579.

156. Sunovion Pharmaceuticals Inc. Highlights of Prescribing Information. LUNESTAR (eszopiclone) tablets, for oral use 2020; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021476s030lbl.pdf.

157. Blum RA, et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1994; **56**:154–159.

158. Miller A, et al. Gabapentin toxicity in renal failure: the importance of dose adjustment. *Pain Med* 2009; **10**:190–192.

159. Upjohn UK Limited. Summary of product characteristics. Neurontin 600mg film-coated tablets 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/3197/smpc.

160. Yeddi A, et al. Myoclonus and altered mental status induced by single dose of gabapentin in a patient with end-stage renal disease: a case report and literature review. *Am J Ther* 2019; **26**:e768–e770.

161. Ishida JH, et al. Gabapentin and pregabalin use and association with adverse outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**:1970–1978.

162. Gobo-Oliveira M, et al. Gabapentin versus dexchlorpheniramine as treatment for uremic pruritus: a randomised controlled trial. *Eur J Dermatol* 2018; **28**:488–495.

163. Gunal AI, et al. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**:3137–3139.

164. Beladi Mousavi SS, et al. The effect of gabapentin on muscle cramps during hemodialysis: a double-blind clinical trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; **26**:1142–1148.

165. Razazian N, et al. Gabapentin versus levodopa-c for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; **26**:271–278.

166. Rossi GM, et al. Randomized trial of two after-dialysis gabapentin regimens for severe uremic pruritus in hemodialysis patients. *Intern Emerg Med* 2019; **14**:1341–1346.

167. Eisai Inc. Highlights of Prescribing Information. Dayvigo (lemborexant) tablets for oral use [controlled substance schedule pending] 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212028s000lbl.pdf.

168. Huang CE, et al. Intramuscular lorazepam in catatonia in patients with acute renal failure: a report of two cases. *Chang Gung Med J* 2010; **33**:106–109.

A L GRA WANY

169. Reynolds HN, et al. Hyperlactatemia, increased osmolar gap, and renal dysfunction during continuous lorazepam infusion. *Crit Care Med* 2000; **28**:1631–1634.

170. Verbeeck RK, et al. Impaired elimination of lorazepam following subchronic administration in two patients with renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 1981; **12**:749–751.

171. Yaucher NE, et al. Propylene glycol-associated renal toxicity from lorazepam infusion. *Pharmacotherapy* 2003; **23**:1094–1099.

172. Zar T, et al. Acute kidney injury, hyperosmolality and metabolic acidosis associated with lorazepam. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; **3**:515–520.

173. Hayman M, et al. Acute tubular necrosis associated with propylene glycol from concomitant administration of intravenous lorazepam and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pharmacotherapy* 2003; **23**:1190–1194.

174. Upjohn UK Limited. Lyrica 25mg 50mg 75mg 100mg 150mg 200mg 225mg and 300mg hard capsules 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/10303/smpc.

175. Desai A, et al. Gabapentin or pregabalin induced myoclonus: a case series and literature review. *J Clin Neurosci* 2019; **61**:225–234.

176. Du YT, et al. Seizure induced by sudden cessation of pregabalin in a patient with chronic kidney disease. *BMJ Case Rep* 2017; **2017**:bcr2016219158.

177. Foroutan N, et al. Comparison of pregabalin with doxepin in the management of uremic pruritus: a randomized single blind clinical trial. *Hemodial Int* 2017; **21**:63–71.

178. Otsuki T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for the treatment of neuropathic pain in patients undergoing hemodialysis. *Clin Drug Investig* 2017; **37**:95–102.

179. Murray TG, et al. Renal disease, age, and oxazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30**:805–809.

180. Leung N, et al. Acute kidney injury in patients with inactive cytochrome P450 polymorphisms. *Ren Fail* 2009; **31**:749–752.

181. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004; **43**:227–238.

182. Rehman IU, et al. A randomized controlled trial for effectiveness of zolpidem versus acupressure on sleep in hemodialysis patients having chronic kidney disease-associated pruritus. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**:e10764.

183. Hsu FG, et al. Use of zolpidem and risk of acute pyelonephritis in women: a population-based case–control study in Taiwan. *J Clin Pharmacol* 2017; **57**:376–381.

184. Goa KL, et al. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs* 1986; **32**:48–65.

185. Hussain N, et al. Zopiclone-induced acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**:E17.

186. Suwata J, et al. New acetylcholinesterase inhibitor (donepezil) treatment for Alzheimer's disease in a chronic dialysis patient. *Nephron* 2002; **91**:330–332.

187. Nagy CF, et al. Steady-state pharmacokinetics and safety of donepezil HCl in subjects with moderately impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2004; **58** (Suppl 1):18–24.

188. Tiseo PJ, et al. An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with moderately to severely impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **46** (Suppl 1):56–60.

189. Sahin OZ, et al. A rare case of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis probably induced by donepezil. *Case Rep Nephrol* 2014; **2014**:214359.

190. Periclou A, et al. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; **79**:134–143.

191. Lefevre G, et al. Effects of renal impairment on steady-state plasma concentrations of Rivastigmine: a population pharmacokinetic analysis of capsule and patch formulations in patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2016; **33**:725–736.

192. AMAG Pharmaceutical Inc. Highlights of prescribing information. Vyleesi (bremelanotide injection) for subcutaneous use 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210557s000lbl.pdf.

193. Nelson ME, et al. Melanotan II injection resulting in systemic toxicity and rhabdomyolysis. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; **50**:1169–1173.

194. Teva Pharmaceuticals USA Inc. Highlights of prescribing information. Austedo (deutetrabenazine) tablets for oral use 2020; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209885lbl.pdf.

195. Lincoln Medical Limited. Wakix 4.5mg/18mg film-coated tablets 2016; https://www.medicines.org.uk/emc/product/7402.

196. Bioprojet Pharma. Highlights of prescribing information. Wakix (pitolisant) tablets for oral use 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211150s000lbl.pdf.

197. Smith WB, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of prucalopride: a single-dose open-label Phase I study. *Drug Des Devel Ther* 2012; **6**:407–415.

198. Shire Pharmaceuticals Limited. Resolor 1mg and 2mg film-coated tablets 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/584/smpc.

199. Sivabalasundaram V, et al. Prucalopride-associated acute tubular necrosis. *World J Clin Cases* 2014; **2**:380–384.

200. Jazz Pharmaceuticals UK. Sunosi 75mg and 140mg film-coated tablets 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/11017/smpc.

201. Zomorodi K, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of solriamfetol in participants with normal or impaired renal function and with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2019; **59**:1120–1129.

202. Neurocrine Biosciences Inc. Highlights of prescribing information. Ingrezza (valbenazine) capsules for oral use 2020; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209241lbl.pdf.

203. Gregg LP, et al. Pharmacologic and psychological interventions for depression treatment in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; **29**:457–464.

القسم 3

الوصف في حالات خاصّة

الفصل 9

المعالجة الدوائية للحالات النفسية الأُخرى

اضطراب الشخصية الحدية (BPD)

اضطراب الشخصية الحدية (BPD) شائع في البيئات النفسية، حيث يؤثر على 20٪ من المرضى النفسيين في المجتمع.[1] تشمل الحالات المرضية المرافقة التي تؤثر على المرضى الذين يعانون من اضطراب الشخصية الحدية (BPD) الاضطرابات العاطفية (الاضطراب العاطفي أحادي القطب وثنائي القطب على حد سواء)، واضطرابات طيف القلق، واضطرابات الأكل، وإساءة استخدام المخدرات والكحول، ويقترب خطر الإصابة باضطراب عقلي مصاحب واحد على الأقل من 100٪.[2] وينبغي إدارة الحالات المرضية المصاحبة، مثل الاكتئاب والقلق، وفقًا للإرشادات المعتادة للحالة المعينة، بغض النظر عن أي تشخيص لاضطراب الشخصية الحدية (BPD) المتواجد. يشبه معدل الانتحار في اضطراب الشخصية الحدية المعدل الذي يظهر في الاضطرابات العاطفية والفصام، مما يؤثر على حوالي 1 من كل 10 مرضى.[3،4] على الرغم من تصنيفه على أنه اضطراب في الشخصية، فمن المفترض أن العديد من جوانب اضطراب الشخصية الحدية تستجيب للعلاج الدوائي. وتشمل هذه عدم الاستقرار العاطفي، والأعراض شبه الذهانية أو الاكتئابية العابرة أو المرتبطة بالتوتر، والسلوكيات الانتحارية وإيذاء النفس، والاندفاع.[4] يتم وصف لنسبة عالية من الأشخاص المصابين باضطراب الشخصية الحدية المؤثرات العقلية[2-5-6]في كثير من الأحيان في أنظمة الصيدلة المتعددة.[7]أوجدت دراسة استقصائية لممارسة وصف الأدوية في إنجلترا أن أكثر من 90% من المرضى الذين يعانون من اضطراب الشخصية الحدية قد تم وصف أدوية نفسية لهم، ومعظم مضادات الاكتئاب أو مضادات الذهان الشائعة، خاصة لعلاج عدم الاستقرار العاطفي.[6] انتشار وصف مضادات الذهان ومضادات الاكتئاب ومثبتات المزاج لدى المصابين باضطراب الشخصية الحدية باعتباره تشخيصًا نفسيًا وحيدًا هو نفسه للمصابين باضطراب الشخصية الحدية والتشخيص المرضي المشترك الواضح والموثق لمرض انفصام الشخصية أو الاكتئاب أو الاضطراب ثنائي القطب، على التوالي.[6] وهذا يشير إلى أن الادوية المؤثرة عقليا غالبًا ما توصف لعلاج اضطراب الشخصية الحدية في حد ذاته (والتي يوجد دعم محدود للغاية) بدلاً من الحالات المرضية المصاحبة المحددة. لا يوجد دواء مرخص بشكل خاص لعلاج اضطراب الشخصية الحدية، أو في الواقع أي جانب من جوانب اضطراب الشخصية الحدية. العلاجات النفسية مثل العلاج السلوكي المعرفي مدعومة بشكل أفضل – أشار كوكرين إلى 75 تجربة عشوائية محكومة (RCTs) للعلاجات النفسية في عام 2020. [8]

في عام 2009، أوصت NICE[9] بما يلي:

- لا ينبغي استخدام العلاج الدوائي بشكل روتيني لعلاج اضطراب الشخصية الحدية أو

The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry, Fourteenth Edition. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes and Allan H. Young. © 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd

للأعراض الفردية أو السلوك المرتبط بالاضطراب (على سبيل المثال، إيذاء النفس المتكرر، وعدم الاستقرار العاطفي الملحوظ، وسلوك المخاطرة، والأعراض الذهانية العابرة)

- يمكن أخذ العلاج بالأدوية بعين الاعتبار في العلاج الشامل للحالات المرضية المصاحبة
- يمكن اعتبار الاستخدام المؤقت للأدوية المهدئة جزءًا من خطة العلاج الشاملة للأشخاص الذين يعانون من اضطراب الشخصية الحدية في الأزمات. يجب الاتفاق مع المريض على مدة العلاج على ألا تزيد عن أسبوع واحد.
-

تمت مراجعة إرشادات NICE آخر مرة في يوليو 2018، عندما لم تتم التوصية بأي تغييرات.9 بعد فترة وجيزة من النشر الأولي لإرشادات NICE لاضطراب الشخصية الحدية، تم نشر مراجعتين منهجيتين مستقلتين إضافيتين.10,11 وحيثما تم دمج البيانات الرقمية في التحليلات التلوية، كانت نتائج هذه التحليلات متشابهة. بالإضافة إلى ذلك، لاحظ الجميع أن غالبية دراسات العلاج من تعاطي المخدرات في اضطراب الشخصية الحدية تستمر لمدة 6 أسابيع فقط وأن العدد الكبير من مقاييس النتائج المختلفة التي تم استخدامها جعل من الصعب تقييم الدراسات ومقارنتها. اعتبرت NICE أن البيانات لم تكن قوية بما يكفي لتكون أساسًا للتوصيات المقدمة إلى NHS بينما خلصت المراجعتان الأخريان إلى أن بعض التحليلات أظهرت نتائج واعدة وأن هذه كانت كافية لإرشاد الممارسة السريرية. قامت مراجعة منهجية أحدث12 بتحديث التحليلات السابقة من خلال تضمين15 دراسة منشورة بين عامي 2010 و2017. وكانت الاستنتاجات مختلفة قليلاً عن مراجعة NICE السابقة - حيث كانت مجموعة الأدلة غير كافية لتقديم توصيات سريرية واضحة. خلص التحليل الأخير للدراسات المنشورة وغير المنشورة و المستمرة 13 ليس فقط إلى أنه لم يثبت بشكل قاطع أن أي علاج دوائي فعال في علاج اضطراب الشخصية الحدية ولكن أيضًا إلى أن عدد تجارب الأدوية قد انخفض بشكل ملحوظ في السنوات القليلة الماضية.

مضادات الذهان

لقد وجدت الدراسات المفتوحة، والتي تعتبر أكثر عرضة للتحيز، فائدة لعدد من مضادات الذهان من الجيل الأول والثاني على نطاق واسع من الأعراض. في المقابل، تظهر التجارب المعشاةRCTs عمومًا فوائد محدودة للدواء النشط مقارنةً بالدواء الغفل. تؤثر مجموعات الأعراض التي تبدو الأكثر استجابة للعلاج على خلل التنظيم والغضب والاندفاع والأعراض الإدراكية. 10,11,12,14قد يكون لأولانزابين أفضل تأثير داعم 12,16,17 لكن تأثيره متواضع، في أحسن الأحوال. 12 تشير الدراسات المفتوحة والطبيعية إلى انخفاض في السلوك العدواني وإيذاء النفس باستخدام كلوزابين12,13 وقد ثبت أن كلوزابين له تأثير مضاد للعدوانية لدى الأشخاص المصابين بالفصام. 23 يبدو أن كلوزابين يقلل من خطر دخول المستشفى في اضطراب الشخصية الحدية. 22ربما يكون الكيوتيابين هو مضاد الذهان الأكثر استخدامًا على نطاق واسع في BDP.استخدامه مدعوم من خلال تجربة معشاة ذات شواهد صغيرة تم نشر نتائجها الكاملة عبر الإنترنت في عام 2020.

مضادات الاكتئاب

لقد وجدت العديد من الدراسات المفتوحة أن مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) تقلل من الاندفاع والعدوانية في اضطراب الشخصية الحدية BPD ، ولكن لم يتم تكرار هذه النتائج في RCTs اخرى . أظهرت إحدى التجارب المعشاة ذات الشواهد التي تقارن فلوكستينfluoxetine مع DBT معدلات أعلى لمحاولات الانتحار لدى أولئك الذين تم إعطاؤهم فلوكستين. 25 يمكن الاستنتاج بيقين معقول

أنه لا يوجد دليل قوي يدعم استخدام مضادات الاكتئاب في علاج المزاج المكتئب أو الاندفاع لدى الأشخاص الذين يعانون من اضطراب الشخصية الحدية. [11]

مثبتات المزاج

قد يتم أيضًا تشخيص ما يصل إلى نصف الأشخاص المصابين باضطراب الشخصية الحدية باضطراب طيف ثنائي القطب (على الرغم من أن مثل هذه التشخيصات مثيرة للجدل إلى حد ما) ويتم وصف مثبتات المزاج لهم بشكل شائع.[2] هناك بعض الأدلة على أن مثبتات المزاج تقلل من الاندفاع والغضب وتؤثر بخلل التنظيم للذين يعانون من اضطراب الشخصية الحدية.[11,12] الليثيوم مرخص للسيطرة على السلوك العدواني أو إيذاء النفس المتعمد. [27] وجدت دراسة كبيرة معشاة ذات شواهد لاللاموتريجين أنه ليس له أي تأثير على أي مجال من الأعراض. [28] الميفيبريستون غير فعال أيضًا. [29]

ميمانتين

وجدت تجربة معشاة ذات شواهد مكونة من [33] شخصًا أن الميمانتين المساعد 20ملغ يوميًا أكثر فعالية من العلاج الوهمي[30] وجيد التحمل. هناك حاجة لمزيد من التجارب.

مضادات الأفيونية

أدلة محدودة للغاية تدعم فعالية النالتريكسون في الحد من أعراض إيذاء النفس والاعراض التفارقية،[12,31] ولكن لا توجد تجارب نهائية تدعم فعالية النالتريكسون في علاج المرضى الذين يعانون من اضطراب الشخصية الحدية

إدارة الأزمة

غالبًا ما تُستخدم العلاجات الدوائية خلال فترات الأزمات عندما تكون الأعراض شديدة ومزعجة وربما تهدد الحياة. في حالة اضطراب الشخصية الحدية من المتوقع أن تتزايد هذه الأعراض وتتضاءل.[3] وبالتالي، قد يكون العلاج الدوائي مطلوبًا بشكل متقطع، ومع كل نوبة، يجب أن يكون قرار الوصف مستنيرًا من خلال دراسة متأنية للأضرار والفوائد النسبية للأدوية. من السهل عمومًا معرفة متى يكون العلاج مطلوبًا، ولكن من الأصعب بكثير تحديد متى تكون المكاسب المتواضعة جديرة بالاهتمام وما إذا كان من المحتمل أن يكون الاستمرار ضروريًا أم لا. إن استخدام الادوية النفسية لا يخلو من الضرر، لذلك يجب أن يأخذ العلاج دائمًا شكل تجربة قصيرة المدى يتم تقييمها بدقة. توصي NICE[9] أنه خلال فترات الأزمات، قد يكون العلاج لفترة محدودة بعقار مهدئ مفيدًا. يجب أن يكون التأثير الجانبي المتوقع والسمية المحتملة في الجرعة الزائدة بمثابة دليل على الاختيار. على سبيل المثال، يمكن أن تسبب البنزوديازيبينات (وخاصة الأدوية قصيرة المفعول) إزالة التثبيط لدى هذه المجموعة من المرضى،[32] مما قد يؤدي إلى تفاقم المشاكل. مضادات الذهان المهدئة يمكن أن تسبب EPS و/أو زيادة كبيرة في الوزن، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تكون سامة بشكل خاص في الجرعات الزائدة. عادة ما يكون تحمل مضادات الهيستامين المهدئة مثل بروميثازين (25-50 ملغ) جيدًا ويمكن أن يكون علاجًا مفيدًا قصير المدى عند استخدامه كجزء من خطة رعاية منسقة. آثاره الضارة (جفاف الفم، الإمساك)، وتأثيراته الضارة على بنية النوم وعدم وجود تأثيرات واضحة مزيلة للقلق تعمل ضد الاستخدام على المدى الطويل

References

1. Kernberg OF, et al. Borderline personality disorder. Am J Psychiatry 2009; 166:505–508.
2. Pascual JC, et al. A naturalistic study of changes in pharmacological prescription for borderline personality disorder in clinical practice: from APA to NICE guidelines. Int Clin Psychopharmacol 2010; 25:349–355.
3. Links PS, et al. Prospective follow-up study of borderline personality disorder: prognosis, prediction of outcome, and axis II comorbidity. Can J Psychiatry 1998; 43:265–270.
4. Oldham JM. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. Focus 2005; 3:396–400.
5. Baker-Glenn E, et al. Use of psychotropic medication among psychiatric out-patients with personality disorder. Psychiatrist 2010; 34:83–86. 6. Paton C. Prescribing for people with emotionally unstable personality disorder under the care of UK mental health services. J Clin Psychiatry 2015:e512–e518.
7. Riffer F, et al. Psychopharmacological treatment of patients with borderline personality disorder: comparing data from routine clinical care with recommended guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract 2019; 23:178–188.
8. Storebø OJ, et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. Cochrane Database Syst Rev 2020; 5:Cd012955.
9. National Institute for Clinical Excellence. Borderline personality disorder: recognition and management. Clinical Guidance 78 [CG78] 2009 (Last checked July 2018); https://www.nice.org.uk/guidance/CG78
10. Lieb K, et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. Br J Psychiatry 2010; 196:4–12.
11. Ingenhoven T, et al. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2010; 71:14–25.
12. Hancock-Johnson E, et al. A focused systematic review of pharmacological treatment for borderline personality disorder. CNS Drugs 2017; 31:345–356.
13. Stoffers-Winterling J, et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: an update of published, unpublished and ongoing studies. Curr Psychiatry Rep 2020; 22:37.
14. Zanarini MC, et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2011; 72:1353–1362.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Aripiprazole for borderline personality disorder: a review of the clinical effectiveness 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0096409.
16. Shafti S, et al. A comparative study on olanzapine and aripiprazole for symptom management in female patients with borderline personality disorder. Bull Clin Psychopharmacol, 2015; 25:38–43.
17. Bozzatello P, et al. Efficacy and tolerability of asenapine compared with olanzapine in borderline personality disorder: an open-label randomized controlled trial. CNS Drugs 2017; 31:809–819.
18. Benedetti F, et al. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59:103–107.
19. Frogley C, et al. A case series of clozapine for borderline personality disorder. Ann Clin Psychiatry 2013; 25:125–134.
20. Chengappa KN, et al. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60:477–484.
21. Dickens GL, et al. Experiences of women in secure care who have been prescribed clozapine for borderline personality disorder. Borderline Personal Disord and EmotDysregul 2016; 3:12.
22. Rohde C, et al. Real-world effectiveness of clozapine for borderline personality disorder: results from a 2-year mirror-image study. J Pers Disord 2017:1–15.
23. Volavka J, et al. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. Int J Clin Pract 2008; 62:1237–1245. 24. ClinicalTrial.gov. Seroquel extended release (XR) for the management of borderline personality disorder (BPD). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00880919. 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00880919?view=results.
25. ClinicalTrial.gov. Treating suicidal behavior and self-mutilation in people with borderline personality disorder. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00533117. 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00533117.
26. Deltito J, et al. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? J Affect Disord 2001; 67:221–228.
27. Essential Pharma Ltd. Summary of product characteristics. Camcolit 400mg prolonged release Lithium Carbonate. 2020. https://www. medicines.org.uk/emc/product/10829/smpc.
28. Crawford MJ, et al. No effect of lamotrigine in subgroups of patients with borderline personality disorder: response to Smith. Am J Psychiatry 2018; 175:1265–1266.
29. ClinicalTrial.gov. Preliminary trial of the effect of Glucocorticoid Receptor Antagonist on borderline personality disorder (BPD). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01212588. 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212588.
30. Kulkarni J, et al. Effect of the glutamate NMDA receptor antagonist memantine as adjunctive treatment in borderline personality disorder: an exploratory, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. CNS Drugs 2018; 32:179–187.
31. Moghaddas A, et al. The potential role of naltrexone in borderline personality disorder. Iran J Psychiatry 2017; 12:142–146. 32. Gardner DL, et al. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1985; 142:98–100.

اضطرابات الاكل

يستمر حدوث اضطرابات الأكل في الزيادة. [1]. يبلغ خطر الإصابة بأي اضطراب في الأكل مدى الحياة 8.4٪ لدى النساء و 2.2٪ لدى الرجال. [2] غالبًا ما تتعايش الحالات النفسية الأخرى (خاصة القلق والاكتئاب واضطراب الوسواس القهري) مع اضطرابات الأكل، وهذا قد يفسر جزئيًا الفائدة التي تظهر أحيانًا مع الدواء. يجب أن يكون أي دواء موصوف مصحوبًا بمراقبة دقيقة للتحقق من ردود الفعل الجانبية المحتملة.

فقدان الشهية العصبي (AN) :

التوجه العام :

الأدوية لها نشاط محدود في مرض فقدان الشهية العصبي (AN)، ولا يوجد أي منها مرخص حاليًا لهذه الحالة. [3] استعادة الوزن الفوري إلى وزن آمن، والعلاج العائلي و النفسي المنظم هي التدخلات الرئيسية. [4،5] الهدف من العلاج (الجسدي) هو لتحسين الصحة التغذوية من خلال إعادة التغذية مع وجود أدلة محدودة للغاية لدعم استخدام أي تدخلات دوائية غير تلك الموصوفة لتصحيح القصور الاستقلابي. يمكن استخدام الأدوية لعلاج الحالات المرضية المصاحبة،[4] ولكن لها دور محدود للغاية في استعادة الوزن.[6] أولانزابين هو الدواء الوحيد المقترح أن يكون له أي تأثير على استعادة الوزن في فقدان الشهية العصبي.[7-9] كانت البيانات المبكرة عن الكيوتيابين مشجعة[10] ولكن لم يتم تكرارها في تجربة معشاة ذات شواهد لاحقة.[11] بشكل عام، يقال إن مجموعة الأدلة الخاصة بالعلاج الدوائي "غير مرضية"[12] ولم يجد التحليل التلوي(meta analysis) أي تأثير كبير على العلاج بالدواء الغفل.[13] تم التخطيط لتحليل تلوي للشبكة[14] ولكن يكتمل بعد. خلصت أحدث وأكبر مراجعة للتجارب والتحليلات الوصفية إلى أنه "لم يثبت أي دواء نفساني فعاليته". Dronabinol، وهو ناهض اصطناعي للقنب، قد يؤدي إلى زيادة طفيفة في الوزن [16] ولكن لا ينصح به والآثار الضارة (خلل النطق) شائعة. [17] يجب أن يكون أخصائيو الرعاية الصحية على دراية بمخاطر الأدوية التي تطيل فترة QT. يجب أن يكون لدى جميع المرضى الذين تم تشخيصهم بفقدان الشهية العصبي تنبيه في سجل الوصفات الطبية الخاص بهم يشير إلى أنهم معرضون بشكل متزايد لخطر عدم انتظام ضربات القلب الثانوي بسبب اضطرابات الكهارل والمضاعفات القلبية المحتملة المرتبطة بعدم كفاية التغذية. يجب إجراء مراقبة تخطيط القلب إذا كان وصف أي دواء قد يضر بوظيفة القلب أمرًا ضروريًا.[4]

الجوانب الجسدية

الفيتامينات والمعادن

يوصى بالعلاج باستخدام مكملات الفيتامينات/المعادن المتعددة بالشكل الفموي أثناء استعادة الوزن للمرضى الداخليين والخارجيين. [4]

الشوارد الكهربية

قد تتطور اضطرابات الإلكتروليت (مثل نقص بوتاسيوم الدم) ببطء مع مرور الوقت وقد تكون بدون أعراض وتختفي مع إعادة التغذية. يمكن أيضا تعويض نقص فوسفات الدم بسرعة عن طريق إعادة التغذية. قد يكون التصحيح السريع للشوارد خطيرًا.

اذا المكملات الفموية تستعمل لمنع العقابيل الخطرة بدلا من ببساطة استعادة النقص الحاصل .
اذا استعملت المكملات يجب معايرة اليوريا و الشوارد و البيكربونات الكالسيوم والفوسفور و المغنيزيوم .ويحب اجراء تخطيط قلب كهربائي

هشاشة العظام

يعد فقدان العظام من المضاعفات الخطيرة لفقدان الشهية وله عواقب وخيمة. العلاج الهرموني باستخدام هرمون الاستروجين أو ديهيدروإيبي أندروستيرون (DHEA) ليس له تأثير إيجابي على كثافة العظام ولا ينصح باستخدام هرمون الاستروجين لدى الأطفال والمراهقين بسبب خطر التحام العظام المبكر. [4] مضادات الذهان التي ترفع مستويات البرولاكتين يمكن أن تزيد من خطر الإصابة فقدان العظام وهشاشة العظام. لا يُنصح عمومًا باستخدام البايفوسفونيت للنساء المصابات بفقدان الشهية العصبي بسبب نقص البيانات حول الفوائد والسلامة أيضًا. وهي غير مرخصة للاستخدام في الفتيات قبل انقطاع الطمث.

الجوانب النفسية

المرض الحاد: مضادات الاكتئاب:

لم تجد مراجعة كوكرين أي دليل من أربع تجارب مضبوطة بالعلاج الوهمي على أن مضادات الاكتئاب تحسن زيادة الوزن أو اضطراب الأكل أو الأمراض النفسية المرتبطة به. وقد اقترح أن الشذوذات الكيميائية العصبية في الجوع قد تفسر جزئيًا عدم الاستجابة هذا.المكملات الغذائية الموصوفة جانبيا(بما في ذلك التربتوفان) مع الفلوكستين لم تثبت زيادة الفعالية.[20] وجدت NICE القليل من الأدلة لدعم استخدام مضادات الاكتئاب.[4] تشير الدراسات الطبيعية إلى وجود خطر مهم للتحول إلى الهوس.[21] يبدو أن مضادات الاكتئاب ليس لها دور في AN.

أدوية نفسية أخرى

غالبًا ما تُستخدم مضادات الذهان (مثل أولانزابين)، أو البنزوديازيبينات أو مضادات الهيستامين (مثل بروميثازين) لتقليل مستويات القلق المرتفعة المرتبطة بفقدان الشهية العصبي، ولكن لا يُنصح بها عادةً olanzapine لتعزيز زيادة الوزن. وقد أشارت تقارير الحالة والدراسات بأثر رجعي إلى أن قد يقلل عقار أن 87.5% من المرضى الذين تناولوا RCT8 من الانفعالات (وربما يحسن الوزن).[22،23] أظهرت تجربة حققوا استعادة الوزن (مقابل 55.6% في العلاج الوهمي). الكيوتيابين قد يحسن olanzapine عقار الأعراض النفسية، ولكن هناك القليل من البيانات.[10] ينبغي النظر فقط في مضادات الذهان التي تحافظ على البرولاكتين (أي تجنب الريسبيريدون، الأميسولبرايد، السلبيريد). التأثيرات المجمعة لمضادات الذهان على الوزن غير موجودة إحصائيًا.13 تم التحقيق في العديد من الأدوية الأخرى[6] في تجارب صغيرة مضبوطة بالعلاج الوهمي متفاوتة الجودة والنجاح، وتشمل هذه الزنك،[24] النالتريكسون[25] والسيبروهيبتادين.[26] لا يستخدم أي منها حاليًا على نطاق واسع في الممارسة العملية. ريلاموريلين (ناهض الجريلين)، [27] أوكسيتوسين [28] وهرمون التستوستيرون [29] على الارجح غير فعالين

الوقاية من الانتكاس

هناك أدلة من تجربة صغيرة واحدة على أن فلوكستين قد يكون مفيدًا في تحسين النتائج ومنع الانتكاس لدى المرضى الذين يعانون من فقدان الشهية العصبي بعد استعادة الوزن.[30] ولم تجد دراسات أخرى أي فائدة.[19،31] يمكن لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، وإن كان نادرًا جدًا، رفع مستوى البرولاكتين.

الاضطرابات المرضية المصاحبة

غالبًا ما تُستخدم مضادات الاكتئاب لعلاج الاكتئاب الشديد المصاحب واضطراب الوسواس القهري. ومع ذلك، يجب توخي الحذر لأن هذه الحالات قد تحل مع زيادة الوزن وحدها.بما ان فقدان الوزن عرض متكرر للبوبروبيون، اذا مضاد الاكتئاب هذا مضاد استطباب بعلاج الاكتئاب المرافق مع AN. ربما يكون من الأفضل علاج الذهان و الهوس في سياق AN باستخدام أولانزابين، والاكتئاب ثنائي القطب باستخدام أولانزابين + فلوكستين.[32]

الشره العصبي واضطراب الشراهة عند تناول الطعام.

يجب اعتبار التدخلات النفسية هي الخط الأول لعلاج الشره المرضي.[33] قد يتم تقديم للبالغين الذين يعانون من الشره المرضي العصبي واضطراب الشراهة عند تناول الطعام (BED) مضادات الاكتئاب. SSRIs (على وجه التحديد فلوكستين [34–36]) هي الاختيار الأول. الجرعة الفعالة من فلوكستين هي 60 ملغ يومياً.[37] يجب إبلاغ المرضى أن هذا يمكن أن يقلل من تكرار الشراهة عند تناول الطعام والتطهير ولكن التأثيرات طويلة المدى غير معروفة.[4] الاستجابة المبكرة (في 3 أسابيع) هي مؤشر قوي للاستجابة بشكل عام.[38] يمكن استخدام مضادات الاكتئاب لعلاج الشره المرضي العصبي لدى المراهقين، لكنها غير مرخصة لهذه الفئة العمرية، وهناك القليل من الأدلة على هذه الممارسة. لا ينبغي اعتبارها الخط الأول في علاج الشره المرضي لدى المراهقين.[4] هناك بعض الأدلة المعقولة على أن التوبيرامات يقلل من وتيرة الشراهة عند تناول الطعام[39] (على الرغم من أنه غالبا ما يكون ضعيف التحمل) وأدلة محدودة إلى حد ما على فائدة البوبروبيون،[40]الدلوكستين،[41] لاموتريجين،[42،43] زونيساميد،[44،45] أكامبروسيت[46] وأوكسيبات الصوديوم.[47] تؤكد المراجعات المنهجية[48،49] الفعالية المتواضعة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية وتقترح أيضًا فائدة ليسدكسامفيتامين (استنادًا إلى RCT[50] عالي الجودة). تمت الموافقة على Lisdexamfetamine لعلاج BED في الولايات المتحدة الأمريكية.[51] تدعم بعض الأدلة المحدودة استخدام مزيج بطيء الإطلاق من فينترمين وتوبيراميت.[52،53] قد يكون مثبط إعادة امتصاص النورادرينالين/الدوبامين داسوترالين فعالًا أيضًا[54] لكن تطوره توقف في عام 2020.

الاكتئاب المرضي المصاحب

الاكتئاب هو مرض مصاحب متكرر في BN و BED. لقد وجد أن سيتالوبرام يكون أكثر فعالية من فلوكستين في علاج أعراض الاكتئاب لدى مرضى النهام العصابي؛ بما أن زيادة الوزن هي أحد الآثار الجانبية المتكررة لميرتازابين، اذا يجب تجنب المضاد للاكتئاب هذا أو تناوله بحذر في أثناء علاج الاكتئاب المرضي المصاحب لـBED[32]

اضطرابات الأكل غير النمطية الأخرى

لم تكن هناك دراسات مفيدة لاستخدام الأدوية لعلاج اضطرابات الأكل غير النمطية بخلاف فقدان الشهية العصبي و(BED [4،55 . في غياب الأدلة لتوجيه تدبير اضطرابات الأكل غير النمطية الأخرى (المعروفة أيضًا باسم " اضطرابات الأكل" غير محددة")، فمن المستحسن أن يأخذ الطبيب في الاعتبار اتباع إرشادات اضطراب الأكل الذي يشبه في الغالب اضطراب الأكل لدى المريض الفردي.

ملخص إرشادات NICE بشأن اضطرابات الأكل [4]

فقدان الشهية العصبي

- **التدخلات النفسية هي العلاجات المختارة ويجب أن تكون مصحوبة بمراقبة الحالة الجسدية للمريض**
- **لا يوصى بالتدخل الدوائي. يمكن استخدام مجموعة من الأدوية في علاج الحالات المرضية المصاحبة .**

الشره المرضي العصبي

- **يجب أن يكون برنامج المساعدة الذاتية المبني على الأدلة للعلاج السلوكي المعرفي لاضطراب الشراهة عند تناول الطعام هو الخيار الأول للعلاج**
- **قد تكون تجربة فلوكستين يتم تقديمه كخطوة أولى بديلة أو إضافية**

اضطراب الشراهة عند تناول الطعام

- **يجب أن يكون برنامج المساعدة الذاتية المبني على الأدلة أو العلاج السلوكي المعرفي للشره العصبي هو الخيار الأول للعلاج**
- **يمكن اعتبار تجربة مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية كخطوة أولى بديلة أو إضافية**
- **ليسدكسامفيتامين هو أيضا خيار**

References

.1 Martínez-González L, et al. Incidence of anorexia nervosa in women: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health .17:3824 ;2020
.2Galmiche M, et al. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. Am J Clin Nutr 2019; .1413–109:1402
.3Frank GKW. Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of anorexia nervosa – too much for one drug? Expert Opin Pharmacother .1058–21:1045 ;2020
.4National Institute for Clinical Excellence. Eating disorders: recognition and treatment. NICE guideline [NG69] 2017 (Last update March ;(2020https://www.nice.org.uk/guidance/ng69.
.5American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. Am J Psychiatry 2006; 163:4–54.
.6Crow SJ, et al. What potential role is there for medication treatment in anorexia nervosa? Int J Eat Disord 2009; 42:1–8.
.7Dunican KC, et al. The role of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. Ann Pharmacothe 2007; 41:111–115.
.8Bissada H, et al. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2008; 165:1281–1288.
.9Leggero C, et al. Low-dose olanzapine monotherapy in girls with anorexia nervosa, restricting subtype: focus on hyperactivity. J Child Adolesc Psychopharmacol 2010; 20:127–133.
.10Court A, et al. Investigating the effectiveness, safety and tolerability of quetiapine in the treatment of anorexia nervosa in young people: a pilot study. J Psychiatr Res 2010; 44:1027–1034.
.11Powers PS, et al. Double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in anorexia nervosa. Eur Eat Disord Rev 2012; 20:331–334.
.12Miniati M, et al. Psychopharmacological options for adult patients with anorexia nervosa. CNS Spectr 2016; 21:134–142.
.13de Vos J, et al. Meta analysis on the efficacy of pharmacotherapy versus placebo on anorexia nervosa. J Eat Disord 2014; 2:27.

.14Wade TD, et al. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions for the acute treatment of adult outpatients
with anorexia nervosa: study protocol for the systematic review and network meta-analysis of individual data. J Eat Disord 2017; 5:24.
.15Blanchet C, et al. Medication in AN: a multidisciplinary overview of meta-analyses and systematic reviews. J Clin Med 2019; 8
.16Andries A, et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. Int J Eat Disord 2014; 47:18–23.
.17Gross H, et al. A double-blind trial of delta 9-tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa. J Clin Psychopharmacol 1983;
.171–3:165
.18Connan F, et al. Biochemical and endocrine complications. Eur Eat Disord Rev 2000; 8:144–157.
.19Claudino AM, et al. Antidepressants for anorexia nervosa. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004365.
.20Barbarich NC, et al. Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2004; 35:10–15.
.21Rossi G, et al. Pharmacological treatment of anorexia nervosa: a retrospective study in preadolescents and adolescents. Clin Pediatr (Phila(
.811–46:806 ;2007
.22Malina A, et al. Olanzapine treatment of anorexia nervosa: a retrospective study. Int J Eat Disord 2003; 33:234–237.
.23La Via MC, et al. Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2000; 27:363–366.
.24Su JC, et al. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. Eat Weight Disord 2002; 7:20–22.
.25Marrazzi MA, et al. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Int Clin Psychopharmacol 1995;
.172–10:163
.26Halmi KA, et al. Anorexia nervosa. Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline Arch Gen Psychiatry 1986; 43:177–181.
.27Fazeli PK, et al. Treatment with a ghrelin agonist in outpatient women with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. J Clin Psychiatry
.79 ;2018
.28Russell J, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of anorexia nervosa: randomized controlled trial during re-feeding. Psychoneuroendocrinology 2018; 87:83–92.
.29Kimball A, et al. A randomized placebo-controlled trial of low-dose testosterone therapy in women with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol
Metab 2019; 104:4347–4355.
.30Kaye WH, et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa.
Biol Psychiatry 2001; 49:644–652.
.31Walsh BT, et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295:2605–2612.
.32Himmerich H, et al. Pharmacological treatment of eating disorders, comorbid mental health problems, malnutrition and physical health con-
sequences. Pharmacol Ther 2020:107667.
.33Vocks S, et al. Meta-analysis of the effectiveness of psychological and pharmacological treatments for binge eating disorder. Int J Eat Disord
.217–43:205 ;2010
.34Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled,
double-blind trial. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:139–147.
.35Goldstein DJ, et al. Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. Fluoxetine Bulimia Nervosa Research Group. Br J Psychiatry 1995;
.666–166:660
.36Romano SJ, et al. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. Am J Psychiatry 2002; 159:96–102.
.37Bacaltchuk J, et al. Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD003391.
.38Sysko R, et al. Early response to antidepressant treatment in bulimia nervosa. Psychol Med 2010; 40:999–1005.
.39Nourredine M, et al. Efficacy and safety of topiramate in binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis. CNS Spectr
.9–2020:1
.40White MA, et al. Bupropion for overweight women with binge-eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin
Psychiatry 2013; 74:400–406.
.41Leombruni P, et al. Duloxetine in obese binge eater outpatients: preliminary results from a 12-week open trial. Hum Psychopharmacol 2009;
.488–24:483
.42Guerdjikova AI, et al. Lamotrigine in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a randomized, placebo-controlled monotherapy
trial. Int Clin Psychopharmacol 2009; 24:150–158.
.43Trunko ME, et al. A pilot open series of lamotrigine in DBT-treated eating disorders characterized by significant affective dysregulation and
poor impulse control. Borderline Personality Disord Emot Dysregul 2017; 4:21.
.44Ricca V, et al. Zonisamide combined with cognitive behavioral therapy in binge eating disorder: a one-year follow-up study. Psychiatry
)Edgmont) 2009; 6:23–28.
.45Guerdjikova AI, et al. Zonisamide in the treatment of bulimia nervosa: an open-label, pilot, prospective study. Int J Eat Disord 2013;
.750–46:747
.46McElroy SL, et al. Acamprosate in the treatment of binge eating disorder: a placebo-controlled trial. Int J Eat Disord 2011; 44:81–90.
.47McElroy SL, et al. Sodium oxybate in the treatment of binge eating disorder: an open-label, prospective study. Int J Eat Disord 2011;
.268–44:262
.48Hilbert A, et al. Meta-analysis on the long-term effectiveness of psychological and medical treatments for binge-eating disorder. Int J Eat
Disord 2020; 53:1353–1376.
.49Ghaderi A, et al. Psychological, pharmacological, and combined treatments for binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis.
Peer J 2018; 6:e5113

.50McElroy SL, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine for treatment of adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2015; 72:235–246.
.51Citrome L Lisdexamfetamine for binge eating disorder in adults: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved
indication – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract 2015; .421–69:410
.52Safer DL, et al. A randomized, placebo-controlled crossover trial of phentermine-topiramate ER in patients with binge-eating disorder and
bulimia nervosa. Int J Eat Disord 2020; 53:266–277.
.53Guerdjikova AI, et al. Combination phentermine-topiramate extended release for the treatment of binge eating disorder: an open-label, pro-
spective study. Innov Clin Neurosci 2018; 15:17–21.
.54Grilo CM, et al. Efficacy and safety of dasotraline in adults with binge-eating disorder: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose clinical
trial. CNS Spectr 2020:1–10.
.55Leombruni P, et al. A 12 to 24 weeks pilot study of sertraline treatment in obese women binge eaters. Hum Psychopharmacol 2006; .188–21:181

الهذيان

الهذيان هو حالة عصبية نفسية شائعة تظهر في البيئات الطبية والجراحية، ويعرف بأسماء مختلفة بما في ذلك متلازمة الدماغ العضوية، وذهان العناية المركزة، وحالة الارتباك الحادة. [1]

معايير تشخيص الهذيان [2]

- اضطراب الوعي (انخفاض وضوح الوعي بالبيئة).) مع انخفاض القدرة على التركيز أو الحفاظ على الانتباه أو تحويله.
- تغير في الإدراك (مثل عجز الذاكرة أو التوهان أو اضطراب اللغة أو اضطراب الإدراك) لا يمكن تفسيره بشكل أفضل من خلال الخرف الموجود مسبقًا أو المتطور.
- يتطور الاضطراب خلال فترة قصيرة من الوقت (عادة من ساعات إلى أيام) ويميل إلى التقلب على مدار اليوم
- غالبًا ما تكون هناك أدلة من التاريخ أو الفحص البدني أو النتائج المختبرية على أن الاضطراب ناجم عن أدوية مصاحبة، أو حالة طبية، أو تسمم بمادة، أو أدوات سحب مادة معينة .

أدوات للتقييم [3]

ينبغي تضمين تقييم معرفي موجز في فحص المرضى المعرضين لخطر الهذيان. أداة موحدة، طريقة تقييم الارتباك (CAM) هي خوارزمية مختصرة تم التحقق من صحتها وتستخدم حاليا لتشخيص الهذيان. تعتمد CAM على وجود بداية حادة للأعراض، ومسار متقلب، وعدم الانتباه، وإما تفكير غير منظم أو مستوى متغير من الوعي.

الأنواع الفرعية السريرية للهذيان [4-6]

- الهذيان المفرط النشاط: يتميز بزيادة النشاط الحركي مع الإثارة والهلوسة والسلوك غير المناسب
- الهذيان الناقص النشاط: يتميز بانخفاض النشاط الحركي والخمول (له إنذار أسوء)
- الهذيان المختلط: ميزات كل من زيادة وانخفاض النشاط الحركي

الشيوع

الهذيان موجود في 10% من المرضى في المستشفى، و10-30% يصابون بالهذيان بعد القبول.[4] يحدث الهذيان بعد العملية الجراحية في 15-53% من المرضى وفي 70-87% من المرضى في العناية المركزة.[7]

عوامل الخطر

الهذيان دائمًا تقريبًا متعدد العوامل، وغالبًا ما يكون من المستحيل عزل مسبب واحد كسبب. وقد ظهرت عوامل الخطر الأكثر أهمية [4،5،8،10] باستمرار على النحو التالي:

- ضعف إدراكي أو خرف سابق
- كبار السن (> 65 عامًا)
- حالات مراضة مصاحبة متعددة تاريخ سابق للهذيان أو السكتة الدماغية أو الأمراض العصبية أو السقوط أو اضطراب المشي
- استخدام الأدوية ذات التأثير النفساني
- الإفراط الدوائي (>4 أدوية)
- استخدام الأدوية المضادة للكولين

النتائج

المرضى مع الهذيان لديهم زيادة في مدة الإقامة في المستشفى، وزيادة معدل الوفيات وزيادة خطر الإيداع المؤسسي على المدى الطويل.[1،5] تتراوح معدلات الوفيات في المستشفى للمرضى الذين يعانون من الهذيان من 6٪ إلى 18٪ وهي ضعف تلك الموجودة في الضوابط المتطابقة.[5] في كبار السن ، معدل الوفيات في مدة عام واحد المرتبط بحالات الهذيان هو 35-40٪.[7] يعاني ما يصل إلى 60٪ من الأفراد من ضعف إدراكي مستمر بعد الهذيان، كما أن هؤلاء المرضى أكثر عرضة للإصابة بالخرف بثلاث مرات.[1،5]

التدبير

منع الهذيان هي الإستراتيجية الأكثر فعالية للحد من تكرارها ومضاعفاتها.[7] الهذيان هو حالة طبية طارئة ويجب أن يكون تحديد السبب الأساسي وعلاجه هو الهدف الأول لتدبير الحالة.[11] يجب وضع استراتيجيات دعم غير دوائية أو بيئية حيثما كان ذلك ممكنًا. وتشمل هذه تنسيق الرعاية التمريضية، ومنع الحرمان الحسي والارتباك، والحفاظ على الكفاءة.[5،12] يجب أن يتم توجيه العلاج الدوائي أولاً إلى السبب الأساسي (إذا كان معروفًا) ثم إلى تخفيف أعراض الهذيان المحددة. الأخطاء الشائعة في الإدارة الدوائية للهذيان هي استخدام الأدوية المضادة للذهان بجرعات مفرطة، أو إعطائها بعد فوات الأوان، أو الإفراط في استخدام البنزوديازيبينات.

مبادئ عامة [4،5،13-16]

- حافظ على استخدام المهدئات ومضادات الذهان عند الحد الأدنى
- استخدم كل دواء على حدا
- معايرة الجرعات حسب العمر وحجم الجسم ودرجة الانفعال
- معايرة الجرعات لتحقيق التأثير
- استخدم جرعات صغيرة بانتظام، بدلاً من الجرعات الكبيرة بشكل أقل تكرارًا
- قم بمراجعة كل 24 ساعة على الأقل
- قم بزيادة الجرعات المقررة إذا كانت منتظمة 'حسب الحاجة' يجب تناول الجرعات بعد فترة الـ 24 ساعة الأولية
- المحافظة على جرعة فعالة وإيقافها بمجرد أن تسمح الحالة السريرية بذلك
- التأكد من توثيق تشخيص الهذيان في ملاحظات المستشفى الخاصة بالمريض وفي سجله الصحي الأولي (يتم تضمينه في رسالة او ملخص تخريج المريض)
- إذا لم يكن من الممكن إيقاف الأدوية قبل الخروج من المستشفى، فتأكد من الاتفاق على خطة واضحة لمراجعة الأدوية المبكرة ومتابعتها في المجتمع .

اختيار الدواء[17-20]

لا توجد تجارب عالية الجودة للعلاجات الدوائية للهذيان، حيث أن الدراسات المتاحة غالبًا ما تكون صغيرة، وتضم مجموعات ونتائج سريرية غير متجانسة، وتستثني المرضى الذين يعانون من أمراض مصاحبة عصبية ونفسية، [21] وتؤدي إلى نتائج متضاربة. وتعني هذه المشكلات أنه يجب التعامل مع نتائج التحليلات التلوية بحذر؛ وجد تحليل تلوي حديث أن مزيجًا من هالوبيريدول ولورازيبام هو علاج فعال للهذيان، ولكن هذا يعتمد على دراسة واحدة أجريت على مرضى السرطان لقياس التأثير على الإثارة، وليس الهذيان.[22] لا توجد أدلة كافية للتوصية بأي علاج دوائي واحد على الآخرين. قد تستمد مجموعات معينة من المرضى فائدة أقل من العلاج المضاد للذهان (على سبيل المثال، أولئك الذين يتلقون الرعاية التلطيفية قد يعانون من تفاقم الأعراض [23،24]). لذلك يجب أن يعتمد اختيار العلاج على احتمالية التفاعل مع الحالات الطبية الموجودة أو الأدوية الأخرى (انظر الجدول 9.1).

العلاج الوقائي الدوائي [25-29]

البيانات حول استخدام الأدوية لمنع الهذيان متفرقة ومتضاربة. تستخدم معظم الدراسات جرعة منخفضة من هالوبيريدول في المرضى الذين يعتبرون معرضين لخطر كبير للإصابة بالهذيان (كبار السن، أو مرضى ما بعد الجراحة أو وحدة العناية المركزة). كان يُعتقد أن جرعة هالوبيريدول الوقائية المنخفضة (حوالي 3 ملغ/يوم) تقلل من شدة ومدة نوبات الهذيان وتقصر مدة الإقامة في المستشفى لدى المرضى المعرضين لخطر كبير لتطور الحالة، لكن دراسة حديثة أجريت على الأكبر سناً لم تجد أي تأثير.[30] الجرعات العالية (< 5 ملغ / يوم) قد تقلل من حدوث المرض في المرضى الجراحيين،[31] لكن تجربة معشاة ذات شواهد كبيرة لم تجد أي فائدة للوفيات في المرضى المصابين بأمراض خطيرة.[32] يقترح كوكرين[25] أن الأولانزابين الوقائي قد يكون فعالاً، ووجدت تجربة عشوائية معشاة ذات شواهد صغيرة بعض الفوائد للأريبيبرازول. [33] قد يكون ريفاستيجمين فعالا [34] ولكن كوكرين يرفض ذلك. [25] تتعارض البيانات بالنسبة للميلاتونين، [35-37] راملتيون [38-41] وسوفوريكسانت [42] ولكن على الأقل يتم تحمل هذه الأدوية بشكل جيد وقد تقلل من اضطراب النوم، مما يساهم في خطر الهذيان. [43] بعض الأدلة موجود لدعم التدابير غير الدوائية لتقليل مخاطر الهذيان.

الجدول 9.1 الادوية المستخدمة لعلاج الهذيان

الدواء	الجرعة	آثار جانبية	ملاحظات
مضادات الذهان الخط الأول			
هالوبريدول	فمويا 0.5-1 ملغ Bd مع جرعات إضافية كل 4 ساعات كما هو مطلوب. (ذروة التأثير: 4-6 ساعات)	يمكن أن يحدث EPSE خاصة عند الجرعات فوق 3 ملغ فترة QT الطويلة زيادة خطر السكتة الدماغية في المرضى الذين يعانون من الخَرَف	يعتبر الخط الأول وهو العلاج المرخص الوحيد في المملكة المتحدة . لا توجد بيانات تجريبية أظهر التفوق مضادات الذهان الاخرى على هالوبيريدول. ومع ذلك، يجب الحرص على مراقبة الآثار الجانبية للقلب و الجملة خارج الهرمية

(يتبع)

الجدول 9.1 (مواصلة)

الدواء	الجرعة	آثار جانبية	ملاحظات
هالوبريدول	mg1-0.5 عضلياً ، راقب لمدة 30-60 دقيقة وكررها إذا لزم الأمر (تأثير الذروة: 20-40 دقيقة)		ينصح بـECG الأساسي لجميع المرضى ، وخاصة للمسنين أو أولئك الذين لديهم تاريخ شخصي أو عائلي لأمراض القلب. من غير المرجح أن تتسبب جرعات منخفضة (mg1>) في حدوث مشاكل في أولئك الذين ليس لديهم مرض مسبق [48]. يجب إجراء مراقبة منتظمة لمستويات ECG و البوتاسيوم إذا كانت هناك حالات أخرى تساهم في إطالة فاصل QT . تجنبه في خرف أجسام لوي و مرض باركنسون .تجنب الاستخدام عن طريق الوريد حيثما أمكن. ومع ذلك ، في وحدة العناية المركزة الطبية ، غالبًا ما يستخدم IV مع مراقبة ECG المستمرة الوثيقة.
مضادات الذهان الجيل الثاني			
أميسولبرايد[12,13,49,50]	50-300 ملغ عن طريق الفم، بحد أقصى 800 ملغ، يجب إعطاء الجرعات الأعلى من 300 ملغ على جرعتين مقسمتين	إطالة فترة QT. زيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية لدى المرضى الذين يعانون من الخرف	هناك أدلة محدودة جدًا على الهذيان نظرًا لأن الأميسولبرايد يُفرز بالكامل تقريبًا عن طريق الكلى، فمن الضروري مراقبة وظائف الكلى عند استخدامه في المرضى المصابين بأمراض طبية أو كبار السن.
أريبيرازول[12,13,49-51]	5-15 ملغ / يوم عن طريق الفم ، بحد أقصى 30 ملغ / يوم	EPSE يكون أقل احتمالا للحدوث بالمقارنة مع هالوبريدول. التململ او اضطراب دورة النوم يمكن أن يكون مشكلة . زيادة خطر الاصابة بالسكتة عند المرضى المصابين بالخرف.	يوجد دليل محدود للغاية على استخدام التحضير العضلي سريع المفعول.
أولانوزبين[19,53-57]	عن طريق الفم 2.5-5 ملغ، بحد أقصى 20 ملغ/يوم	EPSE يكون أقل احتمالا للحدوث بالمقارنة مع هالوبريدول. التهدئة هي أكثر أثر جانبي شيوعا. زيادة خطر الاصابة بالسكتة عند المرضى المصابين بالخرف.	أظهرت تجربة قارنت بين أولانزابين وريسبيريدون وهالوبيريدول وكيتيابين أن جميعها كانت فعالة وآمنة على قدم المساواة في علاج الهذيان، ولكن معدل الاستجابة للأولانزابين كان أقل في الفئة العمرية الأكبر سناً (> 75 عامًا)[58].لم يتم تقييم التحضيرات العضلية سريعة المفعول في علاج الهذيان. تم وصف الاستخدام الوريدي للتحضير العضلي[59]

الجدول 9.1 (مواصلة)

الدواء	الجرعة	آثار جانبية	ملاحظات
رسبيريدون[19,5,65,56,60]	0.5 ملغ عن طريق الفم مع جرعات إضافية كل 4 ساعات حسب الحاجة. الحد الأقصى المعتاد 4 ملغ / يوم	الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي انخفاض ضغط الدم وEPSE، وزيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية لدى المرضى الذين يعانون من الخرف	أظهرت تجربة قارنت الريسبيريدون مع الأولانزابين أن كلاهما لهما نفس القدر من الفعالية في الحد من أعراض الهذيان ولكن الاستجابة للريسبيريدون كانت أقل في الفئة العمرية الأكبر سناً (> 70 عامًا)[56]
كيوتيابينن[41,,19,66,72]	عن طريق الفم 12.5-50 ملغ يوميًا، ويمكن زيادتها كل 12 ساعة إلى 200 ملغ يوميًا إذا تم تحمله جيدًا.	يعد التهدئة وانخفاض ضغط الدم الانتصابي من أكثر الآثار الجانبية شيوعًا. زيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية لدى المرضى المصابين بالخرف	هناك عدد متزايد من التجارب التي تثبت سلامة وفعالية جرعة منخفضة من الكيوتيابين مقارنة مع هالوبيريدول داخل وخارج وحدة العناية المركزة الطبية. الآن هو الاختيار الأول في العديد من الوحدات
زيبراسيدون[73]	عضلياً 10 ملغ كل ساعتين .الحد الأقصى المعتاد 40 ملغ / يوم	إطالة فترة QT زيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية لدى المرضى الذين يعانون من الخرف	دليل محدود جداً
بنزوديازيبينات			
لورازيبام[1,5,7]	عن طريق الفم / العضل 0.25-1 ملغ كل 2-4 ساعات حسب الحاجة. الحد الأقصى المعتاد 3 ملغ في 24 ساعة. الاستخدام الوريدي عادة ما يكون مخصصًا لحالات الطوارئ	أكثر عرضة من مضادات الذهان للتسبب في اكتئاب الجهاز التنفسي، والتهدئة المفرطة، والإثارة المتناقضة المرتبطة بإطالة أعراض الهذيان وتفاقمها	يستخدم في حالات انسحاب الكحول أو انسحاب المهدئات/المنومات، ومرض باركنسون ومتلازمة الذهان الخبيثة. وإلا، تجنبه
ديازيبام[74]	جرعة البدء عن طريق الفم من 5 إلى 10 ملغ. في كبار السن، يوصى 2 ملغ كجرعة بدء	نصف عمر أطول بكثير من لورازيبام ويرتبط بإطالة وتفاقم أعراض الهذيان	يستخدم في حالات انسحاب الكحول أو انسحاب المهدئات/المنومات، ومرض باركنسون ومتلازمة الذهان الخبيثة. وإلا، تجنبه

الجدول 9.1 (تتمة)

الدواء	الجرعة	آثار جانبية	ملاحظات
دونابيزيل[75]	5 ملغ فمويا مرة يوميا	متحمل بشكل جيد مقارنة مع الدواء الوهمي. يعد الغثيان والقيء والإسهال من أكثر الآثار الجانبية شيوعًا	أدلة محدودة للغاية. وفي الدراسات الصغيرة التي تم استخدامه فيها، لم تكن الفوائد السريرية مقنعة. لا ينصح به
ريفاستيغيمين [76-78]	1.5-6 ملغ مرتين يوميا	أظهرت دراسة أضافت ريفاستيجمين إلى الرعاية المعتادة (هالوبيريدول)، أن ريفاستيغمين لم يقلل من مدة الهذيان ولكنه في الواقع كان مرتبطًا بنوع أكثر شدة من الهذيان، والبقاء لفترة أطول في العناية المركزة وارتفاع في معدل الوفيات مقارنة بالعلاج الوهمي.	لا ينصح باستخدام ريفاستيجمين لعلاج الهذيان في المرضى المصابين بأمراض خطيرة. قد يكون لها مكان في الوقاية من الهذيان[34]
أدوية آخرى			
ترازودون[4,7]	25-150 ملغ ليلا	الإفراط في التهدئة يمثل مشكلة	تجارب محدودة - يستخدم فقط في الدراسات غير المضبوطة. لا ينصح به
فالبروات الصوديوم[79-82]	عن طريق الفم / العضل / وريديا 250 ملغ تزاد إلى حوالي 1500 ملغ / يوم ، أو 20 ملغ / كغ / يوم لم يتم التحقق من صحة مستويات البلازما المستهدفة لهذا المؤشر. يجب الأخذ بالاعتبار أن المرضى المصابين بأمراض جسدية قد يكون لديهم تغير في ارتباط الألبومين بالفالبروات. كما يتم استخدام جرعات التحميل الوريدية في وحدة العناية المركزة	مضاد استطباب في مرض الكبد الفعال. مراقبة قلة الصفيحات (أكثر شيوعًا في المرضى المصابين بأمراض خطيرة)	بعض تقارير الحالات عن الاستخدام عندما تكون مضادات الذهان و/أو البنزوديازيبينات غير فعالة؛ خلاف ذلك غير مستحسن

References

1. van Zyl LT, et al. Delirium concisely: condition is associated with increased morbidity, mortality, and length of hospitalization. *Geriatrics* 2006; **61**:18–21.

2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013.

3. Inouye SK, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; **113**:941–948.

4. Nayeem K, et al. Delirium. *Clin Med* 2003; **3**:412–415.

5. Potter J, et al. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin Med* 2006; **6**:303–308.

6. Fong TG, et al. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; **5**:210–220.

7. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; **354**:1157–1165.

8. Saxena S, et al. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad Med J* 2009; **85**:405–413.

9. Naja M, et al. Delirium in geriatric medicine is related to anticholinergic burden. *Eur Geriatr Med* 2013; **4** Suppl 1:S208.

10. Egberts A, et al. Anticholinergic drug burden and delirium: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2020:S1525–8610 (1520)30349–30342.

11. Burns A, et al. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**:362–367.

12. Schwartz TL, et al. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002; **43**:171–174.

13. Seitz DP, et al. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:11–21.

14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Delirium: diagnosis, prevention and management. [Clinical Guideline 103] 2010 (Last updated March 2019); https://www.nice.org.uk/Guidance/CG103.

15. Donders E, et al. Effect of haloperidol dosing frequencies on the duration and severity of delirium in elderly hip fracture patients. A prospective randomized trial. *Eur Geriatr Med* 2012; **3** Suppl 1:S118–S119.

16. Soiza RL, et al. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 157: guidelines on risk reduction and management of delirium. *Medicina (Kaunas)* 2019; **55**:491.

17. Nikooie R, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2019; **171**:485–495.

18. Li Y, et al. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **2**:Cd012670.

19. Riviere J, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review of the literature. *Psychosomatics* 2019; **60**:18–26.

20. Devlin JW, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; **46**:e825–e873.

21. Martin RC, et al. Assessment of the generalizability of clinical trials of delirium interventions. *JAMA Network Open* 2020; **3**:e2015080.

22. Wu YC, et al. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; **76**:526–535.

23. Finucane AM, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **1**:Cd004770.

24. Lee KY, et al. Effect of antipsychotics and non-pharmacotherapy for the management of delirium in people receiving palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2020:1–12.

25. Siddiqi N, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **3**:Cd005563.

26. Santos E, et al. Effectiveness of haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk of delirium: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2017; **15**:1440–1472.

27. Fok MC, et al. Do antipsychotics prevent postoperative delirium? A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; **30**:333–344.

28. Schrijver EJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: A systematic review of current evidence. *Eur J Intern Med* 2016; **27**:14–23.

29. Oh ES, et al. Antipsychotics for preventing delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2019; **171**:474–484.

30. Schrijver E, et al. Haloperidol versus placebo for delirium prevention in acutely hospitalised older at risk patients: a multi-centre double-blind randomised controlled clinical trial. *Age Ageing* 2017; **47**:48–55.

31. Shen YZ, et al. Effects of haloperidol on delirium in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Princ Pract* 2018; **27**:250–259.

32. van den Boogaard M, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the reduce randomized clinical trial. *JAMA* 2018; **319**:680–690.

33. Mokhtari M, et al. Aripiprazole for prevention of delirium in the neurosurgical intensive care unit: a double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; **76**:491–499.

34. Youn YC, et al. Rivastigmine patch reduces the incidence of postoperative delirium in older patients with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; **32**:1079–1084.

35. Asleson DR, et al. Melatonin for delirium prevention in acute medically ill, and perioperative geriatric patients. *Aging Medicine (Milton (NSW))* 2020; **3**:132–137.

36. Campbell AM, et al. Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2019; **19**:272.

37. Ford AH, et al. The healthy heart-mind trial: randomized controlled trial of melatonin for prevention of delirium. *J Am Geriatr Soc* 2020; **68**:112–119.

38. Oh ES, et al. Effects of ramelteon on the prevention of postoperative delirium in older patients undergoing orthopedic surgery: the recover randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2021; 29:90–100.

39. Hatta K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; **71**:397–403.

40. Jaiswal SJ, et al. Ramelteon for prevention of postoperative delirium: a randomized controlled trial in patients undergoing elective pulmonary
thromboendarterectomy. *Crit Care Med* 2019; **47**:1751–1758.

41. Kim MS, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological interventions for the treatment and prevention of delirium: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020; **125**:164–176.

42. Adams AD, et al. The role of suvorexant in the prevention of delirium during acute hospitalization: A systematic review. *J Crit Care* 2020; **59**:1–5.

43. Lu Y, et al. Promoting sleep and circadian health may prevent postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep Med Rev* 2019; **48**:101207.

44. Salvi F, et al. Non-pharmacological approaches in the prevention of delirium. *Eur Geriatr Med* 2020; **11**:71–81.

45. Fricchione GL, et al. Postoperative delirium. *Am J Psychiatry* 2008; **165**:803–812.

46. Zayed Y, et al. Haloperidol for the management of delirium in adult intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2019; **50**:280–286.

47. Burry L, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **6**:Cd005594.

48. Schrijver EJ, et al. Low dose oral haloperidol does not prolong QTc interval in older acutely hospitalised adults: a subanalysis of a randomised
double-blind placebo-controlled study. *J Geriatr Cardiol* 2018; **15**:401–407.

49. Boettger S, et al. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care* 2005; **3**:227–237.

50. Leentjens AF, et al. Delirium in elderly people: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2005; **18**:325–330.

51. Boettger S, et al. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust NZJ Psychiatry* 2011; **45**:477–482.

52. Martinotti G, et al. Psychomotor agitation and hyperactive delirium in COVID-19 patients treated with aripiprazole 9.75mg/1.3 ml immediate release. *Psychopharmacology (Berl)* 2020:1–5.

53. Skrobik YK, et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; **30**:444–449.

54. Sipahimalani A, et al. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998; **39**:422–430.

55. Duff G Atypical antipsychotic drugs and stroke – Committee on safety of medicines 2004; https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141206131857/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con019488.pdf.

56. Kim SW, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol* 2010; **25**:298–302.

57. Grover S, et al. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res* 2011; **71**:277–281.

58. Yoon HJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry* 2013; **13**:240.

59. Lorenzo MP, et al. Intravenous olanzapine in a critically ill patient: an evolving route of administration. *Hosp Pharm* 2020; **55**:108–111.

60. Bourgeois JA, et al. Prolonged delirium managed with risperidone. *Psychosomatics* 2005; **46**:90–91.

61. Gupta N, et al. Effectiveness of risperidone in delirium. *Can J Psychiatry* 2005; **50**:75.

62. Liu CY, et al. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; **19**:165–168.

63. Horikawa N, et al. Treatment for delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; **25**:289–292.

64. Han CS, et al. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; **45**:297–301.

65. Hakim SM, et al. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; **116**:987–997.

66. Torres R, et al. Use of quetiapine in delirium: case reports. *Psychosomatics* 2001; **42**:347–349.

67. Sasaki Y, et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**:1316–1321.

68. Devlin JW, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; **38**:419–427.

69. Hawkins SB, et al. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 2013; **8**:215–220.

70. Tahir TA, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res* 2010; **69**:485–490.

71. Grover S, et al. Comparative effectiveness of quetiapine and haloperidol in delirium: A single blind randomized controlled study. *World J Psychiatry* 2016; **6**:365–371.

72. Mangan KC, et al. Evaluating the risk profile of quetiapine in treating delirium in the intensive care adult population: A retrospective review. *J Crit Care* 2018; **47**:169–172.

73. Young CC, et al. Intravenous ziprasidone for treatment of delirium in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2004; **101**:794–795.

74. Chan D, et al. Delirium: making the diagnosis, improving the prognosis. *Geriatrics* 1999; **54**:28–42.

75. Sampson EL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; **22**:343–349.

76. Dautzenberg PL, et al. Adding rivastigmine to antipsychotics in the treatment of a chronic delirium. *Age Ageing* 2004; **33**:516–517.

77. van Eijk MM, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1829–1837.

78. Yu A, et al. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6:Cd012494.

79. Sher Y, et al. Adjunctive valproic acid in management-refractory hyperactive delirium: a case series and rationale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27:365–370.

80. Gagnon DJ, et al. Valproate for agitation in critically ill patients: a retrospective study. *J Crit Care* 2017; 37:119–125.

81. Crowley KE, et al. Valproic acid for the management of agitation and delirium in the intensive care setting: a retrospective analysis. *Clin Ther* 2020; 42:e65–e73.

82. Quinn NJ, et al. Prescribing practices of valproic acid for agitation and delirium in the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2021;55:311–317

الفصل 10

العلاج الدوائي للأعراض النفسية التي تحدث في سياق الاضطرابات الأخرى

المبادئ العامة لوصف فيروس نقص المناعة البشرية

قد يعاني الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية (PLWH) من أعراض المرض العقلي بسبب مجموعة متنوعة من العوامل (انظر المربع 10.1). من الناحية العملية، قد تتعايش العديد من هذه العوامل داخل الفرد.

المربع 10.1 العوامل التي تساهم في تطور الأعراض النفسية لدى الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية

- الاضطرابات النفسية الأولية (أو الموجودة مسبقًا).
- التغيرات العصبية الحيوية الناجمة عن فيروس نقص المناعة البشرية في الجهاز العصبي المركزي (CNS)
- التهابات أخرى أو أورام الجهاز العصبي المركزي
- الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية والعلاجات الطبية الأخرى (انظر أدوية فيروس نقص المناعة البشرية في هذا القسم)
- إساءة استخدام الكحول أو المواد المخدرة
- العوامل النفسية الاجتماعية السلبية (مثل وصمة العار)
- الوعي بمرض مزمن يتطلب الالتزام الصارم بتناول الدواء

عند وصف الأدوية النفسية يجب الالتزام بالمبادئ التالية:

- ابدأ بجرعة منخفضة وقم بالمعايرة وفقًا للتحمل والاستجابة.
- حدد أبسط نظام جرعات ممكن. (تذكر أن النظام الدوائي للمريض من المحتمل أن يكون معقدًا بالفعل).
- حدد النوع الذي له أقل عدد من الآثار الجانبية. التفاعلات الدوائية، والأمراض المصاحبة الطبية .
- يجب النظر في أي إساءة استخدام مستمرة للمواد.
- التأكد من أن الإدارة تتم بالتعاون الوثيق مع المتخصصين في فيروس نقص المناعة البشرية.
- وبقية الفريق متعدد التخصصات.

The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry, Fourteenth Edition. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes and Allan H. Young.
© 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd.

على الرغم من أنه يعتقد أن معظم العوامل العقلية آمنة في PLWH، إلا أن البيانات النهائية غير موجودة في كثير من الحالات، وقد تكون هذه المجموعة أكثر حساسية للجرعات العالية والآثار الجانبية والتفاعلات.2 من المرجح أن يعاني المرضى الذين يعانون من مرض فيروس نقص المناعة البشرية المتقدم من ردود فعل سلبية مبالغ فيها على الأدوية النفسية .

انفصام الشخصية

بشكل عام، لا يوجد فرق بين العلاج الدوائي للفصام في PLWH وعلاج شخص غير مصاب،[3] ولكن يجب وضع بعض الاعتبارات المحددة في الاعتبار. PLWH أكثر عرضة للآثار الجانبية خارج الهرمية. (EPSEs)[2] بسبب غزو فيروس نقص المناعة البشرية في العقد القاعدية، وخاصة أثناء المرض المتقدم. وبالتالي، تم اقتراح الجيل الثاني من مضادات الذهان (SGAs) ، مثل الكيتيابين والريسبيريدون وأريبيبرازول كخيارات الخط الأول لعلاج الذهان الذي لا علاقة له بالخرف أو الهذيان.[4] تتطلب الآثار الأيضية المضافة المحتملة لمضادات الهوس ومضادات الفيروسات القهقرية مراقبة عن كثب. يمكن أن يكون إطالة فترة QT مضاعفا لتطور فيروس نقص المناعة البشرية، والأمراض المصاحبة، ومضادات الفيروسات القهقرية، وكذلك مضادات الذهان. [5] تتم مناقشة التفاعلات الدوائية بشكل أكبر في هذا القسم . هناك تقارير منشورة محدودة عن استخدام كلوزابين للفصام المقاوم للعلاج في PLWH.[6-8] يمكن استخدام كلوزابين عند الأشخاص الذين يعانون من الفصام المقاوم وفيروس نقص المناعة البشرية بهدف السيطرة على الحمل الفيروسي. مطلوب نهج متعدد التخصصات في مثل هذه الحالات.[6,8]
مع ذلك، فإن المراقبة الدقيقة لعدد الخلايا البيضاء مطلوبة لأن كلوزابين وبعض العلاج المضاد للفيروسات القهقرية(ART) وفيروس نقص المناعة البشرية نفسه يمكن أن يكون لها آثار قمعية على نخاع العظام.[6,8] قد يكون كلوزابين مفيداً أيضاً في علاج الأفراد الذين يعانون من الذهان المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية مع الباركنسونية الناجمة عن المخدرات.[9]

الهذيان

يجب تحديد الأسباب العضوية ومعالجتها. قد يشمل علاج الأعراض على المدى القصير جرعة منخفضة من SGAs(على سبيل المثال ريسبيريدون)[4]. كان هناك عدد قليل من RCTs في المرضى المصابين بالإيدز؛ توثق الدراسات السابقة فعالية مضادات الذهان النموذجية،[10] وجد أن جرعة منخفضة من هالوبيريدول هي العامل المفضل في دراسة واحدة بالإجماع.[4] ومع ذلك، يجب استخدام الجيل الأول من مضادات الذهان (FGAs)بحذر بالنظر إلى زيادة التعرض ل EPSEs في هذه المجموعة من المرضى.[10] يجب استخدام البنزوديازيبينات بحذر لأنها قد تؤدي إلى تفاقم الهذيان (إلا عندما يكون الكحول أو البنزوديازيبين مع السحب هو العامل المفاقم).[10]

الاكتئاب

الاكتئاب في PLWH شائع، مع انتشار يقدر ب 20-40٪.[11] قد يكون نتيجة للإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية أو اضطراب موجود مسبقا. تشير الدراسات إلى أن الاكتئاب المصاحب لفيروس نقص المناعة البشرية يرتبط بضعف الالتزام بمضادات الفيروسات القهقرية وانخفاض القمع الفيروسي.[12] مضادات الاكتئاب أكثر فعالية من الدواء الوهمي في علاج الاكتئاب في PLWH[12] وقد تحسن الالتزام ب ART،[13] ولكن هناك فجوة في الأبحاث التي تقارن الأنواع المضادة للاكتئاب في مجموعة المرضى هذه. يفضل مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs)كعوامل الخط الأول. إسيتالوبرام/

سيتالوبرام [4,14]لديه مخاطر أقل للتفاعلات الدوائية. يتبع العلاج الإضافي البروتوكولات القياسية للاكتئاب. لم تجد دراسة إسيتالوبرام أي اختلاف عن الدواء الوهمي[15] ربما بسبب الاستجابة كبيرة للدواء الوهمي. يوصى بمراقبة تخطيط القلب عندما يتم إعطاء سيتالوبرام / إسيتالوبرام بالاشتراك مع مضادات الفيروسات القهقرية التي تطيل فترة QT [5،11] . إن ميرتازابين فعال، [16,17]مع خطر منخفض نسبيا من التفاعلات الدوائية,[18] وقد يكون مفيدا في التعايش مع هزال فيروس نقص المناعة البشرية و الاكتئاب [19] أو في الحد من استخدام الميثامفيتامين بين المستخدمين النشطين.[20] كانت مضادات الاكتئاب "المزدوجة المفعول" (دولوكسيتين، فينلافاكسين) فعالة بنفس القدر ل SSRIs لأعراض الاكتئاب في PLWH.[21] العوامل الأخرى (بوبروبيون، [22] ترازودون) فعالة ولكن فائدتها محدودة بسبب التفاعلات الدوائية والآثار الجانبية.
قد يحد عبء الآثار الجانبية ل TCAs من الفعالية والامتثال، على الرغم من أن استخدامها قد يكون مناسبا في بعض الأحيان. كثيرا ما يتم الإبلاغ عن الإمساك وجفاف الفم في PLWH على TCAs[12]. لا ينصح ب MAOIs في PLWH

الاكتئاب الناجم عن الإنترفيرون ألفا في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية / فيروس التهاب الكبد الوبائي

ثبت أن سيتالوبرام علاج فعال وجيد التحمل للاكتئاب الطارئ ؛ [23] ومع ذلك، لا يمكن التوصية بالاستخدام الوقائي لسيتالوبرام (أي قبل ظهور الاكتئاب).[24]

الاضطراب العاطفي ثنائي القطب

يمكن أن يكون الهوس في PLWH أولياً (اضطراب عاطفي ثنائي القطب موجود مسبقاً) أو ثانوياً ("هوس فيروس نقص المناعة البشرية" المرتبط بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية في المرحلة المتأخرة). قد يكون PLWH أكثر حساسية للآثار الجانبية لمثبتات المزاج مثل السمية العصبية مع الليثيوم، [25] خاصة إذا كان لديهم خلل إدراكي عصبي. [25,26]يفرز الليثيوم كلويا، وبالتالي فإن تفاعلات CYP450 غير محتملة. ومع ذلك، يمكن أن يكون مشكلة في عدم التحمل الكلوي ، وغالبا ما يظهر في PLWH . تم الاستثمار في العلاج المشترك لليثيوم وتينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات (TDF)في تجربة عشوائية خاضعة للرقابة وهمياً حيث يرتبط كلاهما بسمية الأنبوب الكلوي. لم يتم زيادة حدوث السمية الكلوية خلال 24 أسبوعا من التجربة، ولكن لا يمكننا استبعاد المخاطر على المدى الطويل. [27] يمكن استخدام الليثيوم بشكل كبير في PLWH للاضطراب الثنائي القطب الأولي مع المراقبة الدقيقة، ولكن تجنبها في مرض فيروس نقص المناعة البشرية المتقدم. [28] يجب تجنب كاربامازيبين بسبب التفاعلات الدوائية الهامة مع خطر الاعتلالات الدموية. [28] يمكن أن يكون الفالبروات بديلا في PLWH للاضطراب الثنائي القطب. المراقبة مطلوبة بسبب خطر السمية الكبدية و اعتلالات الدم والتهاب البنكرياس والتفاعلات الدوائية. من الأفضل تجنب استخدام فالبروات مع الأدوية السامة للكبد الأخرى (مثل النيفيرابين والريفامبيسين). [28] مضادات الذهان المثبتة للمزاج مثل ريسبيريدون وكويتيابين وأولانزابين هي أيضا خيار مطروح .

هوس ثانوي ("هوس فيروس نقص المناعة البشرية")

انخفضت التقارير عن الهوس الثانوي، الذي يحدث عادة في الأمراض المتقدمة في سياق الاضطرابات المعرفية العصبية المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية أو الالتهابات الانتهازية للجهاز العصبي المركزي,[29] مع الاستخدام الواسع النطاق لمضادات الفيروسات القهقرية الفعالة. الهدف الأول هو تحديد وعلاج السبب الكامن المحتمل (العدوى وإساءة استخدام المواد والكحول مع السحب وتشوهات التمثيل الغذائي).

قد يستجيب الهوس الثانوي إلى مضادات ذهان الغير نمطية . كيتيابين، وأولانزابين، و أريبيبرازول (نظرًا لوجود خطر أقل لـ .EPSEs) يصف تقرير الحالة العلاج الناجح لـ "هوس فيروس نقص المناعة البشرية" باستخدام زيبراسيدون.[30]

اضطرابات القلق

اضطرابات القلق منتشرة بشكل كبير في الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية/الإيدز. القلق العام، واضطرابات الهلع ويتم الإبلاغ عن اضطراب ما بعد الصدمة بشكل شائع. SSRIs هي خيارات الخط الأول لعلاج القلق والذعر في المبادئ التوجيهية القياسية، وكذلك في PLWH3 (انظر "الاكتئاب" في هذا قسم للخيارات المفضلة). قد يكون للبنزوديازيبينات بعض الفائدة في العلاج الحاد للقلق ولكنها تتطلب الحذر بسبب احتمالية سوء الاستخدام و التفاعلات الدوائية المحتملة و زيادة خطر الإصابة بضعف الإدراك العصبي لدى المصابين ب PLWH[31] . تم استقلاب لورازيبام وأوكسازيبام والتيمازيبام بواسطة مسارات غير CYP450 , وبالتالي تكون مخاطر التفاعلات أقل وقد تكون خيارات مفضلة في PLWH [32]. قد يكون بوسبيرون مفيدًا أيضًا. [33]

الاضطرابات العصبية المعرفية المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية

في العصر الحالي من الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية الفعالة، انخفضت حالات الإصابة بالأمراض الدماغية الشديدة المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية بشكل كبير؛ ومع ذلك، لا تزال الأشكال الأكثر دقة من الاضطرابات العصبية المعرفية المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية (HAND)سائدة.[34,35] تشمل عوامل الخطر الأمراض المصاحبة (مثل العدوى المصاحبة لفيروس التهاب الكبد الوبائي C)، وعدوى فيروس نقص المناعة البشرية نفسه ، والعوامل الوراثية للمريض.

يشمل HAND ثلاث اضطرابات فرعية، تتراوح بين الأكثر شيوعًا والتي لا تظهر عليها أعراض ضعف الإدراك العصبي (ANI)، إلى اضطرابات الخرف المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية(HAD) الأكثر خطورة والأقل شيوعًا. يوصى بالكشف عن الضعف الإدراكي في PLWH [11]. تم استخدام CogState أو مقياس الخرف الخاص بفيروس نقص المناعة البشرية على الرغم من أنه قد لا يحدد ANI.[35] وتشمل الأعراض اللامبالاة، والتهيج، والجمود، وعدم العفوية، والانسحاب الاجتماعي، التباطؤ النفسي الحركي، والشكاوى من ضعف الانتباه والتركيز، والقدرة العاطفية، وأحيانًا "هوس فيروس نقص المناعة البشرية".

العلاج الرئيسي هو العلاج المضاد للفيروسات القهقرية مع {CPE} ذات فعالية عالية في اختراق الجهاز العصبي المركزي بهدف الوصول إلى مستويات جيدة في الجهاز العصبي المركزي مع الحد الأدنى من السمية العصبية المرتبطة بالمخدرات. تمت دراسة المزيد من العلاجات المساعدة (مينوسايكلين، ميمانتين، سيليجيلين، الليثيوم، فالبروات، ليكسيبافانت، النيموديبين، المنشطات النفسية، إنترفيرون ناتاليزوماب، إلخ). [36] في دراسة حديثة ارتبط الباروكستين بالتحسينات المعرفية العصبية (بعد ضبط الاكتئاب)، [37] بينما كانت تجربة لصاقة الريفاستيجمين سلبية. إضافة إلى أن هناك حاجة لدراسات لتأكيد آثار هذه العلاجات المساعدة ل HAND.

التفاعلات بين الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية والأدوية النفسية

التفاعلات الدوائية بين الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية والأدوية النفسية تحدث بشكل متكرر ويمكن أن تكون ذات أهمية سريرية. يجب التحقق من التفاعلات المحتملة للجميع المرضى الذين يتلقون مضادات الفيروسات القهقرية والأدوية النفسية في نفس الوقت. للتحقق من التفاعلات الدوائية يجب أن تتضمن السوابق الدوائية الأدوية الموصوفة حاليًا والأدوية البديلة و العلاجات العشبية والأدوية الترفيهية وغيرها من الأدوية غير الموصوفة. [34]

يتم توجيه القراء إلى الموارد عبر الإنترنت التي يتم تحديثها بانتظام للحصول على معلومات حول التفاعلات الدوائية الفردية:

- www.hiv-druginteractions.org (متوفر أيضًا كتطبيق)
- www.hivinsite.ucsf.edu

قد تحدث أيضًا تفاعلات ديناميكية دوائية، عادة من خلال تداخل سلبي تأثيرات.

التفاعلات الدوائية المحتملة موضحة في الجدول 10.1.

الجدول 10.1 التفاعلات الديناميكية الدوائية المحتملة مع مضادات الفيروسات القهقرية.[38]

التأثير السلبي المحتمل	الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية المتهمة #062B [32,39,40]	الآثار المترتبة على وصف المؤثرات العقلية
تثبيط نقي العظم	زيدوفودين (فقر الدم، قلة العدلات)	الاستخدام المتزامن مع بعض المؤثرات العقلية (على سبيل المثال. كلوزابين) قد يزيد من خطر كبت نقي العظم / العدلات
انخفاض كثافة المعادن في العظام	تينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات تينوفوفير ألافيناميد له تأثير أقل على (BMD)	قد يضاعف تخفيضات في معادن العظام الكثافة الممكنة مع ارتفاع البرولاكتين مضادات الذهان
ارتفاع الكرياتين كيناز (CK)	دولوتيغرافير، إمتريسيتابين، رالتيغرافير	قد يكون من المهم الاعتراف بالارتباط إذا تم تشخيص NMS معتبر
تغييرات تخطيط القلب	أتازانافير، دارونافير، إيفافيرينز، لوبينافير، ريلبيفيرين، ريتونافير، ساكوينافير	قد يزيد من خطر عدم انتظام ضربات القلب المرتبطة بعض المؤثرات العقلية
تأثيرات على القلب والأوعية الدموية	أباكافير، دارونافير/ريتونافير، لوبينافير/ ريتونافير	أحداث القلب والأوعية الدموية (على سبيل المثال. MI) حدث في بعض الأفواج
آثار الكلى	تينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات (إذا كان النظام يتضمن ريتونافير، فإن الخطر يكون زيادة)	بروتينية، نقص فوسفات الدم، بيلة سكرية، نقص بوتاسيوم الدم، أنبوبي كلوي
اضطرابات الجهاز الهضمي	أتازانافير، دارونافير، دولوتيجرافير، ديدانوزين، إلفيتغرافير/كوبيسيستات، فوسامبرينافير، إنديناير، لوبينافير، نلفينافير، رالتيغرافير، ساكوينافير، تيبرانافير، زيدوفودين	قد يتضاعف اضطرابات الجهاز الهضمي المرتبطة ببعض المؤثرات العقلية (مثل SSRIs)
النوبات	دارونافير، ايفافيرينز، مارافيروك، ريتونافير، ساكوينافير، زيدوفودين	قد يزيد من خطر النوبات المرتبطة ببعض عقارات ذات التأثير النفسي
الاضطرابات الأيضية مثل فرط الدهون الثلاثية في الدم، فرط كوليستيرول الدم، الأنسولين المقاومة وارتفاع السكر في الدم و فرط سكر الدم	كل الجمع بين العلاج المضاد للفيروسات القهقرية	قد يضاعف من خطر الآثار الضارة الأيضية المرتبطة ببعض عقار ذات التأثير النفسي خاصة (SGAs)

الآثار النفسية الضارة للأدوية المضادة للفيروسات القهقرية

تم الإبلاغ عن أحداث سلبية نفسية مع العديد من الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية، ولكن العلاقة السببية لا تزال غير مؤكدة. وكان إيفافيرينز متورطًا بشكل شائع، وتقترح المبادئ التوجيهية لفيروس نقص المناعة البشرية تجنب استخدامه في المرضى الذين يعانون من أمراض نفسية.[32,39،34]

يلخص الجدول 10.2 أهم الآثار الضارة النفسية للأدوية المضادة للفيروسات القهقرية. لاحظ أن هذه ليست قائمة شاملة؛ يتم توجيه القراء إلى SPCs / وضع العلامات على المنتج للآثار الضارة المحتملة الأخرى. يتم تناول التشخيص التفريقي للآثار الجانبية النفسية في مكان آخر من المبادئ التوجيهية. يوصى بمراقبة الأشخاص الذين يتناولون الأدوية ذات الآثار الجانبية النفسية.

الجدول 10.2 ملخص التفاعلات الدوائية الضارة النفسية مع الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية.[32,39-41]

الدواء	التأثيرات النفسية الضارة/التعليق
مثبطات المنتسخة العكسية النيوكليوزيدية	
أباكافير	الاكتئاب، القلق، الكوابيس، المزاج المتقلب، الهوس، الذهان. حالات قليلة جداً ذكرت؛ في جميع الحالات المبلغ عنها، عاد المريض بسرعة إلى خط الأساس بعد التوقف عن المخدرات
ديدانوزين	الخمول، العصبية، القلق، الارتباك، اضطراب النوم، اضطرابات المزاج، الذهان والهوس. نادر جدا
إمتريسيتابين	الارتباك والتهيج والأرق
زيدوفودين	اضطراب في النوم، أحلام حية، هياج، هوس، اكتئاب، ذهان، هذيان. عادة ما تكون التفاعلات الدوائية النفسية مرتبطة بالجرعة. تختلف البداية بشكل كبير، من أقل من 24 ساعة إلى 7 أشهر
مثبطات المنتسخة العكسية غير النيوكليوزيدية	
إيفافيرينز	النعاس، الأرق، الأحلام غير الطبيعية، ضعف التركيز، الاكتئاب، الذهان، والتفكير في الانتحار. عادة ما تهدأ الأعراض أو تقل بعد 2 إلى 4 أسابيع. لكن، قد تحدث تأثيرات نفسية عصبية أكثر دقة وطويلة المدى. يمكن أن يؤدي إلى تفاقم الحالة النفسية أعراض؛ تجنب في المرضى الذين لديهم تاريخ من الأمراض النفسية
إترافيرين	اضطراب في النوم
نيفيرابين	هلاوس بصرية، وأوهام اضطهادية، وتغيرات مزاجية، وكوابيس حية الأحلام والاكتئاب. تم الإبلاغ عن عدد قليل من الحالات. بداية الأعراض كان خلال الأسبوعين الأولين. يتم حل جميع الأعراض عند التوقف عن تناول الدواء نيفيرابين
ريلبيفيرين	الاكتئاب، والانتحار، واضطرابات النوم. ملف تعريف تأثير سلبي مماثل لـ efavirenz ولكن نسبة حدوث أقل لكل حدث. قد يؤدي إلى تفاقم الأعراض النفسية. يعتبر تجنب في المرضى الذين لديهم تاريخ من الأمراض النفسية
مثبطات نقل حبلا التكامل	
دولوتيغرافير، إلفيتغرافير ورالتغرافير	الاكتئاب والتفكير في الانتحار (نادرا ما تتفاقم الأعراض لدى المرضى الذين يعانون من الاكتئاب). (الحالات النفسية الموجودة مسبقا)
مضاد CCR5	
مارافيروك	الاكتئاب والأرق

References

.1Nanni MG, et al. Depression in HIV infected patients: a review. Curr Psychiatry Rep 2015; 17:530.
.2Hill L, et al. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. Ann Pharmacother 2013; 47:75–89.
.3Cohen M, et al. Comprehensive textbook of AIDS psychiatry: a paradigm for integrated care. Oxford University Press, Oxford, England; 2017.
.4Freudenreich O, et al. Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: an HIV-Psychiatry Consensus Survey of Current Practices. Psychosomatics 2010; 51:480–488.
.5Liu J, et al. QT prolongation in HIV-positive patients: review article. Indian Heart J 2019; 71:434–439.
.6Nejad SH, et al. Clozapine use in HIV-infected schizophrenia patients: a case-based discussion and review. Psychosomatics 2009; .632–50:626
.7Sanz-Cortés S, et al. A case report of schizophrenia and HIV: HAART in association with clozapine. J Psychiatric Intensive Care 2009; .49–5:47
.8Whiskey E, et al. Clozapine, HIV and neutropenia: a case report. Ther Adv Psychopharmacol 2018; 8:365–369.
.9Lera G, et al. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. Mov Disord 1999; .131–14:128
.10Watkins CC, et al. Cognitive impairment in patients with AIDS - prevalence and severity. HIV/AIDS (Auckland, NZ) 2015; 7:35–47.
.11European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 October 2020. 2020; http://www.eacsociety.org/files/guidelines_10.1-english.pdf.
.12Eshun-Wilson I, et al. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. Cochrane Database System Rev 2018; 1:Cd008525.
.13Gokhale RH, et al. Depression prevalence, antidepressant treatment status, and association with sustained HIV viral suppression among adults living with HIV in care in the United States, 2009-2014. AIDS Behav 2019; 23:3452–3459.
.14Currier MB, et al. Citalopram treatment of major depressive disorder in hispanic HIV and AIDS patients: a prospective study. Psychosomatics .216–45:210 ;2004
.15Hoare J, et al. Escitalopram treatment of depression in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Nerv Ment Dis 2014; 202:133–137.
.16Patel S, et al. Escitalopram and mirtazapine for the treatment of depression in HIV patients: a randomized controlled open label trial. ASEAN J Psychiatry 2012; 14.
.17Elliott AJ, et al. Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:265–267.
.18Adams JL, et al. Treating depression within the HIV 'medical home': a guided algorithm for antidepressant management by HIV clinicians. AIDS Patient Care STDS 2012; 26:647–654.
.19Badowski M, et al. Pharmacologic management of human immunodeficiency virus wasting syndrome. Pharmacotherapy 2014; .881–34:868
.20Coffin PO, et al. Effects of mirtazapine for methamphetamine use disorder among cisgender men and transgender women who have sex with men: a placebo-controlled randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2020; 77:246–255.
.21Mills JC, et al. Comparative effectiveness of dual-action versus single-action antidepressants for the treatment of depression in people living with HIV/AIDS. J Affect Disord 2017; 215:179–186.
.22Currier MB, et al. A prospective trial of sustained-release bupropion for depression in HIV-seropositive and AIDS patients. Psychosomatics .125–44:120 ;2003
.23Laguno M, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. Antivir Ther 2004; 9:905–909.
.24Klein MB, et al. Citalopram for the prevention of depression and its consequences in HIV-hepatitis C coinfected individuals initiating pegylated interferon/ribavirin therapy: a multicenter randomized double-blind placebocontrolled trial. HIV Clin Trials 2014; 15:161–175.
.25Ferrando SJ. Psychopharmacologic treatment of patients with HIV/AIDS. Current psychiatry reports 2009; 11:235–242.
.26El-Mallakh RS. Mania in AIDS: clinical significance and theoretical considerations. Int J Psychiatry Med 1991; 21:383–391.
.27Decloedt EH, et al. Renal safety of lithium in HIV-infected patients established on tenofovir disoproxil fumarate containing antiretroviral therapy: analysis from a randomized placebo controlled trial. AIDS Res Ther 2017; 14:6.
.28Gallego L, et al. Psychopharmacological treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. AIDS Rev 2012; 14:101–111.
.29Singer EJ, et al. Neurobehavioral Manifestations of Human Immunodeficiency Virus/AIDS: Diagnosis and Treatment. Neurol Clin 2016; .53–34:33
.30Spiegel DR, et al. The successful treatment of mania due to acquired immunodeficiency syndrome using ziprasidone: a case series. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2010; 22:111–114.
.31Saloner R, et al. Benzodiazepine use is associated with an increased risk of neurocognitive impairment in people living with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2019; 82:475–482.
.32Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. 2017; https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf.
.33Brogan K, et al. Management of common psychiatric conditions in the HIV-positive population. Curr HIV/AIDS Rep 2009; 6:108–115.
.34Waters L, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). 2016; http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf.
.35Carroll A, et al. HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment. F1000Res 2017; 6:312

.36Ambrosius B, et al. Antineuroinflammatory drugs in HIV-associated neurocognitive disorders as potential therapy. Neurol Neuroimmunol
Neuroinflamm 2019; 6:e551.
.37Sacktor N, et al. Paroxetine and fluconazole therapy for HIV-associated neurocognitive impairment: results from a double-blind, placebocontrolled trial. J Neurovirol 2018; 24:16–27.
.38Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents
Living with HIV. Department of Health and Human Services. 2019; https://clinicalinfo.hiv.gov/en.
.39European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 October 2017.
http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
.40World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection.
Recommendations for a public health approach - Second edition. 2016; http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/.
.41Parker C. Psychiatric effects of drugs for other disorders. Medicine 2016; 44:768–774.

الصرع

الأمراض النفسية المصاحبة للصرع

يعاني الأشخاص المصابون بالصرع (PWE) من ارتفاع معدل انتشار العديد من الاضطرابات النفسية بما في ذلك الاكتئاب (22.9٪)، والقلق (20.2٪)، والذهان (5.2٪).[1,2] الانتحار أعلى بمقدار خمسة أضعاف في PWE مقارنة بعامة السكان[3] وهو سبب مهم ل الوفيات المبكرة.[4] العلاقة بين الصرع والمرض العقلي هي علاقة ثنائية الاتجاه المرضى الذين يعانون من الاكتئاب والقلق والذهان لديهم خطر متزايد للإصابة بالصرع الجديد.[5،6] وترتبط محاولات الانتحار أيضًا بتطور الصرع.[3] يمكن تفسير هذه العلاقة ثنائية الاتجاه من خلال علم الأمراض الأساسي المشترك بين المرض النفسي والصرع. وقد تم اقتراح اضطرابات في النقل العصبي، والالتهاب العصبي، ومحور HPA ليكون علم الأمراض المشترك. الاضطرابات النفسية بين النشبات (مع ظهور الأعراض بشكل مستقل عن النوبات) من المرجح أن تتطلب العلاج بالمؤثرات العقلية.[8-10] عند وصف المؤثرات العقلية بالنسبة للأشخاص المصابين بالصرع[11,12]، ينبغي الالتزام بالمبادئ العامة التالية:

- أولاً، استبعد الأسباب المحتملة الأخرى للأعراض النفسية (سواء المحيطة بالنشبة أو علاجية المنشأ، انظر الجدول 10.3).
- تحسين علاج الصرع (مثالي قبل وصف المؤثرات العقلية).
- فكر في استخدام المؤثرات العقلية ذات الخصائص المعروفة المضادة للنوبات (مثل مضادات النوبات الأدوية في الاضطراب الثنائي القطب).
- التحقق من التفاعلات مع الأدوية المضادة للنوبات.
- ابدأ بجرعة منخفضة وقم بالمعايرة وفقًا للتحمل والاستجابة (ترتبط التأثيرات الاختلاجية بالجرعة).
- في حالة حدوث نوبات، فكر في تغيير الدواء النفسي أو تحسينه دواء مضاد للنوبات.

الجدول 10.3 الأسباب المحتملة للأعراض النفسية في PWE وإدارتها[5]

سبب الأعراض	الوصف	التدبير
اضطرابات الطب النفسي الداخلي	▪ تحدث الأعراض بشكل مستقل عن النوبات ▪ على الرغم من شيوعها في PWE، إلا أن هناك أسباب أخرى ويجب الحكم على علاقتها بالنوبات الخروج أولا	▪ من المرجح أن تتطلب العلاج مع المؤثرات العقلية ▪ انظر الجدول 10.5 لمزيد من المعلومات حول استخدام المؤثرات العقلية المحددة في PWE
الأعراض المحيطة بالنشبة	▪ قد يعاني PWE من أعراض نفسية التي ترتبط مؤقتا بالنوبات	▪ جميع الأعراض النفسية المحيطة بالنشبة (قبل النشبة، بعد النشبة والنشبة) هي يتم علاجه في البداية عن طريق تحسين الأدوية المضادة للنوبات[11] ▪ أعراض الاكتئاب المحيطة بالنشبة تفعل ذلك لا يبدو أنها تستجيب للعلاج مع مضادات الاكتئاب[13,14]
أعراض ما قبل النكبة	▪ يظهر عادةً على شكل حالة مزاجية مزعجة تسبق النوبة بفترة 30 دقيقة إلى ساعات إلى 2 أو 3 أيام	

الجدول 10.3 (تابع)		
أعراض ما بعد النكبة	▪ يقدم عادة بين عدة ساعات ل 7 أيام بعد النوبة (تم الإبلاغ عن الاكتئاب والقلق والتفكير في الانتحار والذهان) ▪ PWE والاضطرابات النفسية بين النشبات قد تجربة تفاقم الأعراض سابقًا في حالة مغفرة (أعراض الاختراق)	▪ يمكن أن يهدأ الذهان التالي للولادة تلقائيًا أو يستجيب للعلاج مع جرعات منخفضة من مضادات الذهان.15 علاج الأعراض على المدى القصير يوصى باستخدام البنزوديازيبين أو مضادات الذهان لمدة تصل إلى 3 أشهر 16تقلص بعناية بعد ذلك حل الأعراض14
أعراض إيكتال	▪ قد يظهر على شكل خوف/ذعر نشابي (الأكثر شيوعًا)، أو أعراض اكتئابية، أو نادرًا ذهان	▪ لا يوجد أي دليل على أن المؤثرات العقلية يمكن أن تمنع الأعراض نشبية17
الحلقات شبه النكفية "التطبيع القسري" (الأعراض النفسية الناشئة نتيجة انخفاض في النوبات تكرار)	▪ الأعراض العاطفية الذهانية أو، الأقل شيوعًا، الشديدة بعد هدأة النوبات في PWE ▪ قد تكون جداول المعايرة السريعة للأدوية، والتحكم السريع في النوبات، والصرع المقاوم للأدوية سابقًا، وصرع الفص الصدغي من عوامل الخطر[15]	▪ ينبغي اتخاذ قرار بشأن كيفية القيام بذلك للمضي قدماً في تناول الأدوية المضادة للنوبات والمؤثرات العقلية من خلال عملية صنع القرار المشترك مع مقدمي الرعاية.14 الأعراض العلاج بمضادات الذهان أو ▪ يمكن الإشارة إلى مضادات الاكتئاب
أعراض نفسية علاجية المنشأ	▪ قد تحدث تغييرات في علاجات النوبات تؤدي إلى أعراض نفسية نتيجة: ▪ البدء بتناول الأدوية المضادة للنوبات المعروفة الخصائص العقلية السلبية (خاصة في أولئك الذين لديهم تاريخ نفسي) ▪ إيقاف الأدوية المضادة للنوبات ذات الخصائص العقلية المفيدة (مثل المزاج الاستقرار) ▪ البدء بتناول الأدوية المضادة للنوبات خصائص تحفيز الانزيم في الناس مستقرة على المؤثرات العقلية ▪ جراحة الصرع: من جديد بعد الجراحة نوبات من الاكتئاب والقلق، ونادرا ما تم الإبلاغ عن الذهان. تفاقم من الظروف الموجودة مسبقا أكثر شيوعا.	▪ تتم إدارة الأعراض عن طريق حل السبب الأساسي في المقام الأول ▪ النظر في تبديل مضادات النوبات الأدوية ذات السلبية المعروفة خصائص المؤثرات العقلية إلى الأفضل الأدوية المضادة للنوبات المسموح بها (انظر الجدول 10.4) ▪ يمكن للأدوية المضادة للنوبات أن تخفض مستويات حمض الفوليك مما قد يؤثر مزاج. يجب فحص مستويات حمض الفوليك ومعالجة المستويات المنخفضة إذا ضروري ▪ في حالة تغيير الأدوية المضادة للنوبات ليست مناسبة، مضادات الاكتئاب يمكن يؤخذ في الاعتبار أعراض الاكتئاب علاجي المنشأ18 ▪ يمكن علاج الأعراض النفسية العصبية بعد الجراحة بنجاح ▪ مع المؤثرات العقلية17

الآثار الجانبية النفسية للأدوية المضادة للنوبات

من المعروف أن جميع الأدوية المضادة للنوبات لها تأثيرات نفسية. هذه الآثار يمكن أن تكون مفيدة وغير مفيدة على حد سواء. الآثار الجانبية السلبية والمفيدة للطب النفسي يتم تلخيص الأدوية المضادة للنوبات في الجدول 10.4. يتم توجيه القراء إلى "ملخص الآثار الجانبية النفسية لغير المؤثرات العقلية" في مكان آخر من المبادئ التوجيهية للحصول على ملخص أكثر تفصيلاً للأعراض النفسية المرتبطة بالأدوية المضادة للنوبات، ولمزيد من المعلومات حول تحديد السببية لدى أي مريض.

الجدول 10.4 الآثار الجانبية النفسية الضارة والمفيدة للأدوية المضادة للنوبات[20,19,5]

الأدوية المضادة للاختلاج	الأعراض النفسية الضارة	الفوائد النفسية
الباربيتورات، البريميدون	▪ الاضطرابات السلوكية / أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه ▪ الاكتئاب، والضعف الادراكي	▪ مزيل القلق
البنزوديازيبينات		
كاربامازيبين, أوكسكاربازيبين	▪ لم يبلغ عنها	▪ استقرار المزاج، مكافحة الهوس
إيثوسكسيميد	▪ اضطراب سلوكي، اكتئاب، ذهان	▪ لم يتم الإبلاغ عن أي شيء
فيلبامات	▪ القلق، الاكتئاب، الذهان	▪ لم يتم الإبلاغ عن أي شيء
جابابنتين، بريجابالين	▪ الاكتئاب والقلق عند التوقف	مزيل القلق
لاكوساميد	▪ لم يتم الإبلاغ عن أي شيء	▪ لم يتم الإبلاغ عن أي شيء
لاموتريجين	▪ منشط الأكسجين في بعض ▪ الاضطراب السلوكي في حالات الضعف الإدراكي	▪ مضاد للاكتئاب ▪ استقرار المزاج
ليفيتيراسيتام	▪ القلق، اضطراب السلوك، الاكتئاب	▪ لم يتم تأكيد أي شيء
بيرامبانيل	▪ اضطراب سلوكي، اكتئاب، ذهان	▪ لم يتم الإبلاغ عن أي شيء
الفينيتوين	▪ اضطراب السلوك، والاكتئاب	▪ مكافحة الهوس
تيجابين	▪ اضطراب السلوك، والاكتئاب	▪ مزيل القلق
توبيراميت	▪ القلق، اضطراب السلوك، الاكتئاب	▪ غير واضح؛ يمكن مضاد للهوس / مضاد للذهان
فالبروات	▪ اضطراب سلوكي (عند تناول جرعات عالية عند الأطفال)	▪ استقرار المزاج، مكافحة الهوس ▪ مكافحة الذعر
فيغاباترين	▪ الاضطرابات السلوكية / أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه ▪ الاكتئاب، والذهان	▪ لم يتم الإبلاغ عن أي شيء
زونيساميد	▪ اضطراب سلوكي، واكتئاب	▪ لم يتم تأكيد أي شيء

التفاعلات[21]

التفاعلات الدوائية

توجد تفاعلات حركية دوائية مهمة في كلا الاتجاهين بين الأدوية المضادة للنوبات والمؤثرات العقلية، ويتم ذلك بشكل أساسي من خلال إنزيمات السيتوكروم P450[8,22] المؤثرات العقلية ذات التأثيرات المثبطة للإنزيمات (مثل فلوكستين، فلوفوكسامين، باروكستين، وفي الجرعات العالية، سيرترالين) قد يزيد من مستويات البلازما للأدوية المضادة للنوبات. هذا هو ذات صلة بشكل خاص بالأدوية المضادة للنوبات ذات المؤشر العلاجي الضيق (مثل كاربامازيبين والفينيتوين). ينبغي مراقبة مستويات البلازما، ويمكن تعديل الجرعة يكون مطلوبا. السيتالوبرام والإسيتالوبرام مثبطات ضعيفة جدًا لـ CYP 1A2 وD6.2 بعض الأدوية المضادة للنوبات عبارة عن محفزات إنزيمية قوية (مثل الفينيتوين، كاربامازيبين، الفينوباربيتال، بريميدون) وبعضها الآخر عبارة عن محفزات ضعيفة (مثل أوكسكاربازيبين بجرعات ≤900 ملغ/يوم، توبيراميت

بجرعات ≤400 ملغ/يوم). هذه الأدوية يمكن أن تخفض البلازما مستويات المؤثرات العقلية المتعددة، مما قد يؤدي إلى فشل العلاج.

التفاعلات الدوائية[13]

الآثار الضارة للأدوية المضادة للنوبات التي قد تتداخل مع المؤثرات العقلية
تشمل الآثار الضارة ما يلي:

- زيادة الوزن: ناجمة عن بعض الأدوية المضادة للنوبات (مثل كاربامازيبين، جابابنتين، بريجابالين، فالبروات)
- التأثيرات الضارة الجنسية: مع الفينوباربيتال والبريميدون ولكن من الممكن مع الجميع الأدوية المضادة للاختلاج التي تحفز الإنزيم
- نقص صوديوم الدم: مع كاربامازيبين، أوكسكاربازيبين (لاحظ أنه إذا كان شديدًا، فقد يؤدي إلى إثارة النوبات)
- هشاشة العظام وقلة العظام: يتم الإبلاغ عنهما مع الاستخدام طويل الأمد للإنزيم المحفز الأدوية المضادة للنوبات
- اعتلالات الدم: تم الإبلاغ عنها مع فالبروات كاربامازيبين وخاصة مع فلباميت[10]

المؤثرات العقلية وخطر النوبات لدى المصابين بالصرع

في عموم السكان، يبلغ معدل حدوث النوبات غير المثارة سنويًا حوالي 50 بالمائة 100,000 شخص.[23] ومن الجدير بالملاحظة أن حدوث نوبات غير مستثارة في العلاج الوهمي إن مجموعات التجارب المعشاة ذات الشواهد لمضادات الاكتئاب ومضادات الذهان أعلى بنحو 15 مرة، مما يشير إلى أن كلا من الاكتئاب والذهان هما من عوامل الخطر للإصابة بالمرض. النوبات.[24] علاقة ثنائية الاتجاه بين الصرع والعديد من الأمراض النفسية. لقد تم إثبات ذلك، حيث لا يكون PWE فقط أكثر عرضة لخطر الإصابة بمرض نفسي، ولكن الأشخاص الذين يعانون من مرض نفسي لديهم خطر أكبر للإصابة بالمرض الصرع.[5,6] توجد هذه العلاقة ثنائية الاتجاه للاكتئاب والقلق والذهان و الانتحار.[3,5,6] وهكذا فإن حدوث النوبات قد يكون، في بعض الحالات، تعبيراً عن ذلك التطور الطبيعي لمرض نفسي، لا علاقة له باستخدام المؤثرات العقلية.
يجب أن تأخذ التقارير عن النوبات المرتبطة بالمؤثرات العقلية في الاعتبار هذه العلاقة ثنائية الاتجاه بين المرض النفسي والصرع. على سبيل المثال، على الرغم من المراقبة أبلغت الدراسات عن وجود علاقة بين العلاج المضاد للاكتئاب والنوبات المرضية،[25] كما تم العثور على ارتباط مماثل مع العلاجات غير الدوائية للاكتئاب (الاستشارات، من أجل مثال).[26] تتوافق هذه النتائج مع كون الاكتئاب نفسه هو عامل الخطر الرئيسي للنوبات. في الواقع، أظهر تحليل للدراسات الخاضعة للرقابة مع المؤثرات العقلية أن كان حدوث النوبات أقل بكثير بين المرضى الذين يتلقون معظم مضادات الاكتئاب (مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، على سبيل المثال) مقارنة مع أولئك الذين تم اختيارهم بصورة عشوائية للعلاج الوهمي.[24] ومع ذلك، لا توجد بيانات نهائية في PWE[27،28] وبعض المؤثرات العقلية لها مخاطر مرتبطة بالجرعة من النوبات ضمن نطاقات الجرعة المعتادة. معظمها يمكن أن يسبب نوبات في جرعة زائدة. لاحظ ذلك أيضًا ارتبطت جميع مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان تقريبًا بنقص صوديوم الدم
(انظر القسم الخاص بنقص صوديوم الدم) وقد تحدث نوبات إذا كانت شديدة,[17,29] تم تلخيص الإرشادات العامة حول سلامة المؤثرات العقلية في PWE في الجدول 10.5. العلاج بالصدمات الكهربائية (ECT) له خصائص مضادة للاختلاجات ويستحق النظر فيه في علاج الاكتئاب لدى المرضى الذين يعانون من الصرع غير المستقر.[22,17,8] العلاج بالصدمات الكهربائية له تأثير لا يبدو أنه يسبب الصرع أو يزيده سوءًا.[30,17]

الجدول 10.5 المؤثرات العقلية في الصرع

السلامة في الصرع	الدواء	تعليقات
	مضادات الاكتئاب	
خطر قليل- خيارات جيدة	مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية	موصى به في PWE.[14،18] قد تكون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية مضادة للاختلاج عند الجرعات العلاجية [13] ولكنها مؤيدة للاختلاج في الجرعات الزائدة. [31] يُفضل بشكل عام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ذات خطر التفاعلات الأقل مع الأدوية المضادة للاختلاج (سيتالوبرام / إسيتالوبرام، تليها سيرترالين).[14،18،32] [33] يُفضل الإسيتالوبرام على السيتالوبرام في PWE) انخفاض خطر حدوث النوبات في الجرعة الزائدة). [34] البعض الآخر لديهم خطر منخفض للنوبات (مثل فلوكستين [34]) ولكن يجب أخذ التفاعلات الدوائية مع الأدوية المضادة للنوبات بعين الاعتبار. [14، 18] قد يكون الفلوكستين أقل عرضة لإثارة النوبات. في كبار السن من إسيتالوبرام أو سيتالوبرام.[35] بعض الأدلة على أن سيرترالين آمن وفعال في PWE[36]
	ميرتازابين	موصى به في PWE.[18،37] غير معروف بأنه متشنج [24]
	دولوكستين	موصى به لـ PWE.[11،18] ربما يكون خطر النوبات ضئيلًا [35,34]
ربما منخفضة المخاطر - استخدم بحذر (أدلة محدودة)	أغوميلاتين	لا يُعرف أنه يسبب اختلاجًا.[38] مضاد اختلاج في النماذج الحيوانية[34]
	مثبطات أكسيداز أحادي الأمين	لا يُعرف أنه يسبب التشنجات عند الجرعات العلاجية. [34] انخفاض خطر حدوث النوبات عند تناول جرعة زائدة [17]
	موكلوبميد	لا يُعرف أنه يسبب اختلاجًا.[34] مضاد اختلاج في النماذج الحيوانية[34]
	ريبوكستين	تشير دراسة التسمية المفتوحة الصغيرة إلى عدم وجود مشاكل في PWE[39]
	فورتيوكسيتين	ليس معروفًا أنه مصاب بالتشنجات [40,34] ولكن ليس لديه خبرة في PWE[34]
خطر معتدل - الرعاية المطلوبة	الليثيوم	انخفاض خطر النوبات. [34] مضادات الاختلاج في النماذج الحيوانية. [34] ومع ذلك، هناك بيانات محدودة تظهر زيادة أو نقصان في تكرار النوبات في PWE. [34] بالنسبة للاضطراب ثنائي القطب، فكر في مثبتات المزاج المضادة للاختلاج [41]
	ترازودون	تشير البيانات المحدودة إلى بعض مخاطر حدوث النوبات [42,34]
	فينلافاكسين	فعال في PWE[11] وقد تمت التوصية به [18] لكن هناك أدلة مختلطة على مخاطر النوبات [34]
	فيلازودون	بيانات محدودة. تم الإبلاغ عن تفاقم النوبات لدى مريض مصاب بالصرع
مخاطر أعلى – تجنب (مسبب للتشنج عند تناول الجرعات العلاجية[13])	أموكسابين	عدة تقارير عن المضبوطات عند الجرعات العلاجية [42]
	بوبروبيون	خطر النوبات المرتبطة بالجرعة (خاصة مع تركيبات الإطلاق الفوري).[34] يكون الخطر أقل مع تركيبات الإطلاق البطيء بجرعات أقل من 300 ملغ / يوم [34]
	مابروتيلين	عدة تقارير عن المضبوطات عند الجرعات العلاجية [42]
	مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات	معظم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تكون مسببة للصرع عند تناول جرعات أعلى (خاصة كلوميبرامين وأميتريبتيلين [42,24,10]). من المحتمل أن يكون الدوكسيبين أقل خطورة (دراسة صغيرة واحدة في PWE).[34] يُفضل SNRIs على TCAs في PWE[17]

(يستكمل)

الجدول 5.10 (تابع)

السلامة في الصرع	الدواء	التعليقات
	مضادات الذهان	
مخاطر منخفضة - خيارات جيدة	أميسولبرايد / سولبيريد	يعتبر آمنًا في PWE.43 يُفرز عن طريق الكلى، لذا فإن خطر التفاعلات الدوائية مع الأدوية المضادة للاختلاج منخفض جدًا. المضبوطات غير شائعة في جرعة زائدة 44
	أريبيبرازول زيبراسيدون	نادرًا ما يخفض عتبة النوبات. 5 حدوث نوبات مشابهة للدواء الوهمي في التجارب المعشاة ذات الشواهد
	فعالية عالية FGAs	على سبيل المثال، فلوفينازين، هالوبيريدول، تريفلوبيرازين، فلوبينتكسول. انخفاض خطر خفض عتبة النوبة 5
	ريسبيريدون	من غير المحتمل خفض عتبة النوبات. 5 حدوث نوبات مشابهة للعلاج الوهمي في التجارب المعشاة ذات الشواهد. 24 تمت التوصية بها لـ PWE.32، 45 دليل على السلامة في سلسلة حالات المراهقين المصابين بالصرع 46
من المحتمل أن تكون منخفضة المخاطر - استخدم بحذر (أدلة محدودة)	أسينابين بريكسبيبرازول كاريبرازين لوراسيدون	معدل النوبات مشابه للعلاج الوهمي في التجارب المعشاة ذات الشواهد. البيانات والخبرة السريرية للاستخدام في PWE محدودة للغاية
خطر معتدل - الرعاية المطلوبة	أولانزابين كيتيابين	يرتبط كل من أولانزابين وكيتيابين بالنوبات في التجارب المعشاة ذات الشواهد. 24 ومع ذلك، يسبب الأولانزابين المزيد من تشوهات مخطط كهربية الدماغ. 44 يعتبر الخطر الإجمالي لتقليل عتبة النوبات منخفضًا 5 وقد أوصى البعض باستخدام أولانزابين لـ PWE.32 من الصعب تحديد البيانات المتعلقة بالأولانزابين. يفسر. شوهدت تغيرات في مخطط كهربية الدماغ في بعض الدراسات وليس كلها 48 وقد تم الإبلاغ عن أنها مضادة للاختلاج 49 ومضادة للاختلاج. 50 الكيوتيابين لديه خطر كبير للتفاعل الدوائي في PWE45
مخاطر أعلى - الرعاية المطلوبة	كلوزابين	معظم مضادات الذهان الصرعية. 32 ومع ذلك، تم استخدامها بنجاح في PWE المستقر على الأدوية المضادة للاختلاجات دون تفاقم النوبات 51 وحتى في الصرع المقاوم للعلاج. 52 ملاحظة، لا ينبغي استخدامها مع كاربامازيبين (خطر خلل التنسج الدموي وانخفاض مستويات كلوزابين). فالبروات أو لاموتريجين هي الأدوية المضادة للنوبات المفضلة
مخاطر أعلى - تجنب	FGAs منخفضة الفعالية (مثل الكلوربرومازين)	من الأفضل تجنبه في PWE.31 جرعات الكلوربرومازين التي تزيد عن 1 جم/اليوم تؤدي إلى حدوث نوبات بنسبة 9%
	لوكسابين	أعلى معدل للمضبوطات بين FGAs53
	مستودع مضادات الذهان	لا يُعتقد أن أيًا من مستحضرات المستودع المتوفرة حاليًا هي مسببة للصرع، ومع ذلك: ▪ حركية المستودعات معقدة (قد تتأخر النوبات) ▪ في حالة حدوث النوبات، قد لا يكون من السهل سحب الدواء المسبب للمشكلة. يجب استخدام المستودعات بحذر شديد
	زوتيبين	أنشأ تأثيرًا مؤيدًا للتشنجات مرتبطًا بالجرعة44

(يستكمل)

الجدول 10.5 (تابع)

السلامة في الصرع	الدواء	التعليقات
أدوية اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه		
خطر قليل	ميثيلفينيدت	ثلاث تجارب معشاة ذات شواهد تدعم السلامة والفعالية لدى الأطفال المصابين بالصرع عند تناول جرعات علاجية (0.3-1 ملغم/كغم/يوم).10 أظهرت تجربتان معشاة ذات شواهد بجرعة واحدة ودراسة تمديد مفتوحة التسمية عدم وجود أي تأثير على النوبات لدى البالغين. 55,54 دراسة الحالات والشواهد الكبيرة وجدت زيادة في معدل النوبات بعد بدء تناول الميثيلفينيديت ولكن ليس على المدى الطويل. 56 يصعب تفسير هذا ولكنه يشير إلى أنه سيكون من المناسب توخي الحذر.
من المحتمل أن تكون منخفضة المخاطر 57،58 - استخدم بحذر (بيانات محدودة)	الأمفيتامينات	تقتصر البيانات على دراسة استرجاعية صغيرة واحدة في PWE.10 لم يعاني أي مريض ممن خضعوا لسيطرة جيدة على الصرع من زيادة في تكرار النوبات. 59 تجدر الإشارة إلى أن الديكسامفيتامين تم استخدامه تاريخيًا كعامل مساعد مضاد للنوبات 60
	اتوموكسيتين	تقتصر البيانات على دراسة استرجاعية صغيرة واحدة في PWE.10 كانت معدلات التوقف مرتفعة (على الرغم من عدم وجود أي منها بسبب تفاقم النوبات61) . معدل النوبات مماثل للعلاج الوهمي للمرضى الذين لا يعانون من الصرع
يحتوي هذا الجدول على معلومات حول التأثيرات المسببة للتشنجات لمضادات الاكتئاب ومضادات الذهان عند استخدامها بجرعات علاجية. انظر قسم المؤثرات العقلية في الجرعة الزائدة للحصول على معلومات حول الجرعات فوق العلاجية.		

الصرع والقيادة

في المملكة المتحدة، لا يجوز للأشخاص المصابين بالصرع قيادة السيارة إذا أصيبوا بنوبة صرع أثناء استيقاظهم في العام السابق. ومع ذلك، قد يكونون مؤهلين للقيادة إذا حدثت النوبات أثناء النوم فقط، وكان هذا نمطًا ليليًا ثابتًا لمدة 3 سنوات على الأقل. وبالتالي فإن عواقب إحداث النوبات باستخدام مضادات الاكتئاب أو مضادات الذهان يمكن أن تكون كبيرة. لمزيد من المعلومات انظر
"http://www.gov.uk/epilepsy-and-driving" www.gov.uk/epilepsy-and-driving.

References

.1Scott AJ, et al. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. Epilepsia 2017; 58:973–982.
.2Clancy MJ, et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 2014; 14:75.
.3Hesdorffer DC, et al. Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. JAMA Psychiatry 2016; 73:80–86.
.4Thurman DJ, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the mortality task force of the international league against epilepsy. Epilepsia 2017; 58:17–26.
.5Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. Nat Rev Neurol 2016; 12:106–116.
.6Hesdorffer DC. Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders. CNS Spectr 2016; 21:230–238.
.7Kanner AM. Can neurochemical changes of mood disorders explain the increase risk of epilepsy or its worse seizure control? Neurochem Res .2076–42:2071 ;2017
.8Curran S, et al. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. Drug Saf 1998; 18:125–133.
.9Blumer D, et al. Treatment of the interictal psychoses. J Clin Psychiatry 2000; 61:110–122.
.10Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. Pharmacol Res 2016; 107:147–153.
.11Elger CE, et al. Diagnosing and treating depression in epilepsy. Seizure 2017; 44:184–193.
.12Anbarasan D. Psychoactive medications and seizures—challenges and pitfalls. Neurol Rep 2016; 9:24–27.

.13Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: a review of the evidence. Epilepsy Behav .286–61:282 ;2016
.14Kerr MP, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy.
Epilepsia 2011; 52:2133–2138.
.15Josephson CB, et al. Psychiatric comorbidities in epilepsy. Int Rev Psychiatry (Abingdon, England) 2017; 29:409–424.
.16Maguire M, et al. Epilepsy and psychosis: a practical approach. Pract Neurol 2018; 18:106–114.
.17Mula M. Neuropsychiatric symptoms of epilepsy. Vol. 1. Basel: Springer International Publishing 2016.
.18Barry JJ, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. Epilepsy Behav 2008; 13 Suppl 1:S1–29.
.19Schmidt D, et al. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ 2014; 348:g254.
.20Piedad J, et al. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. CNS Drugs 2012; 26:319–335.
.21Spina E, et al. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. Pharmacol Res 2016; 106:72–86.
.22Harden CL, et al. Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. CNS Drugs 2002; 16:291–302.
.23Ngugi AK, et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Neurology 2011; 77:1005–1012.
.24Alper K, et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of food and drug administration (FDA) summary basis of approval reports. Biol Psychiatry 2007; 62:345–354.
.25Wu CS, et al. Seizure risk associated with antidepressant treatment among patients with depressive disorders: a population-based casecrossover study. J Clin Psychiatry 2017; 78:e1226-e1232.
.26Josephson CB, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. JAMA Neurol 2017; 74:533–539.
.27Farooq S, et al. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. Cochrane Database System Rev 2015:Cd006118.
.28Maguire MJ, et al. Antidepressants for people with epilepsy and depression. Cochrane Database System Rev 2014:Cd010682.
.29Maramattom BV. Duloxetine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and seizures. Neurology 2006; .774–66:773
.30Ray AK. Does electroconvulsive therapy cause epilepsy? JECT 2013; 29:201–205.
.31Steinert T, et al. [Epileptic seizures during treatment with antidepressants and neuroleptics]. Fortschr Neurol Psychiatr 2011; 79:138–143.
.32Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. Curr Treat Options Neurol 2017; 19:44.
.33National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. Clinical Guidance [CG91]. 2009; http://www.nice.org.uk/CG91.
.34Steinert T, et al. Epileptic seizures under antidepressive drug treatment: systematic review. Pharmacopsychiatry 2018; 51:121–135.
.35Finkelstein Y, et al. Second-generation anti-depressants and risk of new-onset seizures in the elderly. Clin Toxicol (Phila) 2018; .1184–56:1179
.36Gilliam FG, et al. A trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. Ann Neurol 2019; 86:552–560.
.37Craig DP, et al. Risk of seizures with antidepressants: what is the evidence? Drug Ther Bull 2020; 58:137–140.
.38Servier Laboratories Limited. Summary of product characteristics. Valdoxan. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21830.
.39Kuhn KU, et al. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. Epilepsy Behav 2003; 4:674–679.
.40Lundbeck Limited. Summary of product characteristics. Brintellix (vortioxetine) tablets 5, 10 and 20mg. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30904.
.41Knott S, et al. Epilepsy and bipolar disorder. Epilepsy Behav 2015; 52:267–274.
.42Johannessen Landmark C, et al. Proconvulsant effects of antidepressants - what is the current evidence? Epilepsy Behav 2016; 61:287–291.
.43Elnazer H, et al. Managing aggression in epilepsy. BJPsych Adv 2017; 23:253.
.44Steinert T, et al. Chapter 9 - Seizures A2 - Manu, Peter. San Diego: Academic Press 2016.
.45Agrawal N, et al. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. Ther Adv Psychopharmacol 2019; 9:2045125319862968.
.46Gonzalez-Heydrich J, et al. No seizure exacerbation from risperidone in youth with comorbid epilepsy and psychiatric disorders: a case series.
J Child Adolesc Psychopharmacol 2004; 14:295–310.
.47IBM Watson Health. IBM micromedex solutions. 2020; https://www.ibm.com/watson-health/about/micromedex.
.48Jackson A, et al. EEG changes in patients on antipsychotic therapy: a systematic review. Epilepsy Behav 2019; 95:1–9.
.49Qiu X, et al. Antiepileptic effect of olanzapine in epilepsy patients with atypical depressive comorbidity. Epileptic Disord 2018; .231–20:225
.50Mansoor M, et al. Generalised tonic-clonic seizures on the subtherapeutic dose of olanzapine. BMJ Case Rep 2019; 12.
.51Langosch JM, et al. Epilepsy, psychosis and clozapine. Human Psychopharm Clin Experim 2002; 17:115–119.
.52Jette Pomerleau V, et al. Clozapine safety and efficacy for interictal psychotic disorder in pharmacoresistant epilepsy. Cogn Behav Neurol .76–30:73 ;2017
.53Habibi M, et al. The impact of psychoactive drugs on seizures and antiepileptic drugs. Curr Neurol Neurosci Rep 2016; 16:71.
.54Adams J, et al. Methylphenidate, cognition, and epilepsy: a 1-month open-label trial. Epilepsia 2017; 58:2124–2132.
.55Adams J, et al. Methylphenidate, cognition, and epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, single-dose study. Neurology 2017; .476–88:470

.56Man KKC, et al. Association between methylphenidate treatment and risk of seizure: a population-based, self-controlled case-series study.

Lancet Child Adolesc Health 2020; 4:435–443.
.57Besag F, et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force report): epilepsy and ADHD. Epileptic Disord:18 ;2016 S8–S15.
.58Besag F, et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force report): when should pharmacotherapy for psychiatric/behavioural disorders in children with epilepsy be prescribed? Epileptic Disord 2016; 18:S77–S86.
.59Gonzalez-Heydrich J, et al. Comparing stimulant effects in youth with ADHD symptoms and epilepsy. Epilepsy Behav 2014; 36:102–107.
.60Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. Pediatr Neurol 2005; 32:1–10.
.61Torres A, et al. Tolerability of atomoxetine for treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of epilepsy. Epilepsy Behav 2011; 20:95–102.
.62Williams AE, et al. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; .296–12:287

قراءة متعمقة

Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. Nat Rev Neurol 2016; 12:106–116.
Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. Curr Treat Options Neurol 2017; 19:44.

22q11.2 متلازمة الحذف

المظاهر السريرية

الحذف الجسدي الأكثر شيوعًا، متلازمة الحذف 22(22q11.2DS) q11.2، هو اضطراب متعدد الأنظمة مع عرض غير متجانس يختلف بشكل كبير في شدته بين الأفراد المصابين.[1] يقدر معدل الانتشار بين 1 لكل 3000 إلى 5000 ولادة[1]. تُعرف بأسماء عديدة (بما في ذلك متلازمة الوجه الوريدي، أو متلازمة دي جورج، أو متلازمة شبرينتزن)، ويرجع ذلك جزئيًا إلى نطاقها المظهري الواسع من السمات السريرية (انظر الإطار 2.10).

المربع 10.2 السمات السريرية لـ q11.2DS122	
▪ تشوهات القلب والأوعية الدموية بما في ذلك رباعية فالوت	▪ نقص المناعة وأمراض المناعة الذاتية
▪ اضطرابات الغدد الصماء بما في ذلك قصور جارات الدرق	▪ تشوهات الحنكية
▪ تشوهات الجهاز البولي التناسلي بما في ذلك خلل الكلى	▪ الأنماط السلوكية
▪ تأخر النمو وصعوبات التعلم	▪ اضطرابات نفسية
▪ اضطرابات الجهاز الهضمي بما في ذلك الإمساك	▪ تشوهات الهيكل العظمي

الاضطرابات النفسية لدى الأشخاص الذين يعانون من q11.2DS22

تشير التقديرات إلى أن حوالي 60% من الأشخاص المصابين بـ q11.2DS22 يستوفون معايير التشخيص لبعض أنواع الاضطرابات النفسية في مرحلة ما خلال حياتهم.[2] الأطفال مع q11.2DS22 لديهم معدل انتشار مرتفع لاضطرابات القلق واضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه واضطرابات طيف التوحد تزداد اضطرابات القلق بشكل كبير عند البالغين.[1] يتم تشخيص الفصام في حوالي 25% من الأفراد الذين يعانون من q11.2DS.122. قامت القليل من الدراسات بتقييم سلامة وفعالية المؤثرات العقلية لدى الأشخاص الذين يعانون من q11.2DS. 22ومع ذلك، يبدو أن العلاجات الدوائية (وغير الدوائية) القياسية لاضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه والقلق واضطرابات المزاج والفصام فعالة ومفيدة. ينبغي اتباع بروتوكولات العلاج المستخدمة في عموم السكان.[1]بالرغم من ذلك يُعتقد أن معظم المؤثرات العقلية آمنة عند الأشخاص الذين يعانون من q11.2DS22 ينبغي أن تعطى للأمراض المصاحبة الطبية (مثل اضطرابات القلب والأوعية الدموية)، ومن المحتمل زيادة خطر النوبات [2] واضطرابات الحركة.[1] تشوهات الغدد الصماء (على سبيل المثال. يجب تصحيح قصور جارات الدرق وقصور الغدة الدرقية) قبل البدء بالمؤثرات العقلية لأنها يمكن أن تحاكي الأعراض النفسية وتعقد العلاج المؤثرات العقلية.[2,3] تم تلخيص الأدلة والآراء الحالية حول علاج الاضطرابات النفسية لدى الأشخاص الذين يعانون من q11.2DS22 في الجدول 10.6.

الجدول 10.6 إدارة الاضطرابات النفسية لدى الأشخاص الذين يعانون من q11.2DS.422

اضطراب نفسي	العلاجات
اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه	▪ على الرغم من المخاوف التي أثيرت بشأن الخطر النظري للذهان مع المنشطات النفسية لدى الأشخاص الذين يعانون من q11.2DS22، يُنصح باستخدام بروتوكولات العلاج القياسية [2] ▪ تدعم دراستان فعالية الميثيلفينيديت لدى الأطفال الذين يعانون من q11.2DS.22[2] وكان العلاج جيد التحمل بشكل عام. يوصى بإجراء تقييم شامل للقلب والأوعية الدموية قبل وأثناء العلاج
الاكتئاب والقلق	▪ SSRIs:يبدو أن كلا من الاكتئاب والقلق يستجيبان بشكل إيجابي لمثبطات SSRI.[2,5] علاوة على ذلك العلاج حسب البروتوكولات القياسية ▪ تمت دراسة السادينوسيل-ميثيونين في تجربة معشاة ذات شواهد صغيرة ولم يتم الكشف عن أي فائدة كبيرة في أعراض الاكتئاب (أو اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه)[2]
اضطراب الوسواس القهري	▪ وجدت إحدى الدراسات التي أجريت على أربعة أشخاص يعانون من الوسواس القهري وq11.2DS22 متوسط معدل تحسن بنسبة 35% في درجة الأعراض بعد العلاج بالفلوكستين (30-60 ملجم / يوم). كان العلاج جيد التحمل [6]
الفِصام	▪ يوصى عمومًا ببروتوكولات العلاج القياسية. [3,7] قد يكون الأشخاص الذين يعانون من q11.2DS22 أكثر عرضة للنوبات وأعراض EPSE مع مضادات الذهان[4] .هناك خطر مرتفع بشكل كبير للسمنة في q11.2DS22 لذا يجب مراقبة الآثار الجانبية الأيضية عن كثب. مع تشوهات القلب لديهم خطر متزايد لإطالة فترة QTc [4] يوصى بمراقبة تخطيط القلب عن كثب. [4] يفضل مضادات الذهان ذات التأثير المنخفض على فترة QT [4] يوصى على نطاق واسع بجرعات البدء المنخفضة ومعايرة الجرعة البطيئة. [4] وقد وصفت تقارير الحالة النجاح استخدام أريبيبرازول وأولانزابين وريسبيريدون وكيتيابين. [5] ولكن تم إثبات مقاومة العلاج في العديد من الحالات. ▪ **الكلوزابين:** وجد أنه فعال في دراسة استرجاعية أجريت على 20 مريضًا يعانون من q11.2DS.22 [2] مقارنةً بالضوابط المتطابقة، كانت هناك حاجة إلى جرعات أقل (متوسط 250 ملغ/يوم لأولئك الذين يعانون من q11.2DS22 مقابل 450 ملغ/يوم مع الضوابط المتطابقة). ومع ذلك، فإن نصف مجموعة q11.2DS22 تعرضوا لتأثير سلبي واحد على الأقل من كلوزابين: النوبات في المقام الأول، ولكن أيضًا التهاب عضلة القلب وقلة العدلات. تدعم العديد من تقارير الحالة أيضًا فعالية كلوزابين بجرعات منخفضة (متوسط200ملغ/يوم) للأشخاص الذين يعانون من q11.2DS22، مع تسليط الضوء على خطر النوبات (المعممة أو الرمع العضلي) ونقص الصفيحات. [8] بشكل عام، يبدو أن كلوزابين له فعالية يمكن إثباتها في جرعات أقل من المعتاد، ولكن يبدو أن خطر حدوث أحداث سلبية خطيرة نادرة مرتفع.[2] ينبغي النظر في الأدوية المضادة للنوبات المساعدة. ▪ **النوبات مع مضادات الذهان الأخرى:** التحقق من انخفاض مستويات الكالسيوم والمغنيسيوم في جميع الحالات وضمان العلاج المناسب. النظر في الأدوية المساعدة للتشنج.[7] ▪ **عوامل أخرى:** الأدوية التي تعمل بشكل مباشر ضد زيادة الكاتيكولامينات قد تكون فعالة أيضًا. تم العثور على الميتروسين، الذي يستخدم كعلاج وحيد أو كعامل مساعد، ليكون فعالا في 22 من 29 مريضا تم تعيينهم في دراسة واحدة. [9] تم نشر تقارير حالة إيجابية إضافية. [10] هناك دراسة حالة واحدة حيث تم استخدام ميثيل دوبا بنجاح.[11]

References

.1McDonald-McGinn DM, et al. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers 2015; 1:15071.
.2Mosheva M, et al. Effectiveness and side effects of psychopharmacotherapy in individuals with 22q11.2 deletion syndrome with comorbid psychiatric disorders: a systematic review. Eur Child Adolesc Psychiatry 2020; 29:1035–1048.
.3Fung WL, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med 2015; 17:599–609.
.4Baker K, et al. Psychiatric illness. Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS) MaxAppeal 2017; http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome_Master_2017_(final_draft)_9-end_(1)2018.pdf.
.5Dori N, et al. The effectiveness and safety of antipsychotic and antidepressant medications in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. J Child Adolesc Psychopharmacol 2017; 27:83–90.
.6Gothelf D, et al. Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; 126b:99–105.
.7Bassett AS, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr 2011; 159:332–339.
.8de Boer J, et al. Adverse effects of antipsychotic medication in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A systematic review. Am J Med Genet A 2019; 179:2292–2306.
.9Faedda GL, et al. 4.19 Treatment of velo-cardio-facial syndrome-related psychosis with metyrosine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry :55 ;2016S169.
.10Engebretsen MH, et al. Metyrosine treatment in a woman with chromosome 22q11.2 deletion syndrome and psychosis: a case study. Int J Dev Disabil 2017:1–6.
.11O'Hanlon JF, et al. Replacement of antipsychotic and antiepileptic medication by L-alpha-methyldopa in a woman with velocardiofacial syndrome. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18:117–119.

اعتبارات عامة[1]

يعد وصف الأدوية ذات المؤثرات العقلية للأشخاص الذين يعانون من صعوبات التعلم(LD)مجالًا صعبًا ومثيرًا للجدل في ممارسة الطب النفسي.[2,3]هناك مخاوف من أن المؤثرات العقلية بجميع أنواعها (مضادات الذهان، ومضادات الاكتئاب، والبنزوديازيبينات (سواء العادية أو حسب الحاجة) ومضادات الصرع تؤثر على الحالة المزاجية. المثبتات) يتم وصفها بشكل مبالغ فيه مع ضعف المراجعة وتقييم فائدتها. يتميز مجال صعوبات التعلم بوجود قاعدة بحثية علاجية صغيرة خاصة به، مع اعتبارات أخلاقية وعملية معينة فيما يتعلق بكيفية تصنيف وعلاج الاضطرابات العاطفية والسلوكية. على الرغم من أن وصف الأفراد الذين يعانون من ضعف فكري خفيف أو حدي قد يتم من خلال خدمات الصحة العقلية السائدة، فإن تقييم وعلاج الاضطرابات السلوكية والعاطفية لدى الأشخاص الذين يعانون من أنماط أكثر وضوحًا (أو، كما في حالة التوحد، غير نمطية) من الضعف الإدراكي الكبير ينبغي إجراؤها في المقام الأول من قبل أطباء متخصصين، أو على الأقل بالتشاور معهم.

يشير مصطلح "التشخيص المزدوج" في هذا السياق إلى حدوث اضطراب نفسي محدد (مرض عقلي، اضطراب في الشخصية) وصعوبات التعلم. "التعتيم التشخيصي" هو إسناد المشاكل العاطفية أو السلوكية بشكل خاطئ إلى صعوبات التعلم نفسها بدلاً من كونها حالة مرضية مصاحبة. يعد صعوبات التعلم عامل خطر مهمًا لجميع الاضطرابات النفسية (بما في ذلك الخرف، خاصة بالنسبة للأفراد المصابين بمتلازمة داون). [4] حيثما يكون من الممكن تشخيص مرض عقلي باستخدام معايير تقليدية أو معدلة، يجب أن يكون العلاج الدوائي في المقام الأول، بشكل عام، أن تكون مماثلة لتلك الموجودة في عموم السكان. تشير معظم الإرشادات العلاجية بشكل متزايد إلى إمكانية تطبيقها المقصود على الأشخاص الذين يعانون من صعوبات التعلم في هذا الصدد.

قد يظهر المرض العقلي بطرق غير معتادة في صعوبات التعلم، على سبيل المثال، الاكتئاب كسلوك مؤذي للذات، والتفكير في الاضطهاد كشكوى من التعرض "للاضطهاد". على العكس من ذلك، قد تكون السلوكيات مثل الحديث الذاتي طبيعية لدى بعض الأفراد ولكن تم تحديدها عن طريق الخطأ على أنها اضطراب مثل الذهان. بشكل عام، يصبح التشخيص معقدًا بشكل متزايد مع زيادة شدة الإعاقة وضعف التواصل المرتبط بها. اضطراب طيف التوحد المصاحب له اعتبارات تقييم خاصة وهو في حد ذاته عامل خطر مهم للاضطراب النفسي، ولا سيما القلق والاكتئاب، واضطراب الطيف ثنائي القطب، والسلوك الوسواسي الشديد، واضطرابات الغضب، والنوبات الشبيهة بالذهان التي قد لا تستوفي المعايير لمرض انفصام الشخصية ولكنه مع ذلك يحتاج إلى علاج. تعد سمات التوحد شائعة بين المرضى الذين يستخدمون خدما .LD يمكن العثور على إرشادات حول علاج مشاكل الصحة العقلية في مرض التوحد في الفصل الخامس.

مجالات الممارسة الرئيسية

القدرة والموافقة: من غير المألوف أن يكون لدى المرضى في خدمات صعوبات التعلم (الذين يمثلون غالبًا مجموعة فرعية من أولئك الذين تم تحديدهم من ذوي الاحتياجات التعليمية الخاصة في مرحلة الطفولة) فهم كافٍ لعلاجهم حتى يتمكنوا من اتخاذ القرار الصحيح.

قرارات مبلغة. هناك حتما عبء متزايد على الطبيب لتحمل ثقل اتخاذ القرار. يمكن تحسين قدرة

المريض على اتخاذ القرار، اعتمادًا على شدة الإعاقة الذهنية، من خلال التواصل الشفهي والكتابي المناسب. تعد مشاركة مقدمي الرعاية في هذه العملية أمرًا ضروريًا بشكل عام.

المراضة الجسدية المشتركة، وخاصة الصرع: يتم تمثيل الصرع بشكل زائد في مجموعات LD، ويصبح أكثر انتشارًا مع زيادة شدته حيث يصاب ما يقرب من ثلث الأفراد المصابين باضطراب النوبات في مرحلة البلوغ المبكر. هناك حاجة إلى اعتبار خاص عند التفكير في استخدام الأدوية التي قد تخفض عتبة النوبات أو تتفاعل مع الأدوية المستخدمة لعلاج الصرع.

تقييم بيئات الرعاية: قد يكون الاضطراب السلوكي والعاطفي في بعض الأحيان انعكاسًا للمشاكل أو الإخفاقات في بيئة الرعاية. قد يكون لدى الموظفين المختلفين في دار الرعاية عتبات مختلفة للتسامح (أو يقدمون سمات مختلفة) لهذه الصعوبات مما قد يؤدي إلى تقارير متنوعة عن أهميتها وتأثيرها. إن السماح بفترة من التقييم المحتمل واستخدام أدوات التقييم البسيطة (مثل ABC البسيطة أو مخططات النوم) يمكن أن يكون مفيدًا جدًا للطبيب في إصدار الأحكام حول التوصية بالأدوية. إذا تم استخدام الدواء في دار الرعاية، فقد يحتاج الموظفون إلى تعليم خاص حول استخدامه والآثار الجانبية المتوقعة، وبالنسبة للأدوية "حسب الحاجة"، إلى إرشادات واضحة لاستخدامه. وهذا قد يجعل من الصعب بدء علاجات معينة في المجتمع.

الحساسية للتأثيرات الضارة: يُعتقد على نطاق واسع أن الأشخاص الذين يعانون من صعوبات التعلم حساسون بشكل خاص للآثار الجانبية للمؤثرات العقلية وأكثر عرضة لخطر الآثار طويلة المدى مثل متلازمة التمثيل الغذائي. ومع ذلك، لا نعرف سوى دراسة واحدة تدعم هذا الرأي. قامت دراسة أترابية تستخرج المعلومات من قاعدة بيانات كبيرة للرعاية الأولية في المملكة المتحدة بمقارنة حالات الإصابة بمضادات الذهان (EPSEs)لدى البالغين الذين يعانون من LD، مع البالغين الذين لا يعانون من .LD كان معدل الإصابة بـ EPSE أعلى بنسبة 30٪ لدى الأشخاص الذين يعانون من LD مقارنة بأولئك الذين لا يعانون من .LD[5] ومن الممارسات الجيدة البدء بجرعات أقل وزيادة أبطأ مما قد يكون معتادًا في ممارسة الطب النفسي العام. تشمل الآثار الجانبية الملحوظة تفاقم النوبات، والتخدير، والتفاعلات خارج الهرمية (بما في ذلك مع الريسبيريدون بجرعات عادية، خاصة عند الأفراد الذين يعانون بالفعل من مشاكل في الحركة)، ومشاكل في البلع (مع كلوزابين ومضادات الذهان الأخرى) وتدهور الوظيفة الإدراكية مع الأدوية المضادة للكولين (انظر قسم الوصف في حالة الخرف في الفصل 6).

التدخلات النفسية: في حالة عدم وجود مرض عقلي يمكن تحديده (بما في ذلك المظاهر غير النمطية) مع آثار علاجية واضحة، ينبغي اعتبار التدخلات النفسية مثل التحليل السلوكي الوظيفي بمثابة تدخل الخط الأول للجميع باستثناء المظاهر الأكثر خطورة أو المستعصية للاضطرابات السلوكية. في الدراسات التي كان من الممكن فيها استنتاج مدى خطورة الاستجابة العلاجية السلوكية الصعبة، ترتبط الاستجابة العلاجية بشكل عام بمشاكل أكثر خطورة في الأساس.

فئة الدواء	التطبيقات السريرية	ملحوظات
مضادات الذهان[6]	الاستخدام في حالات الذهان مع صعوبات التعلم له ما يبرره، يستخدم عبر نطاق واسع من الاضطرابات السلوكية، وقد يكون مفيدًا للعدوان والتهيج	الدواء الأكثر استخدامًا على نطاق واسع [8,9] ولكنه الأكثر إثارة للجدل للمشاكل السلوكية. [10,11] على الرغم من أن RCT[12] يلقي ظلالاً من الشك على فعاليتها لهذا المؤشر، إلا أن الدراسة لم تكن خالية من مشاكلها وهناك مجموعة كبيرة من الأدلة الأخرى التي تدعم استخدامها بما في ذلك عدد من التجارب المعشاة ذات الشواهد الصغيرة في الأطفال الذين يعانون من LD تظهر دراسات التوقف عن العلاج طويل الأمد بشكل شائع (ولكن ليس دائمًا) عودة ظهور السلوكيات الإشكالية، وتقترح NICE التفكير في الانسحاب البطيء لمضادات الذهان لدى جميع أولئك الذين لا يعانون من أعراض ذهانية. [13] يشجع برنامج STOMP في المملكة المتحدة على وصف مضادات الذهان. [14] كانت ناجحة، ولكن غالبًا ما يتم استبدال مضادات الذهان بمؤثرات عقلية أخرى[15]. قبل ظهور SGAs كان أفضل دليل على **هالوبيريدول** [16] في سياق التوحد وزوكلوبينثيكسول للاضطرابات السلوكية. [17] زوكلوبينثيكسول قد يقلل من العدوان والسلوك الصعب. من بين SGAs، أفضل دليل هو استخدام **الريسبيريدون** [19,20] بجرعة منخفضة (0.5-2 مجم) للعدوان وعدم استقرار الحالة المزاجية، خاصة مع مرض التوحد المصاحب ولكن أيضًا في الحالات غير التوحدية. **أريبيبرازول** لديه ترخيص إدارة الأغذية والعقاقير (FDA)للاضطرابات السلوكية لدى الشباب المصابين بالتوحد.[21,22] بعض الأدلة تدعم عقار **أولانزابين** [23] وتقارير حالة **كلوزابين** [24] في حالات العدوان الشديدة للغاية على الرغم من عدم استخدامها على نطاق واسع ومن غير المحتمل استخدامها خارج الإعدادات المتخصصة للغاية (المرضى الداخليين). في عام 2015، كشفت كوكرين عن [38] تقرير حالة ومراجعة للرسوم البيانية ولكنها لم تجد أي دليل معشاة ذات شواهد لاستخدام كلوزابين في الذهان في LD[25]. نتائج **الكيوتيابين** متواضعة في أحسن الأحوال.[26]
مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية	مفيد للقلق الشديد والوسواس في اضطراب طيف التوحد. الاستخدام هنا محظور ما لم يتم إجراء تشخيص إضافي لاضطراب القلق أو الوسواس القهري. يستخدم أيضًا كبديل أولي لمضادات الذهان في حالات العدوان والاندفاع	يشيع استخدامه مع مضادات الذهان على الرغم من محدودية قاعدة الأدلة للعلاج المركب. ومع ذلك، فإن فعاليتها في غياب اضطراب المزاج أو اضطراب طيف القلق غير واضحة، وكانت مراجعة كوكرين لعام 2013 متشائمة بشأن الأدلة على فعاليتها في اضطراب السلوك لدى الأطفال المصابين بالتوحد (الذين قد يكونون أكثر عرضة لخطر الآثار الضارة) على الرغم من أنها أكثر تشجيعًا قليلاً. في البالغين. بعض الأدلة الجيدة على فلوكسيتين في الوسواس القهري في LD/ التوحد على الرغم من أن معدل التسرب مرتفع.[28] بشكل عام، جودة التجارب سيئة وقد يتم تضخيم التأثيرات عند الاستخدام في الحالات الأقل خطورة.[29] يجب توخي الحذر بسبب خطر هطول الهوس الخفيف في هذه الفئة من السكان.[30] كما هو الحال مع مضادات الذهان، هناك مخاوف كبيرة بشأن الإفراط في وصف الدواء.[31] من المحتمل أن يكون **فينلافاكسين** غير فعال.[32]

(يستكمل)

فئة الدواء	التطبيقات السريرية	ملحوظات

الأدوية المضادة للتشنج [33]	العدوان وإيذاء النفس	بعض الدراسات غير المنضبطة تدعم **فالبروات الصوديوم**[34] في مجموعات LD على الرغم من أن الأدلة ليست قوية ونتائج الأبحاث متناقضة. ومع ذلك، يظل الفالبروات مدعومًا بشكل أفضل من الأدوية المضادة للنوبات فيما يتعلق بتقلب المزاج والعدوان، ويرجع ذلك جزئيًا إلى الدراسات الإيجابية في المجموعات التي لا تعاني من LD.[35] تشير الدراسات المحدودة **للاموترجين**، خاصة عند الأطفال، إلى عدم وجود أي تأثير، على الأقل في مرض التوحد وفي غياب عدم الاستقرار العاطفي.[26] البيانات الخاصة **بالكاربامازيبين** غير مقنعة أيضًا، لكنها لا تزال مستخدمة على نطاق واسع.[36]
الليثيوم[37]	مرخص لعلاج السلوك المضر بالنفس والعدوان	بعض الأدلة المعشاة ذات الشواهد[38] لضعف النمو ولكن لا توجد دراسات في هذه الفئة من السكان لسنوات عديدة[3] على الرغم من وجود واحدة من التجارب المعشاة ذات الشواهد الإيجابية الحديثة إلى حد ما للعدوان لدى المراهقين دون ضعف في النمو.[39] تشير التجربة إلى أنه يمكن أن يكون مفيدًا جدًا في الحالات الفردية حيث فشلت العلاجات الأخرى وربما لا يتم استخدامها بشكل كافٍ على الرغم من أن الآثار الجانبية يمكن أن تكون مشكلة. ربما يكون من الأفضل اعتباره عندما يكون هناك "مكون عاطفي" متلازمي فرعي أو غير محدد. تشير بعض السلطات إلى أنه، عند الفحص الدقيق، قد يحدث سلوك صعب في سياق اضطراب ثنائي القطب السريع للغاية في ركوب الدراجات لدى بعض الأفراد الذين يعانون من صعوبات تعلم شديدة وعميقة وأنه من السهل تفويت التشخيص. تشير بعض الأدلة المعشاة ذات الشواهد إلى أن الاستخدام على المدى القصير يمكن تحمله بشكل جيد (عند 6 ملغم/كغم).[40]
ميثيلفينيديت	فعال في اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه المرتبط بـ LD	أجرى NICE[13] تحليلًا تلويًا ووجد فائدة واضحة للميثيلفينيديت (والريسبيريدون والكلونيدين) في اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه في سياق LD الأرق شائع.
النالتريكسون[41]	تم استخدامه للسلوك الشديد المضر بالنفس[42]	الأدلة ليست قوية والنتائج غير متناسقة. قد يظل الاستخدام خيارًا في الحالات الشديدة والمستعصية. حالة واحدة من العلاج الناجح لهوس السرقة.[34] بشكل عام، انخفض الاستخدام السريري في الآونة الأخيرة.[44]

References

.1Deb S. The use of medications for the management of problem behaviours in adults who has intellectual [learning] disabilities 2012; http://

www.intellectualdisability.info/mental-health/the-use-of-drugs-for-the-treatment-of-behaviour-disorders-in-adults-who-havelearning-intellectual-disabilities.
.2Sheehan R, et al. Psychotropic prescribing in people with intellectual disability and challenging behaviour. BMJ 2017; 358:j3896.
.3Ji NY, et al. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. Curr Opin Psychiatry 2016; 29:103–125.
.4Cooper SA, et al. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. Br J Psychiatry 2007; .35–190:27
.5Sheehan R, et al. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study. BMJ Open 2017; 7:e017406.
.6Antochi R, et al. Psychopharmacological treatments in persons with dual diagnosis of psychiatric disorders and developmental disabilities. Postgrad Med J 2003; 79:139–146.
.7Lunsky Y, et al. Antipsychotic use with and without comorbid psychiatric diagnosis among adults with intellectual and developmental disabilities. Can J Psychiatry 2017; 63:361–369.
.8Deb S, et al. Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behaviour. J Intellect Disabil Res 2015; 59:11–25.
.9Sheehan R, et al. Mental illness, challenging behaviour, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. BMJ 2015; 351:h4326.
.10Deb S, et al. The effectiveness of antipsychotic medication in the management of behaviour problems in adults with intellectual disabilities. J Intellect Disabil Res 2007; 51:766–777.
.11Roy D, et al. Pharmacologic management of aggression in adults with intellectual disability. J Intellect Disabil Res 2013; 1:28–43.
.12Tyrer P, et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:57–63.
.13National Institute of Health and Care Excellence. Mental health problems in people with learning disabilities: prevention, assessment and management [NG54] 2016; https://www.nice.org.uk/Guidance/NG54.
.14Shankar R, et al. Stopping, rationalising or optimising antipsychotic drug treatment in people with intellectual disability and/or autism. Drug Ther Bull 2019; 57:10–13.
.15Deb S, et al. UK psychiatrists' experience of withdrawal of antipsychotics prescribed for challenging behaviours in adults with intellectual disabilities and/or autism. BJPsych Open 2020; 6:e112.
.16Malone RP, et al. The role of antipsychotics in the management of behavioural symptoms in children and adolescents with autism. Drugs .548–69:535 ;2009
.17Malt UF, et al. Effectiveness of zuclopenthixol compared with haloperidol in the treatment of behavioural disturbances in learning disabled patients. Br J Psychiatry 1995; 166:374–377.
.18Hassler F, et al. Treatment of aggressive behavior problems in boys with intellectual disabilities using zuclopenthixol. J Child Adolesc Psychopharmacol 2014; 24:579–581.
.19Nagaraj R, et al. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Child Neurol 2006; .455–21:450
.20Pandina GJ, et al. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Autism Dev Disord 2007; 37:367–373.
.21Owen R, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. Pediatrics 2009; .1540–124:1533
.22Marcus RN, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48:1110–1119.
.23Fido A, et al. Olanzapine in the treatment of behavioral problems associated with autism: an open-label trial in Kuwait. Med Princ Pract .418–17:415 ;2008
.24Zuddas A, et al. Clinical effects of clozapine on autistic disorder. Am J Psychiatry 1996; 153:738.
.25Ayub M, et al. Clozapine for psychotic disorders in adults with intellectual disabilities. Cochrane Database Syst Rev 2015:Cd010625.
.26Stigler KA, et al. Pharmacotherapy of irritability in pervasive developmental disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2008; .752–17:739
.27Williams K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev 2013; :8CD004677.
.28Reddihough DS, et al. Effect of fluoxetine on obsessive-compulsive behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. JAMA 2019; 322:1561–1569.
.29Myers SM. Citalopram not effective for repetitive behaviour in autistic spectrum disorders. Evid Based Ment Health 2010; 13:22.
.30Cook EH, Jr., et al. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31:739–745.
.31Oswald DP, et al. Medication use among children with autism spectrum disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17:348–355.
.32Carminati GG, et al. Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016; 65:85–95.

.33Deb S, et al. The effectiveness of mood stabilizers and antiepileptic medication for the management of behaviour problems in adults with intellectual disability: a systematic review. J Intellect Disabil Res 2008; 52:107–113.

.34Ruedrich S, et al. Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: a retrospective review. J Intellect Disabil Res 1999; 43(Pt 2):105–111.
.35Donovan SJ, et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. Am J Psychiatry 2000; 157:818–820.
.36Unwin GL, et al. Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinicians' consensus survey. Am J Ment Retard 2008; 113:19–31.
.37Pary RJ. Towards defining adequate lithium trials for individuals with mental retardation and mental illness. Am J Ment Retard 1991; .691–95:681
.38Craft M, et al. Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients: a double-blind trial. Br J Psychiatry 1987; .689–150:685
.39Malone RP, et al. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:649–654.
.40Yuan J, et al. Lithium treatment is safe in children with intellectual disability. Front Mol Neurosci 2018; 11:425.
.41Campbell M, et al. Naltrexone in autistic children: an acute open dose range tolerance trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989; .206–28:200
.42Barrett RP, et al. Effects of naloxone and naltrexone on self-injury: a double-blind, placebo-controlled analysis. Am J Ment Retard 1989; .651–93:644
.43Mouaffak F, et al. Kleptomania treated with naltrexone in a patient with intellectual disability. J Psychiatry Neurosci 2020; 45:71–72.
.44Sabus A, et al. Management of self-injurious behaviors in children with neurodevelopmental disorders: a pharmacotherapy overview. Pharmacotherapy 2019; 39:645–664.

داء هنتنغتون - العلاج الدوائي

داء هنتنغتون (HD) هو مرض وراثي ينجم عن تدهور بطيء تدريجي للخلايا العصبية في الجسم المخطط بمشاركة القشرة المخية كلما تقدم المرض.[1] في المجتمعات الغربية يبلغ معدل انتشار داء هنتنغتون 10.6–13.7 فرداً لكل 100,000 فرد.[1] البروتين الطافر لهنتنغتون يسبب خلل وظيفي في الخلايا العصبية وموتها من خلال عدة آليات، إلى أعراض حركية ومعرفية وعصبية نفسية. حالياً ليس هناك علاجات فعالة للمرض،[1-3] يستخدم العلاج لتخفيف الأعراض فقط، في محاولةً لتحسين نوعية الحياة.

المربع 10.3 المبادئ العامة لتدبير الأعراض الدوائية في داء هنتنغتون[4،5]

- تدبير الخياطين لتلبية احتياجات المريض الفردية (تُعطى المعالجة نموذجياً عندما تصبح الأعراض مزعجة أو متداخلة أو معيقة اجتماعياً).
- تحقيق التوازن بين الفوائد العلاجية واحتمال حدوث آثار عكسية.
- تحقق من الأدوية الحالية إذا كانت تؤدي إلى أعراض أو تفاقمها قبل البدء بعلاجات جديدة.
- إعطاء العلاج الأولوية لاستهداف الأعراض الأكثر إزعاجاً أولاً، مع الأخذ بعين الاعتبار الأعراض المرافقة.
- ابدأ بجرعة منخفضة وقم بالمعايرة وفقًا للتحمل والاستجابة (المرضى أكثر حساسية للآثار العكسية المعرفية والحركية نسبياً وبالتالي يكون من الصعب التمييز بينها وبين تقدم المرض).
- المتابعة المنتظمة مع المرضى لجمع التغيرات في العلاج (لأن الأعراض تتطور بتقدم المرض).

هناك عدد قليل من الدراسات الخاضعة للرقابة لتوجيه الممارسة في هذا المجال،[6] ببعض الإشراف يمكن استخلاصها من رأي الخبراء المنشور والتجارب السريرية. يمكن العثور على ملخص لاحقاً في الأدب المتاح. ويتم إرشاد القراء في التقارير المذكورة من أجل الحصول على تفاصيل الجرعات ومزيد من المعلومات حول قابلية التحمل. الأطباء الذين يعالجون مرضى داء هنتنغتون يشجعون نشر تقارير النتائج الإيجابية والسلبية لدعم قاعدة الأدب الأساسية.

الأعراض الحركية

تأخذ الاضطرابات الحركية مسار ثنائي الطور: مرحلة فرط الحركة الأولي مع الرقص البارز الذي يميل إلى الاستقرار مع مرور الوقت، ومرحلة لاحقة من قصور الحركة على شكل بطء حركة، خلل في التوتر واضطراب في التوازن والمشي.[1] مع الانتباه الهدف من معالجة الرقص ليس إلغاء الحركات بل تقليل شدتها لتبلغ مرحلة أفضل من قابلية التحمل.[4] خطوط العلاج متاحة لتوجيه التدبير.[7] تشمل علاجات الخط الأول تيترابينازين (مرخص) مضادات الذهان (غير مرخصة).[7،8] يفضل العلاج الأحادي لمنع زيادة خطر التأثيرات الوخيمة والتدابير المعقدة للأعراض غير الحركية.[7,8]

الجدول 10.7 الدليل و التجربة المتعلقة بالعلاج الدوائي للأعراض الحركية لداء هنتغتون

الأعراض	العلاج
الرقص	▪ **تيترابينازين:** على عكس مضادات الذهان، فإن فعالية تيترابينازين مؤكدة.[6,7,9] مع ذلك فإن الآثار العكسية تتضمن التهدئة، الاكتئاب والشلل الرعاشي وبالتالي ربما يحد من فائدته السريرية. في الممارسة السريرية، يفضل الكثيرون استخدام تيترابينازين في الخط الأول للمرضى بدون أعراض اكتئابية وسلوك انتحاري.[7] وهو بحاجة للالتزام بالجرعات اليومية المتعددة مثل(TDS). ديوتيترابينازين، مرخص في الولايات المتحدة للرقص في HD، لم تتم مقارنته بشكل مباشر مع تيترابينازين لكن ربما يقدم تحسين دوائي وعرض جانبي أقل.[9] ▪ **مضادات الذهان:** الخط الأول في المعالجة، بشكل أساسي في حال وجود اكتئاب، عدوانية، ذهان أو عند وجود استجابة سيئة للأدوية [7,8,10] على الرغم من نقص الحقائق في RCTs. بشكل شائع يتم استخدام SGAs مثل ريسبيريدون أو أولانزابين.[7] الآثار الجانبية المحتملة تشمل خلل الحركة، الشلل الرعاشي والمتلازمة الاستقلابية[4] تم استخدام FGAs بنجاح ولكنها أقل شعبية في الممارسة السريرية بسبب خطر EPSEs[10] وقد اقترحت قاعدة بيانات المراقبة Enroll–HD أن الريسبيريدون والأولانزابين فعالين مثل التيترابينازين[11] ولكن الأقل بيانات.[12] في الحالات الحادة للرقص يتم دمج مضادات الذهان والتيترابينازين معاً.[7] تيترابينازين والديوتيترابينازين كلاهما لهما القدرة على إطالة فترة QT، كما هو الحال مع معظم مضادات الذهان. ▪ **عوامل أخرى:** يوصى باستخدام الأمانتادين والريلوزول والنابيلون كبدائل عن تيترابينازين،[13] لكن قاعدة الأدلة للتأثيرات المفيدة في هذه العوامل مثيرة للجدل،[4] وتوصي بعض المراجع بعدم استخدام أمانتادين وريلوزول[7,8] أو لا تشير إلى كل[7] التجارب السريرية مع بدائلها (نابيكسيمول وكانابيديول) ولم تظهر أي اختلاف عن الدواء الوهمي.[14] يستخدم كلونازيبام في بعض الأحيان كعامل مساعد العلاج في وجود المظاهر المرضية؛ ذُكرت سلسلة حالات صغيرة فائدة مع جرعات عالية.[4,15] تم استخدام ليفيتيراسيتام بنجاح في دراستين صغيرتين مفتوحتين؛ أدى النعاس إلى تراجعه في إحدى الدراسات بنسبة 33% وكما تم الإبلاغ عن شلل رعاشي أيضاً.[15] لم يثبت بريدوبيدين فعاليته في RCTs حتى الآن؛ علاوة على ذلك مطلوب مزيد من التقييم.[16] تتضمن الدراسات السلبية الأخرى أيضاً دراسة استخدام اللاتريبيردين، إيثيل–EPA ومافوكلارينت.[15]
الصمل ناقص الحركة	▪ قد يوفر الليفودوبا راحة مؤقتة وجزئية للأعراض.[7] لاحظ إمكانية هذه الأدوية لزيادة الاضطرابات السلوكية.[8] قد يكون سبب الصلابة / تفاقمها عبر مضادات الذهان أو تيترابينازين؛ يجب الأخذ بعين الاعتبار تقليل الجرعة أو التوقف عنها المثال الأول، بعد موازنة أي فوائد مشتقة مقابل شدة الأعراض.[7] يوجد تقارير حالات إيجابية لشادّات الأمانتادين والدوبامين (على الرغم من أن المراجع لا توصي باستخدامها).[7]
الرمع العضلي	▪ وقد تم اقتراح استخدام فالبروات أو كلونازيبام بمفرده أو معاً.[7] ليفيتيراسيتام هو بديل علاجي.[7]
خلل التوتر العضلي	▪ قد تم اقتراح حقن سم البوتولينوم لخلل التوتر العضلي البؤري؛[7] وقد اقترح كلونازيبام أو باكلوفين لخلل التوتر العضلي غير البؤري.[4]

الأعراض النفسية والسلوكية

تحدث أعراض نفسية وسلوكية متنوعة وواسعة في داء هنتنغتون، تتضمن القلق، الاكتئاب، الانتحار، العزلة، إزالة التثبيط، النزق، اللامبالاة ونادراً الذهان. يمكن أن تظهر الاضطرابات النفسية والسلوكية قبل الحركية وبالتالي تقلل من جودة الحياة بشكل ملحوظ.17 بالمقارنة مع غير أعراض، في الطب النفسي

الجدول 10.8 الدليل والتجربة فيما يتعلق بالعلاج الدوائي للأعراض النفسية والسلوكية في داء هنتنغتون

الأعراض	العلاج
القلق	▪ تم الإعلان عن انتشاره بنسبة 16.7–24% خلال حياة المرء المصاب بهنتنغتون.[17] لا يوجد RCTs بالمرجع لهذا الخيار؛ على أي حال، أدى استخدام أولانزابين بجرعة 5ملغ/دل إلى تحسين أعراض القلق بصورة ملحوظة في دراسة صغيرة مفتوحة على طيار.[17] تم اقتراح SSRIs وSNRIs كخط أول في المعالجة.[4،7] بعض المراجع أوصت بالنظر في SGAs (كيتيابين،[7] أو ريسبيريدون أو أولانزابين) في القلق المرتبط باضطرابات الشخصية أو السلوكية [8] أو عند فشل معالجات أخرى.[7] مزيلات القلق مثل البنزوديازيبينات أو البوسبيرون قد تكون مفيدة أيضًا.[8]
الاكتئاب	▪ تم الإعلان عن انتشاره بنسبة 20–56% خلال حياة المرء المصاب بهنتنغتون.[17] العلاج المطلوب بشكل نموذجي: الاكتئاب يرتبط بانخفاض نوعية الحياة في HD ويزيد من خطر الانتحار.[17,18] لا يوجد RCTs بالمرجع لهذا الخيار.[19] ومع ذلك، يتفق معظم الخبراء على أن الاكتئاب في HD يستجيب بشكل جيد لمضادات الاكتئاب. SSRIs هي الخط الأول المفضل في العلاج.[4،7] ▪ **SSRI:** دُرست تجربتان خاضعتان للرقابة آثار فلوكستين وسيتالوبرام في الأشخاص غير المصابين بالاكتئاب من مرضى HD. على الرغم من استبعاد مرضى الاكتئاب، أظهر كلاهما تحسينات ملحوظة في أعراض الكآبة.[19] لاحظ أن التيترابينازين يتم استقلابه بواسطة CYP2D6؛ مثبطات هذا الانزيم (مثل فلوكستين، باروكستين) قد يزيد من مستوياته. ▪ **SNRIs:** كان الفينلافاكسين فعالاً في دراسة غير خاضعة للرقابة؛[19] ومع ذلك، تطور واحد من كل خمسة آثار جانبية، مثل الغثيان والتهيج.[17] ▪ **TCAs:** تم الإبلاغ عن تأثيرات حالات مفيدة[20] ولكن يجب تجنب أو الحد من استخدامها. قد تؤدي خصائص مضادات الكولين في TCAs إلى تفاقم فرط الحركة والإدراك.[20] قد يؤدي التسمم بالجرعة الزائدة خياراً غير مناسب (زيادة الرغبة بالانتحار في داء هنتنغتون[17]). ▪ **عوامل أخرى:** تم استخدام ميرتازابين بنجاح في تقرير حالة اكتئاب شديدة.[4] وكان واحدا من أكثر العلاجات وصفًا للاكتئاب في HD في دراسة حالة مسجلة.[17] أظهر الليثيوم تحسنا من الانتحار في سلسلة حالة صغيرة.[19] لكن التجربة محدودة وقابلية التحمل ربما تكون ضعيفة. تم استخدام MAOIs في دراسة حالات سابقة؛[20] إن الافتقار إلى التجربة الحديثة والتفاعلات الهامة مع التيترابينازين جعله أقل ملاءمة. وقد اقترح العلاج بالصدمات الكهربائية في الحالات الشديدة.[7،21،22]
الوسواس لا يقاوم السلوكيات و الوقاية	▪ ليس هناك RCTs.[23] الإجماع العالمي يدعم استخدام SSRIs في الخط الأول؛[7] ويدعم أيضا استخدام كلوميبرامين،[17] لكن ربما تكون قابلية التحمل ضعيفة. توثق دراسات حالة الاستخدام الناجح للفلوكستين، باروكستين وسيرترالين.[4] إحدى الدراسات التي أجريت على مريضين مصابين بالانطوائية والعدوانية فتم الإبلاغ تأثيرات مفيدة مع البوسبيرون.[17] للانطوائية الفكرية تم الاتفاق على دعم استخدام الأولانزابين أو الريسبيريدون (بشكل أساسي إذا كانت مرتبطة بالتهيج).[7]
التهيج أو الإثارة[24]	▪ تم الإبلاغ عن معدل انتشار يتراوح بين 38-73٪ في HD. التدبير الأولي غير دوائي (مثال، من خلال معالجة المحفزات المحتملة مثل الألم أو تعذر الجلوس واستخدام العلاج السلوكي والمقاربة النفسية). لم تتم الموافقة على علاج على وجه الخصوص، لكن أجمع الخبراء على دعم استخدام SSRIs كإعطاء أولوية الخط الأول للعوامل ومضادات الذهان كونها العلاج البديل الأحادي الأكثر تفضيلاً. المظاهر السريرية تؤثر على اختيار العلاج. على سبيل المثال، ربما يتم تفضيل SGAs (مثل أولانزابين، ريسبيريدون، كيتيابين) في حال وجود الرقص، التهيج الحاد، العدوانية أو الاندفاع. تستخدم البنزوديازبينات بشكل عام في العلاج المساعد. أوصت المراجع أيضاً باستخدام ميرتازابين أو ميانسيرين عند المرضى الغير مستجيبين على الجرعات القصوى من SSRIs، خاصة عند أولئك الذين لديهم اضطراب النوم المرضي. في الحالات التي لا تستجيب لمضادات الاكتئاب و/أو مضادات الذهان كما تم التوصية بمثبتات المزاج المساعدة.[7] ▪ **السلوكيات العدوانية:** تم استخدام مجموعة واسعة من المؤثرات النفسية مع الإعلان عن آثارها المفيدة (على سبيل المثال، مضادات الذهان، الليثيوم، فالبروات، بروبرانولول، ميدروكسي بروجسترون، SSRIs، بوسبيرون.[20، 25] أُستخدمت مضادات الذهان بشكل شائع. الأساس المبني عليه جداً محدود لتقديم توصية علاجية خاصة[25] لكن جرعة صغيرة من مضادات الذهان يمكن أن تؤخذ بعين الاعتبار.[4] العلاج بالصدمات الكهربائية مفيداً في تقارير حالات قليلة مقاومة للتحريض الحراري بالقياس إلى العلاج الدوائي.[21]

الجدول 10.8 (مواصلة)

الأعراض	العلاجات
اللامبالاة	▪ شائع في HD ويزداد سوءاً مع تقدم المرض.[17] بعض الأدوية المهدئة (مثل مضادات الذهان، البنزوديازيبينات، التيترابينازين) قد تساهم، وبالتالي يجب تخفيض الجرعة أو سحبها التدريجي يؤخذ بعين الاعتبار.[7] دُرس البوسبيرون مؤخراً في أحد المراكز RCT ووُجد أنها غير فعالة.[26] عوامل أخرى، بما في ذلك ميثيل فينيديت، أتوموكسيتين، لقد تمت تجربة مودافينيل وأمانتادين وبروموكريبتين دون نجاح يذكر.[17]
الذهان	▪ أحد المظاهر النفسية الأقل انتشاراً في HD. ربما بسبب استخدام مضادات الدوبامين للأعراض الحركية.[17] لا يوجد دليل لهذا الخيار في RCT؛ المعالجة تجريبية. لاحظ أن الأدوية المضادة للذهان ربما تؤدي إلى تفاقم أي اضطراب حركي أساسي. ▪ **SGAs:** الأكثر استخداماً بشكل متكرر الأولانزابين والريسبيريدون؛[17] تقارير الحالات تدعم الريسبيريدون، الكيوتيابين، الأريبيرازول وأميسولبرايد.[20] ربما يعتبر الكلوزابين في الحالات العنيدة[5,20] أو الأشكال اللاحركية من HD مع أعراض الشلل الرعاشي الضعيفة.[7] ▪ **FGAs:** تُستخدم بشكل أقل تكراراً بسبب خطر التوتر العضلي والشلل الرعاشي؛ على أي حال، قد يُستخدم هالوبريدول عندما يكون الرقص للمريض معضل.[20]

الجدول 10.9 ملخص للعلاجات المتاحة للحالة العقلية والتغيرات السلوكية في مرض هنتنغتون[5,7,17]

الأعراض	العلاجات الدوائية الأكثر شيوعاً	البدائل
القلق	SSRIs، ميرتازابين، بريجابالين، فينلافاكسين	أولانزابين، ريسبيريدون، كيتيابين، البنزوديازيبينات، بروبرانولول، بوسبيرون
الاكتئاب أو الانتحار	SSRIs، ميرتازابين، فينلافاكسين	TCAs؛ العلاج بالصدمات الكهربائية في الحالات المقاومة.
سلوك الوسواس القهري	SSRIs	كلوميبرامين
التهيج أو الإثارة	SSRIs, SGAs)أولانزابين، ريسبيريدون، سولبيريد)، تيابريد، البنزوديازيبينات	الأدوية المضادة للاختلاج (لاموتريجين،كاربامازبين،فالبروات)،TCAs؛ بوسبيرون، بروبرانولول، النظر في تجربة مسكن.
اللامبالاة	لا يوجد	لا يوجد
الذهان	أولانزابين، ريسبيريدون، هالوبيريدول، سولبيريد، تيابريد، الأدوية المضادة للذهان للحقن	كلوزابين، كيتيابين

ربما تكون الأعراض هي الأكثر قابلية للعلاج الدوائي.[5] بشكل عام اختيار الأطباء النفسيين للعلاج يجب أن يكون حسب الحالات الأخرى،[4] رغم أن المرضى حساسين بشكل نسبي للتأثيرات الجانبية.[4] التأثيرات العقلية الأكثر شيوعاً تم تلخيصها في الجدول 10.8 (تستند على أدلة منخفضة الجودة على الأغلب).[17]

الأعراض العقلية

قد تظهر الاضطرابات العقلية قبل ظهور الاضطرابات الحركية بسنوات عديدة؛[1] تفاقم التدهور المعرفي يكون تدريجي والعته محتوم في المراحل المتأخرة. على الرغم من مجموعة واسعة من العوامل قد دُرست، لا يوجد أي علاجات مؤكدة وفائدة أغلبها تبقى مبهمة.[28] هناك دليل ناقص لدعم استخدام مثبطات أستيل كولين استيراز[29] ولا دليل لدعم أي أدوية أخرى لعلاج العته في HD.[30]

References

1. McColgan P, et al. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; **25**:24–34.
2. Mestre T, et al. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **2009**:Cd006455.
3. Tabrizi SJ, et al. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol* 2020; **16**:529–546.
4. Killoran A, et al. Current therapeutic options for Huntington's disease: good clinical practice versus evidence-based approaches? *Mov Disord* 2014; **29**:1404–1413.
5. Anderson KE, et al. Clinical management of neuropsychiatric symptoms of Huntington disease: expert-based consensus guidelines on agitation, anxiety, apathy, psychosis and sleep disorders. *J Huntington's Dis* 2018; **7**:355–366.
6. Mestre T, et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006456.
7. Bachoud-Levi AC, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease. *Front Neurol* 2019; **10**:710.
8. Desamericq G, et al. Guidelines for clinical pharmacological practices in Huntington's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016; **172**:423–432.
9. Dash D, et al. Therapeutic update on Huntington's disease: symptomatic treatments and emerging disease-modifying therapies. *Neurotherapeutics* 2020:[Epub ahead of print].
10. Unti E, et al. Antipsychotic drugs in Huntington's disease. *Expert Rev Neurother* 2017; **17**:227–237.
11. Schultz JL, et al. Comparing risperidone and olanzapine to tetrabenazine for the management of chorea in Huntington disease: an analysis from the Enroll-HD database. *Mov Disord Clin Pract* 2019; **6**:132–138.
12. Harris KL, et al. Antidopaminergic treatment is associated with reduced chorea and irritability but impaired cognition in Huntington's disease (Enroll-HD). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**:622–630.
13. Armstrong MJ, et al. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; **79**:597–603.
14. Dickey AS, et al. Therapy development in Huntington disease: from current strategies to emerging opportunities. *Am J Med Genet A* 2018; **176**:842–861.
15. Coppen EM, et al. Current pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington's disease. *Drugs* 2017; **77**:29–46.
16. Jabło ska M, et al. Pridopidine in the treatment of Huntington's disease. *Rev Neurosci* 2020; **31**:441–451.
17. Eddy CM, et al. Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease. *Lancet Psychiatry* 2016; **3**:1079–1086.
18. Kachian ZR, et al. Suicidal ideation and behavior in Huntington's disease: systematic review and recommendations. *J Affect Disord* 2019; **250**:319–329.
19. Moulton CD, et al. Systematic review of pharmacological treatments for depressive symptoms in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014; **29**:1556–1561.
20. van Duijn E. Medical treatment of behavioral manifestations of Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2017; **144**:129–139.
21. Mowafi W, et al. Electroconvulsive therapy for severe depression, psychosis and chorea in a patient with Huntington's disease: case report and review of the literature. *BJPsych Bulletin* 2020:[Epub ahead of print].
22. Adrissi J, et al. Electroconvulsive Therapy (ECT) for refractory psychiatric symptoms in Huntington's disease: a case series and review of the literature. *J Huntington's Dis* 2019; **8**:291–300.
23. Oosterloo M, et al. Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in Huntington's disease. *J Huntington's Dis* 2019; **8**:1–7.
24. Karagas NE, et al. Irritability in Huntington's disease. *J Huntington's Dis* 2020; **9**:107–113.
25. Fisher CA, et al. Aggression in Huntington's disease: a systematic review of rates of aggression and treatment methods. *J Huntington's Dis* 2014; **3**:319–332.
26. Petersen A, et al. The psychopharmacology of Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2019; **165**:179–189.
27. Ross CA, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014; **10**:204–216.
28. van der Vaart T, et al. Treatment of cognitive deficits in genetic disorders: a systematic review of clinical trials of diet and drug treatments. *JAMA Neurology* 2015; **72**:1052–1060.
29. Li Y, et al. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd009444.
30. O'Brien JT, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol* 2017; **31**:147–168.

قراءة متعمقة

Bachoud-Levi AC, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease. *Frontiers in Neurology* 2019; **10**:710.

التصلب المتعدد

يعد التصلب المتعدد (MS) سببًا شائعًا للإعاقة العصبية التي تؤثر تقريبًا 85000 شخص في المملكة المتحدة مع بداية عادة ما بين 20 و50 سنة من العمر. يعاني الأفراد المصابون بمرض التصلب العصبي المتعدد من مجموعة متنوعة من الأمراض النفسية والعصبية اضطرابات مثل الاكتئاب، القلق والضحك المرضي والبكاء التأثير البصلي الكاذب (PBA)، الهوس والنشوة، الذهان/الاضطراب ثنائي القطب، التعب واضطراب الإدراك.

تنتج الاضطرابات النفسية من التأثير النفسي بسبب تشخيص التصلب المتعدد إنذاره، النقص الملحوظ في الدعم الاجتماعي أو أساليب المواجهة غير المفيدة،[1] زيادة التوتر،[2] الآثار الجانبية للعلاجات المستخدمة في MS،[3,4] أو ضرر على السبل العصبية.[3]

الاكتئاب

في الأشخاص المصابين بمرض التصلب العصبي المتعدد، يكون الاكتئاب شائعًا بمعدل انتشار يتراوح بين 14-31%[5,6] وعلى مدى الحياة انتشار يصل إلى 50٪.[7,8] معدلات الانتحار أعلى بمقدار 2-7.5 مرة من عامة السكان.[9] غالباً يرتبط الاكتئاب بالتعب والألم، رغم أن العلاقة المباشرة غير واضحة. يمكن أن يؤدي تداخل أعراض الاكتئاب، PBA، التصلب المتعدد إلى صعوبة التشخيص وبالتالي التعاون بين أطباء العصبية والنفسية ضروري لضمان المعالجة المثلى لمرضى التصلب المتعدد. ربما يكون الاكتئاب في التصلب المتعدد ناجم عن تغيرات بنيوية في الدماغ، وعلى هذا النحو، قد يختلف بشكل أساسي عن الاكتئاب الغير مرتبط بالتصلب المتعدد.[10]

إن دور بيتا انترفيرون في مسببات التصلب المتعدد غير واضح، لكن الآن يُعتقد أن الاكتئاب لا يحدث بشكل متكرر عند مرضى التصلب المتعدد المعالجين بالبيتا انترفيرون.[11-13] يجب أن تتضمن الرقابة النموذجية لبدء البيتا انترفيرون تقييم الاكتئاب، بالنسبة لأولئك الذين لديهم تاريخ سابق من مرض الاكتئاب، العلاج الوقائي مع مضاد للاكتئاب.[3] وينطبق الشيء نفسه على تلك العلاجات البيولوجية المُعدلة للأمراض المرتبطة بالاكتئاب (داكليزوماب، ألمتوزوماب، ناتاليزوماب، إلخ).[4]

توصيات للعلاج

الاكتئاب في التصلب المتعدد

المرحلة	التدخل
1	مسح الاكتئاب باستخدام PHQ-9 HADS/BDI14/CES-D.15 استبعاد وعلاج أي أسباب عضوية. انظر في الآثار علاجية المنشأ كسبب محتمل للاكتئاب. تأكد ليس هناك سوابق للهوس أو اضطراب ثنائي القطب. ينبغي للناس الذين يعانون من اكتئاب متوسط الشدة العلاج السلوكي[16] أو الجهد الشخصي.[17]
2	يجب أن تكون SSRIs الخط الأول للعلاج 3,15,18,19 بسبب آثارها الجانبية الحميدة نسبياً، كان سيرترالين فعالاً مثل CBT في تجربة واحدة،[20] لكن وُجد أن الباروكستين ليس أكثر فعالية من البلاسيبو في دراسة أخرى.[21] كان الفلوكستين فعالاً في حالات الاكتئاب المرتبطة ب MS في سلسلة حالة صغيرة.[22] بسبب انخفاض قابلية تحمل الآثار الجانبية في هذه المجموعة من المرضى يجب معايرة الأدوية من نصف جرعة ابتدائية. يتم وصف جرعة منخفضة من TCAs للعديد من مرضى التصلب المتعدد لأجل ألم/اضطرابات المثانة وكذلك SSRIs يجب أن تستخدم بحذر ويجب مراقبة المرضى الذين يعانون من متلازمة السيروتونين. لأجل هؤلاء ينبغي النظر في الألم المرضي المصاحب للعلاج يجب أن يُعطى SNRI مثل دولوكستين[23] فينلافاكسين[24]. في RCT أظهرت أن الديسبيرامين كان أكثر فعالية من البلاسيبو، لكن الأدوية ثلاثية الحلقة بشكل عام تكون ضعيفة التحمل.[25] في عام 2011، لم يكون موقع كوكرين مقتنعاً بالدراسات المذكورة هنا،[26] لكن هناك سبب لا يكاد يُذكر لافتراض أن مضادات الاكتئاب أقل فعالية في علاج الاكتئاب المرتبط بالأمراض الجسدية.[27] العلاج السلوكي المعرفي (CBT) هو التدخل النفسي الأكثر ملاءمة وأفضل فعالية بالمقارنة مع العلاج الداعم أو العلاج المعتاد، وينبغي أن ُستخدم بالتزامن مع الدواء للذين يعانون من اكتئاب معتدل الشدة.[20,28,29] قد يساعد التدريب الذهني أيضًا.[30] الأحماض الدهنية أوميغا3 هي غير فعالة.[31]

(يتبع)

(مواصلة)

المرحلة	التدخل
3	إذا لم يكن هناك تحمل أو استجابة على SSRIs، هناك تفيد بأن موكلوميبيد فعال وجيد التحمل.[32,33] لا توجد تجارب منشورة على الفينلافاكسين والدولوكستين والميرتازابين ولكن هذه التجارب الموجودة تُستخدم على نطاق واسع. قد يؤدي ميرتازابين إلى تفاقم التعب، على الأقل في البداية.
4	يمكن اعتبار العلاج بالصدمات الكهربائية للأشخاص الذين لديهم ميول انتحارية أو يعانون من اكتئاب شديد ومعرضين لخطر كبير، ولكنه كذلك قد يؤدي إلى تفاقم أعراض مرض التصلب المتعدد، على الرغم من أن بعض الدراسات تشير إلى أنه لا يوجد أعراض حدوث اضطرابات عصبية.[34]
5	علاجات أخرى قد أظهرت بعض التأثير في الاكتئاب في مرض التصلب المتعدد هي الزنك،[35] فيتامين A[36] الإنزيم المساعدQ10.[37]هناك تجربة صغيرة تدعم التأثيرات المضادة للاكتئاب للفامبريدين.[38]

القلق

يؤثر القلق على العديد من مرضى التصلب المتعدد، حيث تصل نسبة انتشاره إلى 50%39 ومعدل الإصابة مدى الحياة 35_37%.[40] بالنظر إلى المعدلات المرتفعة مقارنة بالمعدل العام للسكان عُمم اضطراب القلق، اضطراب الهلع، واضطراب الوسواس القهري[40] والقلق الاجتماعي. اتضح أن القلق مرتبط بقلة الدعم، زيادة الألم التعب، اضطراب النوم، الاكتئاب، الاستعمال الخاطئ للكحول والأفكار الانتحارية. الشك في تشخيص التصلب المتعدد يعد سبب رئيسي للقلق.[41] ليس هناك تجارب منشورة لعلاج القلق في مرض التصلب المتعدد، لكن يمكن أن تُستخدم SSRIs في الحالات الغير مستجيبة، ربما يكون الفينلافاكسين خياراً (استناداً إلى الممارسة السريرية في مرضى غير التصلب المتعدد).

ربما يمكن استخدام البنزوديازبينات للقلق الحاد والشديد ولكن فقط لأربع أسابيع كحد أقصى ولا ينبغي وصفة على المدى الطويل. يجب النظر في البوسبيرون وحاصرات بيتا على الرغم من عدم وجود إثبات لفعاليتها في التصلب المتعدد. مرخص البريجابالين أيضاً لعلاج القلق وربما يكون مفيداً في هذه المجموعة من السكان حيث يكون تخفيف الألم مطلوباً.[42,43] قد يستجيب الأشخاص المصابون بالتصلب المتعدد إلى العلاج السلوكي المعرفي أيضاً. بشكل عام، يتم العلاج كما هو الحال مع اضطرابات القلق غير المرتبطة بمرض التصلب المتعدد (انظر قسم القلق، الفصل 3).

التأثير البصلي الكاذب (PBA)

ما يصل إلى 10% من الأفراد المصابين بمرض التصلب المتعدد يعانون من الضحك أو البكاء المرضي (PLC) أو تناقض آخر في التأثير. وهو أكثر شيوعا في المراحل المتقدمة من المرض ويرتبط بالتدهور الادراكي.[40] كان هناك عدد قليل من التجارب المفتوحة اقترحت استخدام جرعات صغيرة من TCAs، على سبيل المثال، أميتريبتيلين أو SSRIs، على سبيل المثال، فلوكستين[44,45] في التصلب المتعدد. تم التدقيق في سيتالوبرام،[46] نورتريبتيلين[47] أو سيرترالين[48] عند الأشخاص الذين يعانون من PLC بعد السكتة الدماغية، وأظهروا فعالية معقولة وسريعة. قد يكون حمض الفالبرويك فعالاً.[49] مزيج الديكستروميثرفان مع جرعة منخفضة من الكينيدين (DMq) فعالاً.[50] قد يظهر ديكستروميتورفان بالإضافة إلى فلوكستين تأثيرات مشابهة.[51] في هذه المركبات، يتم استخدام ديكستروميثورفان (مسكن للألم والسعال الكابت) هو العنصر النشط والكينيدين/فلوكستين هو المثبط الاستقلابي. ال DMqحاصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء(FDA) باسم Nuedexta وقد حصل مرة واحدة على الموافقة في الاتحاد الأوروبي ولكن لم يتم تسويقه هناك.

اضطراب ثنائي القطب

يمكن أن تصل نسبة الإصابة باضطراب ثنائي القطب إلى 13% بين مرضى التصلب المتعدد مقارنة بنسبة 1-6% في عموم السكان. يمكن أن يحدث الهوس عن طريق أدوية مثل الستيروئيدات أو باكلوفين.[52]

تشير الأدلة المتناقلة إلى أن المرضى الذين يعانون من الهوس/الاضطراب ثنائي القطب يجب أن يعالج بمثبتات المزاج مثل فالبروات الصوديوم لأنها أفضل تحملاً من الليثيوم.[53]

يمكن أن يسبب الليثيوم إدرار البول، وبالتالي يؤدي إلى زيادة صعوبة تحمله عند الأشخاص الذين يعانون من اضطراب المثانة. يمكن علاج الهوس المصحوب بالذهان بمضادات الذهان منخفضة الجرعة مثل ريسبيريدون وأولانزابين[2] وزيبراسيدون.[54] المرضى الذين يحتاجون المعالجة النفسية بسبب الهوس والذهان الناتج عن الستيروئيدات معروفين بالاستجابة الجيدة للأولانزابين،[55] وعلاوة على ذلك تشير تقارير الحالات أن الريسبيريدون مفيد أيضاً. لايوجد هناك تجارب في هذا المجال.

الذهان

يحدث الذهان بنسبة 1.1% لدى مرضى التصلب المتعدد بالمقارنة مع اضطرابات نفسية أخرى هي غير شائعة بشكل نسبي.[54] في حالات قليلة جداً، يكون الذهان الشكوى الأساسية في التصلب المتعدد.[56] هناك تجارب قليلة منشورة، لكن تم التوصية بريسبيريدون أو كلوزابين بسبب انخفاض خطر الأعراض خارج الهرمية.[52] على هذا الأساس أولانزابين وأريبيبرازول وكيتيابين، قد يكون من الممكن أيضًا، ومن الناحية النظرية على الأقل، خيارات محتملة، تم استخدام العلاج بالصدمات الكهربائية في الحالات المقاومة للحرارة.[57]

ربما يكون الذهان العرض النادر لنكس التصلب المتعدد وفي هذه الحالة الستيروئيد ربما يكون مفيد لكن يجب أن يعطى تحت إشراف دقيق. انتبه لمخاطرة صغيرة بسبب ارتكاس ذهاني لدى المرضى المتلقين تركيبات تحتوي THC.[58,59]

التدهور المعرفي

يحدث التدهور المعرفي عند الأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد على الأقل بنسبة 40_65%. بعض الأدوية تُوصف بشكل شائع ويمكن أن تؤدي إلى تدهور الإدراك، على سبيل المثال، تيزانيدين، وديازيبام، جابابنتين.[60] على الرغم من عدم وجود تجارب منشورة، إلا أن هناك أدلة من دراسات الحالة السريرية تشير إلى أن علاج صعوبات النوم والاكتئاب والتعب يمكن أن يعزز الوظيفة المعرفية.[60]

كان هناك تجربتان صغيرتان باستخدام دونيبيزيل على الأشخاص الذين يعانون من إدراك معرفي خفيف إلى متوسط تظهر فعالية متوسطة.[61,62] دراسة أكبر لم تجد أي فعالية.[63] وبالمثل، فإن البيانات الداعمة لاستخدام الميمانتين ضعيفة.[64] إجمالاً لم يثبت أي علاج فعال جدير بالاهتمام،[65] وقدم الوكلاء وعد أكبر بتلطيف عوامل المرض.[66]

التعب

يعد التعب عرض شائع في التصلب المتعدد ويعاني ما فوق 80% من الأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد منه.[67] المسببات المرضية للتعب غير واضحة ولكن هناك اقتراحات بأنه خلل في الشبكات العصبية،[68]

الاكتئاب أو ردود الفعل النفسية،[52] اضطرابات النوم، الالتهاب[69] أو قد يلعب الدواء دورًا في تطوره. الاستراتيجيات الدوائية وغير الدوائية[67] يجب أن تستخدم في استراتيجية العلاج.

تتضمن الاستراتيجيات غير الدوائية مراجعة التاريخ بحثًا عن أي عوامل مساهمة محتملة، وتقييم وعلاج الاكتئاب الكامن إذا كان موجودا، الأدوية، أنشطة السرعة والتمارين المناسبة. تشير إحدى التجارب إلى أن العلاج السلوكي المعرفي يقلل من مصادر التعب.[70]

تشمل الاستراتيجيات الدوائية استخدام أمانتادين [71] أو مودافينيل. تشير المراجع الدقيقة ألا ينبغي استخدام أي دواء بشكل روتيني لكن الأمانتادين قد تمتلك فائدة صغيرة وينبغي تقديمها.[72] مراجعة كوكرين للأمانتادين على الأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد اقترحت أن جودة ونتائج تجارب الأمانتادين هي غير متناسقة وبالتالي تبقى فعاليته غير واضحة.[71] في تحاليل سابقة لـ 11 تجربة معشاة ذات شواهد وُجدت بيانات داعمة لـ أمانتادين[73] وأكد التحليل اللاحق في (2020) جودته وأهميته.[74]

المودافينيل يمتلك نتائج مختلطة في التجارب السريرية، لكن التحاليل السابقة ل خمسة من RCTs فائدة واضحة. على الرغم من الشكوك حول فعاليته، يستخدم المودافينيل على نطاق واسع في التصلب المتعدد.[76]

تشمل العوامل الدوائية الأخرى الموصى باستخدامها في علاج تعب التصلب المتعدد البيمولين، الأسبرين والجينسنغ. دراسة كروس مزدوجة التعمية لمقارنة الأسبرين مع البلاسيبو فضلت الأسبرين ولكن هناك حاجة لمزيد من الدراسات.[77] RCT بشأن البيمولين أظهرت مضاعفة معدل تخفيف الأعراض مقارنة مع البلاسيبو.[78] البيانات المتعلقة بالجنيسنغ هي مختلطة.[79,80]

References

1. Ron MA. Do neurologists provide adequate care for depression in patients with multiple sclerosis? *Nat Clin Pract Neurol* 2006; **2**:534–535.
2. Patten SB, et al. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler* 2000; **6**:115–120.
3. Servis ME. Psychiatric comorbidity in Parkinson's disease, multiple sclerosis, and seizure disorder. *Continuum* 2006; **12**:72–86.
4. Carta MG, et al. Pharmacological management of depression in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2018; **19**:1533–1540.
5. Gottberg K, et al. A population-based study of depressive symptoms in multiple sclerosis in Stockholm county: association with functioning and sense of coherence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**:60–65.
6. Boeschoten RE, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; **372**:331–341.
7. Patten SB, et al. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry (Abingdon, England)* 2017:1–10.
8. Kalb R, et al. Depression and suicidality in multiple sclerosis: red flags, management strategies, and ethical considerations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; **19**:77.
9. Sadovnick AD, et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; **41**:1193–1196.
10. Corallo F, et al. A complex relation between depression and multiple sclerosis: a descriptive review. *Neurol Sci* 2019; **40**:1551–1558.
11. Zephir H, et al. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy. *Mult Scler* 2003; **9**:284–288.
12. Patten SB, et al. Anti-depressant use in association with interferon and glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; **14**:406–411.
13. Schippling S, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational beyond trial. *J Neurol* 2016; **263**:1418–1426.
14. Moran PJ, et al. The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *J Behav Med* 2005; **28**:35–41.
15. Pandya R, et al. Predictive value of the CES-D in detecting depression among candidates for disease-modifying multiple sclerosis treatment. *Psychosomatics* 2005; **46**:131–134.
16. Minden SL, et al. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; **82**:174–181.
17. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76** Suppl 1:i48-i52.
18. Silveira C, et al. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investig* 2019; **16**:877–888.
19. Patten SB. Current perspectives on co-morbid depression and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2020; **20**:867–874.
20. Mohr DC, et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001; **69**:942–949.

21. Ehde DM, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; **30**:40–48.
22. Flax JW, et al. Effect of fluoxetine on patients with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1991; **148**:1603.
23. Vollmer TL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain* 2014; **14**:732–744.
24. Hilty DM, et al. Psychopharmacology for neurologists: principles, algorithms, and other resources. *Continuum* 2006; **12**:33–46.
25. Barak Y, et al. Treatment of depression in patients with multiple sclerosis. *Neurologist* 1998; **4**:99–104.
26. Koch MW, et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **2**:CD007295.
27. Taylor D, et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and metaanalyses of safety and efficacy. *Br J Psychiatry* 2011; **198**:179–188.
28. Siegert RJ, et al. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**:469–475.
29. Larcombe NA, et al. An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 1984; **145**:366–371.
30. Grossman P, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology* 2010; **75**:1141–1149.
31. Shinto L, et al. Omega-3 fatty acids for depression in multiple sclerosis: a randomized pilot study. *PLoS One* 2016; **11**:e0147195.
32. Schiffer RB, et al. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990; **147**:1493–1497.
33. Barak Y, et al. Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an open-label safety trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; **11**:271–273.
34. Rasmussen KG, et al. Electroconvulsive therapy in patients with multiple sclerosis. *JECT* 2007; **23**:179–180.
35. Salari S, et al. Zinc sulphate: A reasonable choice for depression management in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pharmacol Rep* 2015; **67**:606–609.
36. Bitarafan S, et al. Effect of vitamin A supplementation on fatigue and depression in multiple sclerosis patients: a double blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; **15**:13–19.
37. Sanoobar M, et al. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci* 2016; **19**:138–143.
38. Broicher SD, et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *J Neurol* 2018; **265**:1016–1025.
39. Jones KH, et al. A large-scale study of anxiety and depression in people with multiple sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS One* 2012; **7**:e41910.
40. Korostil M, et al. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007; **13**:67–72.
41. Butler E, et al. 'It's the unknown' – understanding anxiety: from the perspective of people with multiple sclerosis. *Psychol Health* 2019; **34**:368–383.
42. Solaro C, et al. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 2009; **256**:1773–1774.
43. Bittner S, et al. Pregabalin and gabapentin in multiple sclerosis: clinical experiences and therapeutic implications. *Nervenarzt* 2011; **82**:1273–1280.
44. Feinstein A, et al. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; **5**:323–326.
45. Feinstein A, et al. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; **54**:1116–1121.
46. Andersen G, et al. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet* 1993; **342**:837–839.
47. Robinson RG, et al. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *Am J Psychiatry* 1993; **150**:286–293.
48. Burns A, et al. Sertraline in stroke-associated lability of mood. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; **14**:681–685.
49. Johnson B, et al. Crying and suicidal, but not depressed. Pseudobulbar affect in multiple sclerosis successfully treated with valproic acid: case report and literature review. *Palliative & Supportive Care* 2015; **13**:1797–1801.
50. Pioro EP, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol* 2010; **68**:693–702.
51. McGrane I, et al. Treatment of pseudobulbar affect with fluoxetine and dextromethorphan in a woman with multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2017:1035–1036.
52. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Adv Psychiatr Treat* 2006; **12**:214–220.
53. Stip E, et al. Valproate in the treatment of mood disorder due to multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 1995; **40**:219–220.
54. Davids E, et al. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28**:743–744.
55. Budur K, et al. Olanzapine for corticosteroid-induced mood disorders. *Psychosomatics* 2003; **44**:353.
56. Camara-Lemarroy CR, et al. The varieties of psychosis in multiple sclerosis: A systematic review of cases. *Mult Scler Relat Disord* 2017; **12**:9–14.
57. Narita Z, et al. Possible effects of electroconvulsive therapy on refractory psychosis in primary progressive multiple sclerosis: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep* 2018; **38**:92–94.
58. Aragona M, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2009; **32**:41–47.

59. Black N, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; **6**:995–1010.
60. Pierson SH, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2006; **17**:53–67.
61. Krupp LB, et al. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; **63**:1579–1585.
62. Greene YM, et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000; **20**:350–356.
63. Krupp LB, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; **76**:1500–1507.
64. Lovera JF, et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2010; **16**:715–723.
65. Chen MH, et al. Cognitive efficacy of pharmacologic treatments in multiple sclerosis: a systematic review. *CNS Drugs* 2020; **34**:599–628.
66. Patti F. Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; **21**:1679–1699.
67. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; **9**:219–227.
68. Sepulcre J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler* 2009; **15**:337–344.
69. Ormstad H, et al. Chronic fatigue and depression due to multiple sclerosis: immune-inflammatory pathways, tryptophan catabolites and the gut-brain axis as possible shared pathways. *Mult Scler Relat Disord* 2020; **46**:102533.
70. van KK, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med* 2008; **70**:205–213.
71. Pucci E, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002818.
72. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. Clinical Guidance [CG186]. 2014 (last updated November 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg186.
73. Yang TT, et al. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; **380**:256–261.
74. Perez DQ, et al. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurodegener Dis Manag* 2020; **10**:383–395.
75. Shangyan H, et al. Meta-analysis of the efficacy of modafinil versus placebo in the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Mult Scler Relat Disord* 2018; **19**:85–89.
76. Davies M, et al. Safety profile of modafinil across a range of prescribing indications, including off-label use, in a primary care setting in England: results of a modified prescription-event monitoring study. *Drug Saf* 2013; **36**:237–246.
77. Wingerchuk DM, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; **64**:1267–1269.
78. Weinshenker BG, et al. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; **42**:1468–1471.
79. Kim E, et al. American ginseng does not improve fatigue in multiple sclerosis: a single center randomized double-blind placebo-controlled crossover pilot study. *Mult Scler* 2011; **17**:1523–1526.
80. Etemadifar M, et al. Ginseng in the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Int J Neurosci* 2013; **123**:480–486.

داء باركنسون

داء باركنسون (PD) هو اضطراب عصبي تنكسي تقدمي يتميز بالرعاش الراحي، صلابة الدولاب المسنن، بطء الحركة وعدم استقرار الوضعية. معدل انتشار الاضطرابات النفسية المصاحبة له مرتفع. ما يقرب من 25٪ سوف يعانون من الاكتئاب الشديد في مرحلة ما خلال فترة مرضهم، و25٪ أخرى من أشكال الاكتئاب الخفيف، 25% من اضطرابات طيف القلق، 25% من الذهان وما يصل إلى 80٪ سوف يصابون بالخرف.[1-3] في حين يمكن أن يحدث الاكتئاب والقلق في أي وقت، يكون الذهان والخرف والهذيان أكثر انتشاراً في مراحل متقدمة من المرض. تعاون وثيق بين الطبيب النفسي وطبيب الأعصاب مطلوب لأجل تحسين المعالجة لهذه المجموعة من المرضى.

الاكتئاب في داء باركنسون

يُتنبأ أن الاكتئاب في داء باركنسون بتدهور إدراكي أكبر، تدهور الأداء وتقدم الأعراض الحركية،[4] من الممكن أن يعكس تقدم أكثر وانتشار التنكس العصبي متضمناً المسارات العصبية الناقلة المتعددة.[5] ربما يحدث الاكتئاب أيضاً بعد انسحاب شادات الدوبامين.[6] العته الموجود مسبقاً هو عامل خطر مؤكد لتطور الاكتئاب.

الاكتئاب في داء باركنسون - توصيات للعلاج

الخطوة	التدخل
1	استبعاد/معالجة الأسباب العضوية مثل قصور الغدة الدرقية (الذي يكون معدل انتشاره في داء باركنسون[4] مرتفعًا نسبيًا).
2	**SSRIs** تعتبر الخط العلاجي الأول رغم حجم التأثير البسيط.[7-9] بعض المرضى قد يعاني من تفاقم الأعراض الحركة على الرغم من انخفاض الخطر المطلق.[10,11] يجب توخي الحذر عند دمج SSRIs مع السيليجيلين، كما أن هناك خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين مرتفعة.[4] ظهر أن SNRIs الفينلافاكسين[12] والديلوكسيتين[13] تملك بعض التأثير على الرغم أن الفينلافاكسين ربما يفاقم الأعراض الحركية بشكل طفيف.[12] عادة ما يتم تحمل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بشكل سيء لتأثيرها على الفعل مضاد الكوليني (يمكن أن تصبح أسوأ المشاكل؛الإمساك) تأثيرات حاصرات ألفا (يمكن مفاقمة أعراض خلل الأداء اللاإرادي). لاحظ رغم العديد من التحليلات التلوية[8,9] أفادت بوجود جرعة منخفضة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة لكونها أكثر فعالية من SSRIs،[14-16] على الرغم من أن جرعة منخفضة من أميتريبتيلين وسيرترالين تبدو متساوية الفعالية.[17,18] شبكة التحليلات التلوية الأكثر حداثة وجدت أن SSRIs كانت من العلاجات الأكثر فعالية؛ أفضل بكثير من MAOIs وشادات الدوبامين.[19] دليل محدود يدعم الاستخدام الآمن للأجوميلاتين.[20,21] أتوموكستين غير فعال.[22] يجب أن يؤخذ العلاج السلوكي المعرفي بعين الاعتبار دائماً.[23]
3	خذ بعين الاعتبار التعزيز باستخدام شادات/محررات الدوبامين مثل براميبكسول.[24] ملاحظة بالرغم من ذلك إن هذه الأدوية تزيد من خطر اضطرابات السيطرة على الانفعالات.[25,26] وهي لديها ارتباط نادر بتطور الذهان.[27]
4	خذ بعين الاعتبار العلاج بالصدمات الكهربائية. الاكتئاب والأعراض الحركية تستجيب جيداً بشكل عام،[4] ولكن هناك خطر في التسبب بالهذيان مرتفع،[28] خاصة عند المرضى الذين يعانون من ضعف إدراكي مسبق.
5	اتبع خوارزمية الاكتئاب المقاوم للعلاج (انظر القسم ذي الصلة في الفصل **3**) من هذه النقطة. كن مدرك بشأن زيادة الميل نحو التفاعلات الدوائية في هذه المجموعة من المرضى.

الذهان في داء باركنسون

يتصف الذهان في داء باركنسون بالهلوسة البصرية غالبا.[29] الهلوسات السمعية والأوهام تحدث بشكل أقل،[30] وعادة عند المرضى الأصغر سناً.[31] الذهان والخرف يترافقان بشكل متكرر. وجود واحد منهما يتنبأ بتطور الآخر.[32] اضطرابات النوم هي عامل خطر مؤكد لتطور الذهان.[33]

شذوذ النقل العصبي للدوبامين، السيروتونين والأستيل كولين جميعها متورطة، لكن المسببات الدقيقة للذهان في داء باركنسون غير مفهومة بشكل جيد. في غالبية المرضى يُعتقد أن الأعراض الذهانية ثانوية بالنسبة للأدوية الدوبامينية إلى حد ما من داء باركنسون نفسه، الذهان الثانوي التالي للأدوية ربما يكون مسيطر عليه من جانب خلال جين ACE متعدد الأشكال.[34] من البيانات المتاحة المحدودة، يُرى أن المضادات الكولينيرجية وشادات الدوبامين مرتبطة بخطر مرتفع لحدوث الذهان من ليفودوبا أو مثبطات الCOMT.[30,35] الذهان هو المشارك الرئيسي في ضيق مقدمي الرعاية وعامل خطر لإيداعهم في المؤسسات والموت المبكر.[32]

الذهان في داء باركنسون - توصيات المعالجة

الخطوة	التدخل
1	استبعاد الأسباب العضوية(الهذيان).
2	تحسين البيئة لتحقيق أقصى قدر من التوجه وتقليل المشاكل الناجمة عن سوء التفاعلات بين مقدم الرعاية والمريض.
3	إذا كان المريض لديه بصيرة وكانت الهلوسة نادرة وغير مزعجة فلا تعالج.
4	خذ بعين الاعتبار إنقاص أو إيقاف مضادات الكولينيرجية وشادات الدوبامين. راقب علامات التدهور الحركي. كن مستعد لبدأ/زيادة الجرعة من هذه الأدوية مجدداً لتحقيق أفضل توازن بين الذهان والحركية.
5	خذ بعين الاعتبار مضادات الذهان غير النموذجية. يتم دعم فعالية الكلوزابين (انظر أدناه النقطة 7) عبر التجارب المعشاة ذات الشواهد الوهمية.[29] في المقابل، هناك العديد من التجارب السلبية ذات الشواهد الوهمية لكل من الكيوتيابين والأولانزابين[29] الجرعة المنخفضة من الكيوتيابين هي الأفضل تحملاً على الرغم من أن EPSEs والحركات النمطية ممكنة الحدوث. ربما يكون من المعقول تجربة الكيوتيابين[36] قبل تجربة كلوزابين لكن نسبة النجاح قد تكون منخفضة. من المحتمل أن يكون لدى كل من أولانزابين وزيبراسيدون وأريبيبرازول جميعها آثار عكسية أكبر على الوظيفة الحركية من الكيوتيابين، على الرغم من أن تجربة واحدة صغيرة تدعم الاستخدام الآمن للزيبراسيدون. ينبغي تجنب الريسبيريدون ومضادات الذهان النموذجية تمامًا. تم وصف الذهان الارتدادي الشديد عند تناول الأدوية المضادة للذهان (كيتيابين أو كلوزابين). تم إيقافها. ربما تكون كل مضادات الذهان أقل فعالية بشكل نسبي في تدبير الذهان عند مرضى العته، ومثل هؤلاء المرضى ربما يكونوا أكثر ميلاً لتطور الأثار الجانبية المعرفية والحركية.[38] رُبطت مضادات الذهان مع زيادة خطر الحوادث الوعائية عند كبار السن. في داء باركنسون كل مضادات الذهان رُبطت بزيادة معدل الوفيات[39] على الرغم من أن تأثير الكلوزابين ليس معروفاً.
6	خذ بعين الاعتبار **مثبطات أنزيم كولين استيراز**، بشكل أساسي إذا كان المريض لديه عته مرافق للمرض[39,40] ربما تقلل مثبطات أنزيم كولين استيراز من خطر السقوط.[40] لا يؤدي الاستخدام المبكر للدونيبيزيل إلى منع أو تقليل نوبات الذهان على الرغم من وجود بعض الفوائد على الإدراك.[42]

(يتبع)

(مواصلة)

الخطوة	التداخل
7	جرب الكلوزابين. ابدأ ب6,25 ملغ _ الجرعة المعتادة 25ملغ -35ملغ/اليوم.[29,37] عادة ماتكون آمنة لكن MNS قد نشرت ذلك.[43] راقب الكلوزابين في انفصام الشخصية. كبار السن أكثر ميلاً لتطور خلل الدم الخطير. أُبلغ عن حالة فقر دم لاتنسجي.[44]
8	خذ بعين الاعتبار المعالجة بالصدمات الكهربائية.[45] الأعراض الذهانية والحركية عادة تستجيب بشكل جيد،[46] لكن خطر حدوث الهذيان مرتفع،[28] بشكل أساسي عند المرضى الذين يعانون بشكل مسبق من ضعف إدراكي.

بيمافانسيرين

البيمافانسيرين هو ناهض عكسي لمستقبل 5HT2A متاح في الولايات المتحدة الأمريكية وبعض الدول الأخرى. هو فعال في علاج ذهان داء باركنسون لكن ليس له مستقبل دوباميني فعال ولايؤدي إلى تفاقم اضطراب الحركة في داء باركنسون أو قد بدا أنه يزيد معدل الوفيات.[47]

البيمافانسيرين والكلوزابين هما الدواءان الوحيدان الموصى بهما في علاج ذهان داء باركنسون.[48] اقترحت شبكة التحليلات التلوية الأخيرة أن هذين العقارين فقط لهما فعالية في داء باركنسون في حين لهما تأثير ضئيل على الوظيفة الحركية.[49] الأدوية الأخرى لها فعالية مشكوك بها وتحمل ضعيف.[49,50]

مثبطات أنزيم كولين استيراز في داء باركنسون

ظهر أن مثبطات أنزيم كولين استيراز تعمل على تحسين الإدراك والأوهام والهلوسة عند المرضى الذين يعانون من عته أجسام ليوي (لديه العديد من أوجه التشابه مع داء باركنسون) ربما تتدهور الوظيفة الحركية.[51,52]

إن تحسينات الوظيفة المعرفية هي بسيطة.[53-55] مراجعة كوكرين وبعض ال RCTs الكبيرة[54,56,57] المكتملة أشارت لوجود أدلة أن مثبطات أنزيم كولين استيراز تؤدي إلى تحسينات في الأداء العالم، الإدراك، الاضطرابات السلوكية والنشاطات اليومية في داء باركنسون. مجدداً، ربما تتدهور الوظيفة الحركية[57,58] بشكل محدد زيادة في الرعاش.[55] الإثبات فيما يتعلق بالميمانتين مختلط.[59,60] إيقاف الأدوية المضادة للكولين ينبغي أن يحسن الإدراك والذهان في داء باركنسون. غالبًا ما يعاني المرضى من عبء مرتفع جدًا من مضادات الكولين، وغالبًا لا علاقة له بالعلاج داء باركنسون نفسه.[61]

العديد من مرضى داء باركنسون يستخدمون المعالجة المكملة، وبعضها ربما يكون مفيداً بشكل معتدل – انظر Zesiewicz وغيرها.[62] قد يوفر الكافيين تأثيرًا وقائيًا مضاد لتطور داء باركنسون وتحسين الوظيفة الحركية بشكل مقبول في الداء المعترف به.[63]

References

1. Hely MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; **23**:837–844.
2. Riedel O, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; **257**:1073–1082.
3. Reijnders JS, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; **23**:183–189.
4. McDonald WM, et al. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003; **54**:363–375.
5. Palhagen SE, et al. Depressive illness in Parkinson's disease–indication of a more advanced and widespread neurodegenerative process? *Acta Neurol Scand* 2008; **117**:295–304.
6. Rabinak CA, et al. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; **67**:58–63.
7. Rocha FL, et al. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2013; **27**:417–423.
8. Liu J, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**:e76651.
9. Troeung L, et al. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; **8**:e79510.
10. Gony M, et al. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs: a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; **26**:142–145.
11. Kulisevsky J, et al. Motor changes during sertraline treatment in depressed patients with Parkinson's disease*. *Eur J Neurol* 2008; **15**:953–959.
12. Richard IH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; **78**:1229–1236.
13. Bonuccelli U, et al. A non-comparative assessment of tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of depressed patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; **13**:2269–2280.
14. Serrano-Duenas M. A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2002; **35**:1010–1014.
15. Menza M, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009; **72**:886–892.
16. Devos D, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008; **23**:850–857.
17. Antonini A, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord* 2006; **21**:1119–1122.
18. Goodarzi Z, et al. Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. *BMC Neurol* 2016; **16**:244.
19. Zhuo C, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**:e6698.
20. Avila A, et al. Agomelatine for depression in Parkinson disease: additional effect on sleep and motor dysfunction. *J Clin Psychopharmacol* 2015; **35**:719–723.
21. De Berardis D, et al. Agomelatine treatment of major depressive disorder in Parkinson's disease: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; **25**:343–345.
22. Weintraub D, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010; **75**:448–455.
23. Dobkin RD, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2011; **168**:1066–1074.
24. Barone P, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; **253**:601–607.
25. Antonini A, et al. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; **8**:929–937.
26. Weintraub D, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; **67**:589–595.
27. Li CT, et al. Pramipexole-induced psychosis in Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; **62**:245.
28. Figiel GS, et al. ECT-induced delirium in depressed patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; **3**:405–411.
29. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**:553–560.
30. Ismail MS, et al. A reality test: how well do we understand psychosis in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; **16**:8–18.
31. Kiziltan G, et al. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; **254**:448–452.
32. Factor SA, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; **60**:1756–1761.
33. Reich SG, et al. Ten most commonly asked questions about the psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Neurologist* 2003; **9**:50–56.
34. Lin JJ, et al. Genetic polymorphism of the angiotensin converting enzyme and L-dopa-induced adverse effects in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007; **252**:130–134.
35. Stowe RL, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Sys Rev* 2008:Cd006564.

36. Divac N, et al. The efficacy and safety of antipsychotic medications in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2016; **2016**:4938154.
37. Pintor L, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuro Pharmacol* 2012; **35**:61–66.
38. Prohorov T, et al. The effect of quetiapine in psychotic Parkinsonian patients with and without dementia. An open-labeled study utilizing a structured interview. *J Neurol* 2006; **253**:171–175.
39. Weintraub D, et al. Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson disease. *JAMA Neurology* 2016; **73**:535–541.
40. Marti M, et al. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; **254 Suppl 1**:41–48.
41. Chung KA, et al. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010; **75**:1263–1269.
42. Sawada H, et al. Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**:1332–1340.
43. Mesquita J, et al. Fatal neuroleptic malignant syndrome induced by clozapine in Parkinson's psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; **26**:E34.
44. Ziegenbein M, et al. Clozapine induced aplastic anemia in a patient with Parkinson's disease. *Can J Psychiatry* 2003; **48**:352.
45. Factor SA, et al. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; **7**:304–307.
46. Martin BA. ECT for Parkinson's? *CMAJ* 2003; **168**:1391–1392.
47. Sarva H, et al. Evidence for the use of pimavanserin in the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; **9**:462–473.
48. Wilby KJ, et al. Evidence-based review of pharmacotherapy used for Parkinson's disease psychosis. *Ann Pharmacother* 2017; **51**:682–695.
49. Iketani R, et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; **78**:82–90.
50. Iketani R, et al. Comparative utility of atypical antipsychotics for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Biol Pharm Bull* 2017; **40**:1976–1982.
51. Richard IH, et al. Rivastigmine-induced worsening of motor function and mood in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; **16 Suppl 1**:33–34.
52. McKeith I, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; **356**:2031–2036.
53. Emre M, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; **351**:2509–2518.
54. Aarsland D, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**:708–712.
55. Pagano G, et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**:767–773.
56. Rolinski M, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **3**:CD006504.
57. Dubois B, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; **27**:1230–1238.
58. Connolly BS, et al. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; **311**:1670–1683.
59. Emre M, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**:969–977.
60. Seppi K, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; **26 Suppl 3**:S42–S80.
61. Lertxundi U, et al. Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; **71**:1271–1277.
62. Zesiewicz TA, et al. Potential influences of complementary therapy on motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2009; **23**:817–835.
63. Postuma RB, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012; **79**:651–658. 37 Pintor L, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuro Pharmacol* 2012; **35**:61–66.

قراءة متعمقة

Assogna F, et al. Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease. *Curr Neuropharmacol* 2020; **18**:277–287.

الفصل 10

الرجفان الأذيني - التأثيرات النفسية

الرجفان الأذيني (AF) هو اضطراب النظم القلبي الأكثر شيوعاً. إنه يؤثر بشكل خاص على كبار السن ولكن قد يحدث لدى نسبة كبيرة عند الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 40 عامًا. تتضمن عوامل الخطر القلق، السمنة، السكري، ارتفاع الضغط، التمارين المجهدة طويلة الأمد والاستهلاك المفرط للكحول. [1-3] الرجفان الأذيني في حد ذاته عادةً لا يشكل تهديدًا للحياة ولكن ركود الدم في الأذينة أثناء الرجفان يهيئ لتشكيل خثرة وزيادة خطر السكتة بشكل ملحوظ.[4] استخدام الوارفرين أو مضادات التخثر الفموية الأخرى بناءً على ذلك جوهرياً.[3]

يمكن تعريف الرجفان الأذيني بأنه "معزول" أو انتيابي (يحدث بشكل غير متكرر وعفوي بالعودة إلى النظم الجيبي)، نوبة مستمرة (متكررة ومطولة < (أسبوع واحد) عرضية عادةً، إذا كانت مؤقتة تستجيب للعلاج) أو نوبة دائمة (غير مستجيبة). خطر حدوث السكتة متزايد في الحالات الثلاثة.[3]

ربما يتضمن العلاج تحويل التيار المستمر، ومراقبة النظم (عادةً الفليكاينيد، بروبافينون أو أميودارون) أو مراقبة النبض (مع ديلتيازيم أو فيراباميل أو سوتالول). عند مراقبة النظم يكون الهدف الحفاظ على النظم الجيبي، رغم أن هذا ليس محقق دائما. عند مراقبة النبض يُسمح للرجفان الأذيني بالاستمرار ولكن يتم التحكم باستجابة البطين وتمتلئ البطينات بشكل منفعل. بعض الأشخاص الذين يعانون من الرجفان الأذيني النوبي أو المستمر يمكن علاجهم بشكل فعال عن طريق القثطرة أو الاستئصال بالتبريد لاطرق الكهربائية الشاذة[5,6] إجراء روتيني الآن، وطريقة فعالة.[7] من الشائع مصادفة الرجفان الأذيني في الطب النفسي بسبب النسبة المرتفعة من السمنة، الداء السكري وسوء استعمال الكحول شوهد عند مرضى الصحة العقلية. هناك عدة عوامل يجب أن تؤخذ في الاعتبار عند استخدام المؤثرات العقلية:

- التفاعلات بين المؤثرات العقلية والعلاج المضاد للتخثر (انظر القسم الخاص ب SSRIs والنزيف، الفصل 2)
- عدم انتظام ضربات القلب من المؤثرات العقلية الموصوفة (عادة ما ينتج الرجفان الأذيني عن أمراض القلب والأوعية الدموية؛ الأدوية التي تؤثر على قنوات الأيونات القلبية قد تزيد من معدل الوفيات فيها عند المرضى، وخاصة أولئك الذين يعانون من مرض نقص تروية[8،9])
- التأثير على نبض البطينات (بعض الأدوية تحدث تسرع قلب لا إرادي بواسطة خفض الضغط الشرياني الوضعي، أدوية أخرى {كلوزابين، كيتيابين} تزيد معدل ضربات القلب بشكل مباشر)
- تم الإبلاغ عن الارتباط بين المؤثرات العقلية الفردية والرجفان الأذيني (انظر الجدول التالي)
- خطر التفاعل مع مضادات اضطراب النظم الموصوفة بشكل مشترك أو الأدوية التي تتحكم في النبض
- ما إذا كان الرجفان الأذيني الانتيابي (يهدف إلى تجنب تسارع الرجفان الأذيني)، أو مستمر (يهدف إلى تجنب إطالة الرجفان الأذيني) أو الدائم (يهدف إلى تجنب زيادة نبض البطين

التوصيات – المؤثرات العقلية فى الرجفان الأذينى

الحالة	الأدوية المقترحة	الأدوية التي يجب تجنبها
الفصام/اضطراب الفصام العاطفي ربما تكون الحالة نفسها مرتبطة بخطر زيادة الرجفان الأذيني[10] اقترحت إحدى دراسات الحالة والشواهد أن مضادات الذهان تزيد خطر الرجفان الأذيني حوالي 17%[11]	في حالة الرجفان الأذيني الانتيابي أو المستمر، **كاريبرازين، بريكسبيبرازول** أو **لورازيدون** قد تكون خيارات مناسبة في الرجفان الأذيني المستمر مع السيطرة على النبض، اختيار الدواء أقل أهمية لكن على الأرجح يُفضل تجنب الأدوية ذات تأثيرات قوية على تخطيط القلب (زيبراسيدون، بيموزيد، سيرتيندول، الخ) وتلك التي تزيد ضربات القلب	أُبلغ عن رجفان أذيني مع كلوزابين،[12,13] أولانزابين[14،15] أريبيبرازول[16،17] وبالبيريدون.[18] السبب ليس واضحاً بشكل مؤكد لكن تجنب استخدامها لوحدها، في الرجفان الأذيني الانتيابي أو المستمر تجنب الأدوية التي تطيل فترةQT في الداء القلبي الإقفاري (انظر القسم فيما يتعلق بفترة QT المطولة) تزامن مضادات الذهان مع الرجفان الأذيني[11] ربما يكون مرتبطاً باضطراب استقلابي[19] على الرغم أن بعض الدراسات تقترح لايوجد ارتباط بين مضادات الذهان والرجفان الأذيني[20]
اضطراب ثنائي القطب	**فالبروات** **الليثيوم** **كاربامازيبين**	يبدو أن مثبتات المزاج لاتؤثر في خطر الرجفان الأذيني، ربما تسبب الفالبروات حصار أذيني بطيني[21] حالة واحدة من الرجفان الأذيني متبوعة بجرعة زائدة من الليثيوم[22] وواحدة سمية مزمنة[23]
الاكتئاب يتنبأ الاكتئاب الغير معالج بتكرار الرجفان الأذيني[24] يزيد وجود الرجفان الأذيني من خطر الاكتئاب والقلق[25]	**SSRIs** ولكن احذر التفاعل مع الوارفارين ومضادات التخثر الأخرى[26] مع زيادة خطر النزف الشديد اقترحت دراسات على الحيوان مفعول مضاد اضطراب النظم بالنسبة إلى SSRIs[28,29] يحسن الباروكستين الرجفان الأذيني الانتيابي في مجموعة من المرضى غير مكتئبة[30] الفينلافاكسين لايؤثر بشكل مباشر على التوصيل الأذيني [31] وربما لحدوث رجفان أذيني بنظم القلب انتيابي[32] حدوث الرجفان الأذيني يكون بعد البدء بالمعالجة بمضادات الاكتئاب[33,34] لا يوجد دليل على أن أغوميلاتين يؤثر على التوصيل القلبي أو التخثر	تجنب المضادات ثلاثية الحلقة في أمراض القلب الإكليلية[35] ربما تحرض ثلاثية الحلقة الرجفان الأذيني[36,37] ولكنها لاتزيد خطر النزف عندما تُعطى مع الوارفرين[26] تشير دراسة لقاعدة البيانات ان مضادات الاكتئاب بشكل عام لاتزيد خطر الرجفان الأذيني[38]
اضطرابات القلق (أعراض القلق تزيد من خطر الرجفان الأذيني)[39]	**البنزوديازبينات،SSRIs** (انظر الأقسام السابقة)	ثلاثية الحلقات (انظر الأقسام السابقة) حالة واحدة مرتبطة بالرجفان الأذيني بالبريجابالين[40]
داء الزهايمر	**مثبطات كولين استيراز** (ولكن احذر من تأثيرات بطء القلب المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني المبهم الانتيابي (الرجفان الأذيني الانتيابي الناجم عن انخفاض معدل ضربات القلب)) **ريفاستجمين** لديه تفاعل أقل **ميمانتين**	تجنب مثبطات الكولين استراز في الرجفان أذيني الانتيابي "المبهم".

References

1. Chen LY, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm* 2007; **4**:S1-S6.
2. Tully PJ, et al. Anxiety, depression, and stress as risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Lung* 2011; **40**:4–11.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Clinical Guidance 180 2014; http://www.nice.org.uk/guidance/cg180
4. Lakshminarayan K, et al. Clinical epidemiology of atrial fibrillation and related cerebrovascular events in the United States. *Neurologist* 2008; **14**:143–150.
5. Rodgers M, et al. Curative catheter ablation in atrial fibrillation and typical atrial flutter: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; **12**:iii-198.
6. Latchamsetty R, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2014; **32**:551–561.
7. Saglietto A, et al. Impact of atrial fibrillation catheter ablation on mortality, stroke, and heart failure hospitalizations: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; **31**:1040–1047.
8. Investigators TCASTI. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; **327**:227–233.
9. Epstein AE, et al. Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *JAMA* 1993; **270**:2451–2455.
10. Emul M, et al. P wave and QT changes among inpatients with schizophrenia after parenteral ziprasidone administration. *Pharmacol Res* 2009; **60**:369–372.
11. Chou RH, et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: a nationwide nested case-control study. *Int J Cardiol* 2017; **227**:134–140.
12. Cam B, et al. [Clozapine and olanzapine associated atrial fibrillation: a case report]. *Turk Psikiyatri Dergisi = Turkish J Psychiatry* 2015; **26**:221–226.
13. Low RA, Jr., et al. Clozapine induced atrial fibrillation. *J Clin Psychopharmacol* 1998; **18**:170.
14. Waters BM, et al. Olanzapine-associated new-onset atrial fibrillation. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**:354–355.
15. Yaylaci S, et al. Atrial fibrillation due to olanzapine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; **49**:440.
16. D'Urso G, et al. Aripiprazole-induced atrial fibrillation in a patient with concomitant risk factors. *Exp Clin Psychopharmacol* 2018; **26**:509–513.
17. Stefatos A, et al. Atrial fibrillation and injected aripiprazole: a case report. *Innov Clin Neurosci* 2018; **15**:43–45.
18. Schneider RA, et al. Apparent seizure and atrial fibrillation associated with paliperidone. *Am J Health Syst Pharm* 2008; **65**:2122–2125.
19. Zeng J, et al. Metabolic disorder caused by antipsychotic treatment may facilitate the development of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; **239**:14.
20. Polcwiartek C, et al. Electrocardiogram characteristics and their association with psychotropic drugs among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2020; **46**:354–362.
21. Davutoglu V, et al. Valproic acid as a cause of transient atrio-ventricular conduction block episodes. *J Atr Fibrillation* 2017; **9**:1520.
22. Kalcik MDM, et al. Acute atrial fibrillation as an unusual form of cardiotoxicity in chronic lithium overdose. *J Atr Fibrillation* 2014; **6**:1009.
23. Acharya S, et al. Lithium-induced cardiotoxicity: a rare clinical entity. *Cureus* 2020; **12**:e7286.
24. Lange HW, et al. Depressive symptoms predict recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *J Psychosom Res* 2007; **63**:509–513.
25. Patel D, et al. A systematic review of depression and anxiety in patients with atrial fibrillation: the mind-heart link. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013; **2013**:159850.
26. Quinn GR, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bleeding risk in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Cardiol* 2014; **114**:583–586.
27. Komen JJ, et al. Concomitant anticoagulant and antidepressant therapy in atrial fibrillation patients and risk of stroke and bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2020; **107**:287–294.
28. Pousti A, et al. Effect of sertraline on ouabain-induced arrhythmia in isolated guinea-pig atria. *Depress Anxiety* 2009; **26**:E106-E110.
29. Pousti A, et al. Effect of citalopram on ouabain-induced arrhythmia in isolated guinea-pig atria. *Hum Psychopharmacol* 2003; **18**:121–124.
30. Shirayama T, et al. Usefulness of paroxetine in depressed men with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; **97**:1749–1751.
31. Emul M, et al. The influences of depression and venlafaxine use at therapeutic doses on atrial conduction. *J Psychopharmacol* 2009; **23**:163–167.
32. Finch SJ, et al. Cardioversion of persistent atrial arrhythmia after treatment with venlafaxine in successful management of major depression and posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics* 2006; **47**:533–536.
33. Andrade C. Antidepressants and atrial fibrillation: the importance of resourceful statistical approaches to address confounding by indication. *J Clin Psychiatry* 2019; **80**:19f12729.
34. Fenger-Gron M, et al. Depression, antidepressants, and the risk of non-valvular atrial fibrillation: a nationwide Danish matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2019; **26**:187–195.
35. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand* 2008; **118**:434–442.
36. Moorehead CN, et al. Imipramine-induced auricular fibrillation. *Am J Psychiatry* 1965; **122**:216–217.
37. Rosen BH. Case report of auricular fibrillation following the use of imipramine (Tofranil). *J Mt Sinai Hosp NY* 1960; **27**:609–611.
38. Lapi F, et al. The use of antidepressants and the risk of chronic atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2015; **55**:423–430.
39. Eaker ED, et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2005; **67**:692–696.
40. Chilkoti G, et al. Could pregabalin premedication predispose to perioperative atrial fibrillation in patients with sepsis? *Saudi J Anaesth* 2014; **8**:S115–116.

التأثيرات النفسية في جراحة السمنة

الأمراض النفسية شائعة نسبيا عند المرضى الذين خضعوا لجراحة السمنة.[1] أكثر من ثلث الطالبون لجراحة السمنة يُوصف لهم الآثار النفسية.[2] يمكن أن ترتبط جراحة السمنة بتغيرات هامة سريريًا في الحراك الدوائي للأدوية، على الرغم أنه من الصعب التنبأ كيفية تأثير المؤثرات النفسية بسبب الاختلاف بين الأفراد والبيانات المحدودة. البحث الحالي يدعم الحاجة لمراقبة العلاج عن كثب والمراقبة المستمرة للأعراض بعد جراحة السمنة.[3]

يمكن تصنيف العمليات الجراحية على النحو التالي:

- مقيدة في الغالب: تكميم المعدة وربط المعدة
- سوء الامتصاص في الغالب: تحويل البنكرياس الصفراوي والمجازة الصائمية اللفائفية
- مقيد مختلط/سوء امتصاص: تحويل مسار المعدة Roux-en-Y (RYGB) وتحويل مسار الاثني عشر (GDRS) عمليات سوء الامتصاص (تتضمنRYGB and GRDS) تملك قدرة تأثير أكبر نسبياً تغير امتصاص الدواء. معظم البيانات مأخوذة من دراسات على مرضى خضعوا لـRYGB . ليس من الواضح كيفية تعلق هذه البيانات بنتائج عمليات أخرى.

التغيرات الدوائية التالية لجراحة السمنة

كل الإجراءات ربما تغير التالي:

- وقت تفكك وانحلال قرص الدواء بواسطة تغيرات PH المعدة والمزج
- معدل الامتصاص من خلال تغيرات معدل إفراغ المعدة
- توزيع الدواء من خلال فقدان النسيج الدهني (خاصة الأدوية الذوابة في الدهون) وتغير البروتين الرابط
- وجوب استقلاب الدواء لأجل تحسين الوظيفة الكبدية بعد فقدان الوزن
- طرح الدواء بواسطة التغيرات في وظيفة الكلية بعد فقدان الوزن

قد تؤدي الإجراءات الجراحية الخاصة بسوء الامتصاص إلى ما يلي:

- إنقاص مساحة امتصاص الدواء (نقص طول الأمعاء الوظيفي)
- تغيير في انحلالية الأدوية الذوابة في الدهون (تجاوز الأملاح الصفراوية القريبة من الأمعاء الدقيقة)
- تقليل استقلاب الدواء في جدار الأمعاء عن طريق تقليل طول الأمعاء

تركيبات الدواء

أي شكل دوائي يعمل على إطالة مدة تفكك الدواء وانحلاله يمكن أن يكون احتمالاً في تخريب امتصاص الدواء بعد جراحة السمنة.[4] بشكل عام تم اقتراح الانتقال بشكل مباشر إلى الأشكال المحررة قبل الجراحة[4,5] (إعتماداً على إجماع أكثر من خبير بدلاً من أي بيانات موضوعية[6]). المحضرات المنحلة بالفم والسائلة لا تُستهلك خلال مرحلة التفكك، وربما تُفضل إذا كان امتصاص الأقراص الصلبة مشكوكاً به.[7] الأقراص الكبيرة جداً (على سبيل المثال قطرها أكثر من 10 ملم). ينبغي تجنبها على الرغم من عبورها ربما تُعاق عبر العمليات التقليدية.

أدوية

مضادات الاكتئاب

الجدول 10.10 مضادات الاكتئاب في جراحة السمنة

العلاج	أبحاث ودليل محدد
SSRIs[8-13]	▪ تشير الأدلة أن مستويات البلازما ربما تنخفض بشكل ملحوظ بعد RYGB ▪ لقد تورط سوء الامتصاص في حالات أعراض التوقف وفقدان الفعالية
SNRIs[10.14]	▪ انخفضت مستويات الدولوكسين بنسبة 42% بعد RYGB مقارنة بعناصر المطابقة ▪ لا يبدو أن امتصاص كبسولات الفينلافاكسين MR يتغير بوساطة RYGB[15]
ميرتازابين[16,17]	▪ من الممكن زيادة الشهية والوزن ▪ أُستخدم بنجاح في التقيؤ الغير ميكانيكي بعد ال RYGB
TCA[18,19]	▪ يقترح تقرير حالة وحيدة يمكن الوصول إلى المستويات العلاجية في البلازما ضمن نطاق الجرعة المعتادة بعد RYGB ▪ قد ترتفع مستويات البلازما بعد فقدان وزن ملحوظ؛ خذ بعين الاعتبار مراقبة المستويات وتقليل الجرعة

الملخص العام

- مضادات الاكتئاب هي من أفضل المؤثرات العقلية المدروسة عند الأشخاص البدينين من السكان. أثبت الدليل الحالي أن امتصاص مضادات الاكتئاب يقل بعد الجراحة (على الرغم من أن الدراسات تقتصر في الغالب على SSRIs بعد RYGB)
- ربما تتضمن علامات نقص الامتصاص سرعة تطور أعراض توقف وفقدان الفعالية لاحقاً
- يحتاج المرضى مراقبة قريبة حيث لا يمكن التنبؤ بشكل موثوق بالمرضى المعرضين لخطر انخفاض الامتصاص.
- من المحتمل أن يزداد خطر حدوث نزيف في المعدة أثناء جراحة علاج البدانة عن طريق مضادات الاكتئاب السيروتونينية

مضادات الذهان

الجدول 10.11 مضادات الذهان في جراحة السمنة

العلاج	نظريات ودليل محدد
أسينابين[20]	▪ يُمتص في المقام الأول عن طريق الغشاء المخاطي للفم. من غير المتوقع حدوث مشاكل بعد جراحة السمنة ▪ تقرير حالة واحدة عن الاستخدام الناجح بعد RYGB
كاريبرازين	▪ لا توجد بيانات متاحة عن الامتصاص بعد جراحة السمنة. اتبع التوصيات العامة.
كلوزابين	▪ تقريران عن حالة الانتكاس بعد RYGB[24] ▪ خذ مستويات الدواء في البلازما قبل الجراحة وراقب بانتظام بعدها ▪ الإمساك شائع بعد الجراحة؛ توصي الشركة المصنعة بالمراقبة الدقيقة والعلاج المنشط ▪ التحقق من حالة التدخين (يُشجع الإقلاع عن التدخين قبل الجراحة)؛ ضبط الجرعة وفقا لذلك
هالوبيريدول[25]	▪ أشار تقرير حالة واحدة إلى أن مستوياته بعد RYGB مشابهة لتلك المعلن عنها في الأدب الطبي بشكل عام.

(يتبع)

الجدول 10.11 (مواصلة)

العلاج	نظريات ودليل محدد
لورازيدون	▪ خطر انخفاض الامتصاص مع انخفاض\التقلب في تناول السعرات الحرارية في الفترة المحيطة بالجراحة. يجب يؤخذ مع الطعام للامتصاص (350 سعرة حرارية) ▪ تقرير حالة واحدة عن النكس بعد GRDS؛ انخفاض كبير في التوافر الحيوي وذروة تركيزه في المصل ▪ أظهر تقرير حالة واحدة بعد RYGB انخفاضًا كبيرًا في تركيزه في البلازما مع عدم وجود تفاقم الأعراض الذهانية[27] ▪ خذ بعين الاعتبار الانتقال إلى البدائل قبل الجراحة
أولانزابين[28.29]	▪ دليل على زيادة الوزن بعد جراحة السمنة[26] ▪ معلومات متناقضة حول موقع الامتصاص؛ اتبع التوصيات العامة
كيوتيابين[7.28]	▪ ربما يُمتص عن طريق المعدة أو العفج؛ راقب الحالة النفسية ▪ التحول إلى التحرير المباشر، تحضير وتقسيم الجرعات أكبر أو يساوي 300ملغ
ريسبيريدون[30]	▪ خذ بعين الاعتبار تحويل المرضى المستقرين إلى جرعة مكافئة من باليبيريدون حقن مديد ▪ أُستخدم LAI ريسبيريدون بنجاح عندما لم يُتحمل فموياً بعد جراحة السمنة
زيبراسيدون[31]	▪ يجب أن يُؤخذ مع الطعام لأجل الامتصاص 500 سعرة حرارية؛ خطر انخفاض الامتصاص مع انخفاض / عدم انتظام تناول السعرات الحرارية في الفترة المحيطة بالجراحة. خذ بعين الاعتبار التحول إلى البدائل قبل الجراحة

الملخص العام

- لم يتم دراسة مضادات الذهان بشكل جيد في جراحة السمنة؛ تقتصر البيانات على تقارير حالة أو المخاوف النظرية
- تتجنب مضادات الذهان المخزنة خطر انخفاض الامتصاص بعد الجراحة. غيرت البيانات المحدودة المعطاة عن الحرائك الدوائية بعد الجراحة والتباين بين الأفراد، الانتقال إلى مضادات الذهان المخزنة قبل الجراحة قد لايكون مبرراً بشكل روتيني.[7] على أي حال، تبقى التجهيزات المخزنة خياراً لأجل أولائك الذين استقروا على العلاج المتوفر مثل المخزن أو عند المرضى الذين تظهر عليهم علامات انخفاض التوافر الحيوي بعد الجراحة
- ربما تساهم جراحة السمنة في مشاكل قلبية إضافية للمرضى الذين عندهم فترة QT مطولة؛[32] يُوصى قبل الجراحة بمراقبة تخطيط القلب

مثبتات المزاج

الجدول 10.12 مثبتات المزاج في جراحة السمنة

العلاج	نظريات ودليل محدد
كاربامازيبين[33]	▪ تقرير حالة وحيدة من ندرة المحببات ربما متعلقة بزيادة مستوياته في البلازما بعد جراحة تكميم المعدة
لاموتريجين[28]	▪ من المحتمل أنه يُمتص من المعدة والأمعاء الدقيقة القريبة؛ راقب فقدان الفعالية
الليثيوم[34-40] **(انظر أدناه)**	▪ تم الإبلاغ عن حالات تسمم الليثيوم بعد RYGB وتكميم المعدة ▪ انتقل إلى جرعة مكافئة من محلول سترات الليثيوم ▪ في فترة ما قبل الجراحة، قد تتأثر مستوياته بالبلازما بالتغييرات الغذائية الموصوفة ▪ في فترة ما بعد الجراحة، قد تتأثر مستويات البلازما بسوء الامتصاص (بشكل رئيسي الامتصاص عن طريق الأمعاء الدقيقة)، وتحولات السوائل وفقدان الوزن (زيادة تصفية الليثيوم في البدانة)

(يتبع)

الجدول 10.12 (مواصلة)

العلاج	نظريات ودليل محدد
فالبروات[7،34]	▪ يشير تقرير حالة واحدة إلى أن الامتصاص قد ينخفض بشكل ملحوظ بعد إجراءات تقييد سوء الامتصاص؛ لا توجد بيانات عن الإجراءات التقييدية ▪ قد يكون تخفيض الجرعة ضروريًا بعد فقدان الوزن (مستويات البلازما المتعلقة بوزن الجسم) ▪ قم بالتبديل إلى المستحضر السائل قبل الجراحة أو في حالة الاشتباه في سوء الامتصاص أقراص متحررة/مغلفة معويًا ▪ يوصى بمستويات فالبروات البلازما الأساسية وFBC وLFTs مع المراقبة المستمرة ▪ مراقبة العلامات السريرية لضعف التحمل، والتي قد تحدث عند مستويات البلازما الطبيعية

FBC، تعداد الدم الكامل. LFT، اختبار وظائف الكبد. RYGB، عملية تحويل مسار المعدة Roux-en-Y.

الملخص العام

- تقتصر الأدبيات المتعلقة بمثبتات المزاج بعد جراحة السمنة على عدد قليل من تقارير الحالات؛ استخدام الليثيوم يتطلب رعاية خاصة بسبب مجاله العلاجي الضيق
- ربما يقل امتصاص موانع الحمل الفموية بعد جراحة السمنة.[41] مثبتات المزاج الماسخة الموصوفة عند المرضى؛ يوصى باستخدام موانع الحمل الغير فموية.

الليثيوم في وقت قريب من جراحة السمنة

يتطلب الاستمرار في استخدام الليثيوم طوال المراحل المحيطة بالجراحة لجراحة السمنة المراقبة الدقيقة بشكل خاص. تعتمد الإرشادات التالية على تقارير الحالات المتاحة ورأي الخبراء:[40]

- راقب مستويات الليثيوم في البلازما أسبوعيًا خلال فترة ما قبل الجراحة ولمدة 6 أسابيع بعد الجراحة (مع زيادة تناول السوائل تدريجيا)، مرتين أسبوعيا لمدة 6 أشهر وشهريا بعد ذلك. استأنف مراقبة الليثيوم المعتادة بعد سنة واحدة من جراحة السمنة.
- إذا زادت مستوياته في البلازما بنسبة > 25% أو اقتربت من 1.2 مليمول/لتر،خذ بعين الاعتبار تخفيض جرعة الليثيوم.
- امتنع عن الليثيوم في حال ظهور علامات التسمم وراجع الجرعة.
- راقب الحالة النفسية بشكل دوري، باستخدام مقاييس التقييم الرسمية إن أمكن.
- شجع المريض على شرب 2.5-3 لتر من السوائل يوميًا في مرحلة ما قبل الجراحة (بما في ذلك استبدال الوجبة السائلة).

أدوية أخرى

الجدول 10.13 عوامل متنوعة في جراحة السمنة

العلاج	نظريات ودليل محدد
البنزوديازبينات[42-45]	▪ ربما لا يتأثر التوافر الحيوي، ويستغرق وقتًا أقصر للوصول إلى ذروة التركيز
الميثادون[46]	▪ زيادة حقيقية في التوافر الحيوي بعد تكميم المعدة في تقرير حالة واحدة، من المحتمل أن يكون متعلقاً بزيادة معدل الإفراغ المعدي؛ خذ بعين الاعتبار مراقبة مستوياته في البلازما ومراقبة QT.
ميثيلفينيديت[47,48]	▪ بيانات محدودة متضاربة؛ تقرير حالة واحد عن انخفاض فعالية العلاج بعد RYGB والتي تم حلها بعد التحول إلى التصحيح عبر الجلد مما يشير إلى انخفاض التوافر الحيوي عن طريق الفم؛ تقارير أخرى عن علامات السمية

توصيات عامة

المربع 10.4 توصيات عامة لوصفات طبية في جراحة السمنة

قبل الجراحة	بعد الجراحة (0-6 أسابيع)	بعد الجراحة (< بعد 6 أسابيع)
▪ لا تزيد الجرعات بشكل روتيني؛ لايمكن توقع سوء الامتصاص ذو الصلة السريري بشكل موثوق ▪ تقييم الحالة النفسية قبل الجراحة والنظر في قياس مستويات الأدوية القاعدية في البلازما ▪ انتقل من التحرير المعدل/المحضرات المعوية المغلفة إلى أقراص التحرر المباشرة أو المحضرات السائلة	▪ راقب بعناية العلامات من التأثيرات المعاكسة وعلاج سوء الامتصاص(أعراض عودة الظهور، أعراض التوقف) ▪ راقب بانتظام مستويات الدواء في البلازما إذا أُشير إليها سريرياً ▪ في حال الاشتباه بسوء الامتصاص خذ بعين الاعتبار الاستراتيجيات الموصى بها. ▪ في حال الاشتباه في سمية الدواء امنع وأعد تقييم الجرعة	▪ مواصلة المراقبة المنتظمة للسنة الأولى بعد الجراحة، على الرغم من أن التكرار يمكن تقليله في حال الاستقرار ▪ راقب في حال أي زيادة في التأثيرات المعاكسة، خاصة إذا زِيدت الجرعات في فترة حادة بعد الجراحة ▪ خذ بعين الاعتبار العودة إلى نظام العلاج قبل الجراحة بعد عام من الجراحة (اعتمادا على التاريخ السريري)

استراتيجيات التدبير العام لأجل المرضى الظاهر عليهم علامات نقص التوافر الحيوي

- خذ بعين الاعتبار توزيع الدواء بطرق غير فموية حيث يكون متاحاً (على سبيل المثال، مستودعات المرضى المستقرين الذين يتناولون مضادات الذهان)
- ربما يؤدي تقسيم الجرعات إلى تحسين سوء الامتصاص المرتبط بانخفاض سعة المعدة بعد الجراحة
- تحويل الإصدار المعدل/المطول/المتأخر إلى تركيبات الإصدار الفوري
- تحويل الأقراص الصلبة إلى مستحضرات سائلة أو قابلة للتفتت لتجاوز مرحلة التفكك
- الانتقال من الأقراص الكبيرة إلى الأقراص الأصغر
- في الحالات التي يتم فيها زيادة الجرعات لمراعاة انخفاض التوافر الحيوي، راقب الحالات الطارئة التأثيرات المعاكسة حيث قد يعود التوافر الحيوي إلى طبيعته مع مرور الوقت.

التأثيرات النفسية مع خطر زيادة الوزن بعد جراحة السمنة

تشير التقديرات إلى أن 10-20% من المرضى يستعيدون قدرًا كبيرًا من الوزن بعد علاج جراحة السمنة.[49] لا توجد معلومات حول كيفية ارتباط المؤثرات العقلية بكسب الوزن الذي يحصل بعد الجراحة، ولكن على الأرجح ينبغي تجنب الأدوية عالية الخطورة. وينبغي الأخذ بعين الاعتبار ظروف المريض السريرية الفردية (خاصة إذا كانت مستقرة على العلاج ومعرضة لخطر نكس عالي) حيث هناك إثبات على أن المرض النفسي الغير مسيطر عليه هو عامل خطر لكسب الوزن مجدداً.[49]

الكحول[50,51]

جراحة تحويل مسار المعدة مرتبطة بتسارع امتصاص الكحول، أعلى من تركيز الكحول الأعظمي ووقت أطول للتخلص منه. هناك أيضاً زيادة خطر اضطرابات تعاطي الكحول بعد عملية تحويل المسار المعدي. البيانات أقل وضوحًا بالنسبة لعملية تكميم المعدة وليس هناك إثبات على الرابط الذي يؤدي إلى أي تغييرات.

آراء أشمل[52]

في العادة، العديد من المرضى ربما لا يتطلبون تغييرات هامة في العلاج الدوائي بعد الجراحة. ربما لاتكون أعراض النكس بعد الجراحة متعلقة بتغير الحرائك الدوائية على الرغم أنه من المتوقع حدوث تحسينات في الصحة العقلية، التدهور يمكن أن يحدث بسبب مجموعة من العوامل، تتضمن توقعات فقدان الوزن التي لم تتم تلبيتها، وقلة التحمل والاستياء بعد المعالجة الجراحية.

References

1. Dawes AJ, et al. Mental health conditions among patients seeking and undergoing bariatric surgery: a meta-analysis. JAMA 2016;315:150–163.
2. Hawkins M, et al. Psychiatric medication use and weight outcomes one year after bariatric surgery. Psychosomatics 2020; 61:56–63.
3. Gondek W. Psychiatric suitability assessment for bariatric surgery. In S Sockalingam, R Hawa, eds. Psychiatric care in severe obesity: an interdisciplinary guide to integrated care. Cham: Springer International Publishing 2017:173–186.
4. Padwal R, et al. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obesity Rev Official J Int Assoc Study Obesity 2010; 11:41–50.
5. Macgregor AM, et al. Drug distribution in obesity and following bariatric surgery: a literature review. Obes Surg 1996; 6:17–27.
6. Roerig JL, et al. Psychopharmacology and bariatric surgery. Eur Eating Disord Rev 2015; 23:463–469.
7. Bingham KS, et al. Psychopharmacology in bariatric surgery patients. in S Sockalingam, R Hawa, eds. Psychiatric care in severe obesity: an interdisciplinary guide to integrated care. Cham: Springer International Publishing 2017:313–333.
8. Faye E, et al. Antidepressant agents in short bowel syndrome. Clin Ther 2014; 36:2029–2033.e2023.
9. Marzinke MA, et al. Decreased escitalopram concentrations post-Roux-en-Y gastric bypass surgery. Ther Drug Monit 2015; 37:408–412.
10. Hamad GG, et al. The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. Am J Psychiatry 2012; 169:256–263.
11. Seaman JS, et al. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-en-Y gastric bypass model. *Psychosomatics* 2005; **46**:250–253.
12. Bingham K, et al. SSRI discontinuation syndrome following bariatric surgery: a case report and focused literature review. *Psychosomatics* 2014; **55**:692–697.
13. Roerig JL, et al. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obesity Relat Dis Official J Am Soc Bariatric Surgery* 2012; **8**:62–66.
14. Roerig JL, et al. A comparison of duloxetine plasma levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical control subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:479–484.
15. Krieger CA, et al. Comparison of bioavailability of single-dose extended-release venlafaxine capsules in obese patients before and after gastric bypass surgery. *Pharmacotherapy* 2017; **37**:1374–1382.
16. Teixeira FV, et al. Mirtazapine (Remeron) as treatment for non-mechanical vomiting after gastric bypass. *Obes Surg* 2005; **15**:707–709.
17. Huerta S, et al. Intractable nausea and vomiting following Roux-en-Y gastric bypass: role of mirtazapine. *Obes Surg* 2006; **16**:1399.
18. Broyles JE, et al. Nortriptyline absorption in short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; **14**:326–327.
19. Jobson K, et al. Weight loss and a concomitant change in plasma tricyclic levels. *Am J Psychiatry* 1978; **135**:237–238.
20. Tabaac BJ, et al. Pica patient, status post gastric bypass, improves with change in medication regimen.
Ther Adv Psypharmacol 2015;**5**:38–42.
21. Kaltsounis J, et al. Intravenous valproate treatment of severe manic symptoms after gastric bypass surgery: a case report. Psychosomatics 2000; 41:454-456.22. Afshar S, et al. The effects of bariatric procedures on bowel habit. *Obes Surg* 2016; **26**:2348–2354.
23. Mylan Products Ltd. Summary of product characteristics. Clozaril 25mg and 100mg Tablets. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medi cine/32564 .
24. Mahgoub Y, et al. Schizoaffective exacerbation in a Roux-en-Y gastric bypass patient maintained on clozapine. Prim Care Companion CNS Disord 2019; 21:19l02462.
25. Fuller AK, et al. Haloperidol pharmacokinetics following gastric bypass surgery. *J Clin Psychopharmacol* 1986; **6**:376–378.
26. Ward HB, et al. Lurasidone malabsorption following bariatric surgery: a case report. *J Psychiatr Pract* 2019; **25**:313–317.
27. McGrane IR, et al. Roux-en-Y gastric bypass and antipsychotic therapeutic drug monitoring: two cases. *J Pharm Pract* 2020:[Epub ahead of print].
28. Miller AD, et al. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Official J Am Soc Health-Syst Pharm* 2006; **63**:1852–1857.
29. Tran PV, et al. *Olanzapine (Zyprexa): a novel antipsychotic*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
30. Brietzke E, et al. Long-acting injectable risperidone in a bipolar patient submitted to bariatric surgery and intolerant to conventional mood stabilizers. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; **65**:205–205.
31. Gandelman K, et al. The impact of calories and fat content of meals on oral ziprasidone absorption: a randomized, open-label, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**:58–62.
32. Woodard G, et al. Cardiac arrest during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a bariatric patient with drug-associated long QT syndrome.*Obes Surg* 2011; **21**:134–137.
33. Koutsavlis I, et al. Dose-dependent carbamazepine-induced agranulocytosis following bariatric surgery (sleeve gastrectomy): a possible mechanism. *Bariatric Surg Pract Patient Care* 2015; **10**:130–134.
34. Dahan A, et al. Lithium toxicity with severe bradycardia post sleeve gastrectomy: a case report and review of the literature. *Obes Surg* 2019; **29**:735–738.
35. Lin YH, et al. Lithium toxicity with prolonged neurologic sequelae following sleeve gastrectomy: a case report and review of literature.*Medicine (Baltimore)* 2020; **99**:e21122.
36. Tripp AC. Lithium toxicity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:261–262.
37. Musfeldt D, et al. Lithium toxicity after Roux-en-Y bariatric surgery. *BMJ Case Rep* 2016; **2016**:bcr2015214056.
38. Walsh K, et al. Lithium toxicity following Roux-en-Y gastric bypass. *Bariatric Surg Pract Patient Care* 2014; **9**:77–80.

39. Alam A, et al. Lithium toxicity following vertical sleeve gastrectomy: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016; **14**:318 320.
40. Bingham KS, et al. Perioperative lithium use in bariatric surgery: a case series and literature review. *Psychosomatics* 2016; **57**:638–644.
41. Merhi ZO. Challenging oral contraception after weight loss by bariatric surgery. *Gynecol Obstet Invest* 2007; **64**:100–102.
42. Tandra S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the Roux-en-Y gastric bypass recipients. *Ann Surg* 2013; **258**:262–269.
43. Chan LN, et al. Proximal Roux-en-Y gastric bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates. *Pharmacotherapy* 2015; **35**:361–369.
44. Brill MJ, et al. The Pharmacokinetics of the CYP3A substrate midazolam in morbidly obese patients before and one year after bariatric surgery. *Pharm Res* 2015; **32**:3927–3936.
45. Ochs HR, et al. Diazepam absorption: effects of age, sex, and Billroth gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1982; **27**:225–230.
46. Strommen M, et al. Bioavailability of methadone after sleeve gastrectomy: a planned case observation. *Clin Ther* 2016; **38**:1532–1536.
47. Azran C, et al. Impaired oral absorption of methylphenidate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2017; **13**:1245–1247.
48. Ludvigsson M, et al. Methylphenidate toxicity after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obesity Relat Dis* 2016; **12**:e55-e57.
49. Karmali S, et al. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg* 2013; **23**:1922–1933.
50. Ivezaj V, et al. Changes in alcohol use after metabolic and bariatric surgery: predictors and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2019; **21**:85.
51. Parikh M, et al. ASMBS position statement on alcohol use before and after bariatric surgery. *Surg Obesity Relat Dis* 2016; **12**:225–230.
52. Stevens T, et al. Your patient and weight-loss surgery. *Adv Psychiatric Treatment* 2012; **18**:418–425.

وصف للمرضى الذين يعانون من أمراض نفسية في نهاية الحياة

بشكل عام، الوصف للمرضى الذين يعانون من أمراض نفسية والذين يقتربون من نهاية الحياة ينبغي أن يتبع المبادئ التدريبية الوصفية الجيدة في الرعاية التلطيفية.[1] هذا يتضمن مراجعة ملائمة بخصوص الدواء وجرعته وإمكانية إيقافه. علاوة على ذلك، إذا أصبح البلع سيئاً، فهذا يشمل عمل تعديلات، مثل استخدام المحضرات السائلة أو أقسام الحقن.

هناك نقص في التوجيه المحدد حول الأدوية النفسية طويلة المدى في هذا الإطار لدعم الأطباء السريريين. وهذا يزيد من التردد، خاصة من قبل العموميين، بما في ذلك ضبط أو إيقاف مثل هذه الأدوية.[2-3] هذا يشير أن هناك إمكانية تحسين الارتباط بين خدمات الطب النفسي وغير النفسي.

ربما يؤثر التدهور الجسدي على عوامل (مثل تقليل التدخين وتقليل شرب الكحول السائل) والذي بدوره يغير الحركية الدوائية و/أو الديناميكية الدوائية للدواء، المراجعة المستمرة مهمة. علاوة على ذلك، يعد الإفراط الدوائي أمرًا شائعًا، مما يزيد من مخاطر التفاعل بين الأدوية والأدوية والسمية، على سبيل المثال، مضادات الاكتئاب الترامادول ومثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية مما يؤدي إلى سمية بالسيروتونين.

الاكتئاب أمر شائع[4] ولكن في كثير من الأحيان لا يتم التعرف عليه في نهاية الحياة.[5] وهذا أمر مهم، نظرًا لأن مضادات الاكتئاب قد تكون مفيدة حتى عندما يكون التشخيص قصيرًا.[6] ميرتازابين والسيتالوبرام مدعومان بشدة للاستخدام في هذه الفئة من السكان مثل مودافينيل قد يقلل من أعراض الاكتئاب على المدى القصير، ولكن هناك أدلة أقل على الفعالية المستدامة.[8]

هناك نقص في الأدلة لتوجيه تدبير الأدوية المخدرة من القلق في نهاية الحياة.[9،10] تتمتع الأساليب غير الدوائية بقاعدة أدلة أقوى للفعالية.[11]

على الرغم من استخدام مضادات الذهان المختلطة بشكل شائع لعلاج الهذيان، إلا أنه يوجد دليل على فعاليتها. . ومع ذلك، فإن المبادئ التوجيهية الوطنية تدعم استخدامها لأغراض خاصة المرضى المتعثرين أو أولئك الذين لم تنجح معهم الطرق الأخرى.[12]

الجدول 10.14 أمثلة على الأدوية الموصوفة في الطب النفسي والتي تستخدم أيضًا لتدبير الأعراض في الرعاية التلطيفية[1]

العرض	الأدوية المقترحة
ألم الاعتلال العصبي	أميتريبتيلين إيميبرامين دولوكستين جابابنتين / بريجابالين كلونازيبام
الغثيان والإقياء	هالوبيريدول أولانزابين لورازيبام
فقدان الشهية	ميرتازابين
تشنج العضلات الهيكلية	ديازيبام

(يتبع)

الجدول 10.14 (مواصلة)

العرض	الأدوية المقترحة
الهياج الطرفي	البنزوديازيبينات، على سبيل المثال، الميدازولام مضادات الذهان، مثل هالوبيريدول
أعراض فرط نشاط المثانة	أميتريبتيلين دولوكستين
الإلعاب	أميتريبتيلين
الفواق المستعصي	هالوبيريدول
الضحك المرضي أو البكاء	سيتالوبرام سيرترالين
التعرق	أميتريبتيلين

References

1. Wilcock A, et al. *PCF7 Palliative Care Formulary*. 7th Edition. Nottingham Palliativedrugs.com Ltd; 2020.
2. Anderson K, et al. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014; **4**:e006544.
3. Garfinkel D, et al. Inappropriate medication use and polypharmacy in end-stage cancer patients: isn't it the family doctor's role to de-prescribe much earlier? *Int J Clin Pract* 2018; **72**:e13061.
4. Rayner L, et al. The clinical epidemiology of depression in palliative care and the predictive value of somatic symptoms: cross-sectional survey with four-week follow-up. *Palliat Med* 2011; **25**:229–241.
5. Stiefel F, et al. Depression in palliative care: a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer* 2001; **9**:477–488.
6. Rayner L, et al. Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2011; **25**:36–51.
7. Rayner L, et al. Expert opinion on detecting and treating depression in palliative care: A Delphi study. *BMC Palliat Care* 2011;**10**:10.
8. Candy M, et al. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:Cd006722.
9. Salt S, et al. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **5**:Cd004596.
10. Atkin N, et al. 'Worried to death': the assessment and management of anxiety in patients with advanced life-limiting disease, a national survey of palliative medicine physicians. *BMC Palliat Care* 2017; **16**:69.
11. Moorey S, et al. A cluster randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for common mental disorders in patients with advanced cancer. *Psychol Med* 2009; **39**:713–723.
12. National Institute for Clinical Excellence. NG31: care of dying adults in the last days of life.

2015;https://www.nice.org.uk/guidance/NG31.

القسم 4

مجالات أُخرى لاستخدام الأدوية النفسية

الفصل 11

الحرائك الدوائية

مراقبة مستوى البلازما للعقاقير النفسية

مراقبة تركيز الدواء في البلازما أو ما يُعرف بـ 'المستوى' في البلازما هي عملية غالبًا ما تكون موضوعًا لبعض الالتباس والفهم الخاطئ. يعتبر مراقبة مستوى الدواء، عندما يُستخدم بشكل صحيح، مفيدًا بشكل كبير في تحسين العلاج وضمان الالتزام به. ومع ذلك، في علم النفس، كما في مجالات طبية أخرى، فإن تحديد مستويات البلازما يتم بشكل متكرر دون سبب واضح ويتم التصرف بنتائجه بطريقة غير مناسبة. في حالات أخرى، يتم استخدام مراقبة الدواء العلاجية بشكل غير كاف
قبل أخذ عينة دم لتحليل تركيز الدواء في البلازما، تأكد من تحقيق الشروط التالية:

- **هل هناك طريقة تحليلية سريرية مفيدة متاحة؟**

تتوفر طرق تحليلية لعدد قليل فقط من العقاقير. يجب أن يتم تحليل العينات بطريقة مُعتمَد عليها سريرياً وأن تكون النتائج متاحة خلال فترة زمنية مفيدة سريرياً. تحقق من ذلك مع المختبر المحلي الخاص بك

- **هل الدواء في 'حالة ثابتة'؟**

غالبًا ما تكون مستويات البلازما ذات معنى فقط عندما يتم أخذ العينات بعد تحقيق مستويات الثبات. يستغرق ذلك أربعة إلى خمسة أضعاف نصف العمر للدواء. يُعتبر الاستناد الواضح إلى هذه النصيحة في حالات الجرعة الزائدة المشتبه فيها استثناءً وفي مثل تلك الحالات لا يكون تحقيق الثبات ذو أهمية. كما يُعتبر استثناءً آخر هو عند استخدام تراكيز الدم لتوجيه التدرج (على سبيل المثال مع الكلوزابين).

- **هل توقيت العينة صحيح؟**

يعتبر وقت أخذ العينة أمرًا حيويًا للعديد من العقاقير ولكن ليس للجميع. إذا كان وقت العينة الموصى به، على سبيل المثال، 12 ساعة بعد الجرعة، فيجب أن يتم أخذ العينة 11-13 ساعة بعد الجرعة إذا كان ذلك ممكنًا، و 10-14 ساعة بعد الجرعة، إذا كان ذلك ضروريًا. أظهرت دراسة لعينات الكلوزابين التي تم أخذها قبل وبعد 12 ساعة من الوقت المحدد لأخذ العينة متوسط تباين تركيز الدم للكلوزابين أقل من 10%، ولكن تختلف مستويات بعض الأفراد بأكثر من 50%. لذا، إذا لم يتم أخذ العينة في الوقت المحدد بين 1-2 ساعة من الوقت المطلوب، فقد تكون لديها القدرة على أن تضلل بدلاً من أن تُفيد.

© 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd.

دائمًا حاول أخذ العينات في أقرب وقت ممكن من الوقت المحدد. من الواضح، إذا كنت تشتبه بالسمية، فقم بأخذ عينة على الفور، دون الالتفات إلى أي توقيتات مجدولة.

بالنسبة للعينات الأدنى أو 'قبل الجرعة'، فقم بأخذ عينة الدم مباشرة قبل الموعد المحدد لتناول الجرعة التالية. لا تمتنع، تحت أي ظرف، عن تناول الجرعة التالية لأكثر من ساعة واحدة أو (ربما) 2 ساعة حتى يتم أخذ العينة. سيؤدي المنع لمدة أطول من هذا إلى نتيجة مضللة (سيعطي نتيجة أقل مما يُرى عادةً في التوزيع العادي والمنتظم)، وقد يؤدي هذا إلى زيادة جرعة غير مناسبة. وقت العينة أقل أهمية مع العقاقير ذات فترة نصف حياة طويلة (مثل الأولانزابين، والأريبيبرازول) ولكن، كحد أدنى مطلق، يجب على الأطباء المعالجين تسجيل وقت العينة ووقت آخر جرعة. لا يمكن التأكيد على هذا الأمر بما فيه الكفاية.

- **هل سيكون للمستوى أي معنى ذاتي؟**

هل هناك نطاق هدف لمستويات البلازما؟ إذا كانت هناك نطاقات هدف، فإن مستويات البلازما (من العينات التي تم أخذها في الوقت المناسب) ستوجه بشكل مفيد الجرعات. إذا لم يكن هناك نطاق هدف مقبول، فإن مستويات البلازما يمكن أن تشير فقط إلى الالتزام أو السمية المحتملة. ومع ذلك، إذا كانت العينة تستخدم لفحص الامتثال، فلاحظ أن مستوى البلازما صفر يشير فقط إلى عدم تناول الدواء في الأيام القليلة الماضية. قد تشير مستويات البلازما المرتفعة إلى الالتزام العشوائي، أو الالتزام الكامل، أو حتى عدم الالتزام الطويل الأمد المموه بتناول جرعات موصوفة مؤخرًا. لاحظ أيضًا أن النطاقات الهدف لها قيودها: قد يستجيب المرضى لمستويات أقل مما هو معروض في النطاق، ويحتمل أن يحتملوا مستويات فوق النطاق؛ أيضًا، تختلف النطاقات المعروضة من قبل معامل مختلفة أحيانًا بشكل واسع، غالبًا دون تفسير.

- **هل هناك سبب واضح لتحديد مستوى البلازما؟**

يتم قبول الأسباب التالية فقط:

- لتأكيد الامتثال (ولكن انظر أعلاه)
- إذا كان هناك اشتباه في السمية
- "إذا كانت هناك شُبهة في تفاعل دوائي حركي
- إذا كان من الصعب تقدير الاستجابة السريرية مباشرة (حيث تم تحديد نطاق هدف لمستويات البلازما)
- إذا كان الدواء لديه مؤشر علاجي ضيق وكانت المخاوف من السمية كبيرة.

تفسير نتائج العينة

القاعدة الأساسية لتفسير مستوى العينة هي التصرف بناءً على نتائج التحليل فقط بالاقتران مع الملاحظة السريرية الموثوق بها (علاج المريض، لا المستوى). على سبيل المثال، إذا كان المريض يستجيب بشكل كافٍ للدواء ولكن لديه مستوى بلازما دون النطاق المستهدف المقبول، فإن الجرعة لا يجب زيادتها بشكل عادة. إذا كان لدى المريض آثار جانبية لا تُحتمل لكن مستوى البلازما داخل النطاق المستهدف، فقد يكون من المناسب خفض الجرعة.

في الحالة التي تختلف فيها نتيجة مستوى البلازما بشكل كبير عن النتائج السابقة، يُنصح عادة بأخذ عينة مكررة. تحقق من الجرعة وتوقيت الجرعة والامتثال الحديث للمعالجة، لكن تأكد، بشكل خاص، من التوقيت الصحيح للعينة،

أو على الأقل من معرفة توقيت أخذ العينة. الكثير من النتائج غير العادية هي نتيجة لتغييرات في توقيت أخذ العينة.

كلمة عن النطاقات المستهدفة

في علم النفس الطبي، ينبغي التعامل مع نطاقات الهدف لتراكيز الأدوية النفسية بحذر. يُعقد تحديد نطاق من التراكيز المرتبطة بالاستجابة بوجود عدم الاستجابة لدى المشاركين في التجارب (الذين لا يظهرون استجابة بغض النظر عن تركيز الدم) وبوجود المستجيبين للمكانبو (الذين يستجيبون على أي تركيز دم) والمتحسنين تلقائيًا (الذين يستجيبون على أي تركيز دم). يصعب تحديد نطاق الهدف بناءً على الآثار الجانبية بسبب تطور التحمل مع مرور الوقت. وبالتالي، فإن معظم الدراسات التي تهدف إلى تحديد نطاقات الهدف لها الكثير من "الضجيج" بالإضافة إلى "الإشارة" والنتائج تمثل تقريبات واسعة في النهاية.

من اللافت للانتباه أن تراكيز الدواء المرتبطة بالاستجابة في الممارسة السريرية تظهر تقريبًا ترابطًا وثيقًا مع نطاقات الهدف المنشورة. تكون الربع السفلي (الربع الخامس والعشرون) من تراكيز الدواء عادة قريبة من الطرف السفلي للنطاق المستهدف، والربع العلوي (الربع الثالث والسبعون) عادة حول القيمة، ولكن عادةً أقل من الحد العلوي. بشكل عام، يعني هذا أن حوالي 25٪ من المرضى يستجيبون دون النطاق المستهدف ويصل إلى 25٪ يتحملون تراكيز الدم فوق النطاق المستهدف.

الجدول 11.1 تفسير نتائج العينات للأدوية ذات النطاقات المستهدفة المؤسّسة

الدواء	النطاق المستهدف	توقيت العينة	الوقت إلى الحالة الثابتة	معلومات
Amisulpride	200–320µg/L 20–60µg/L (elderly)	منخفض	3 أيام	انظر النص
Aripiprazole	150–210µg/L	منخفض	15-16أيام	انظر النص
Carbamazepine	>7mg/L Bipolar disorder	منخفض	اسبوعان	كاربامازيبين يحفز تمثيله الذاتي. الوقت إلى الحالة الثابتة يعتمد على الذاتي التحفيز
Clozapine	350–600µg/L	منخفض	2-3أيام	انظر النص
Lamotrigine	لم يُثبت ولكن يُقترح 2.5–15 ملغ/لتر	منخفض	5 أيام. يُعتقد أن التحفيز الذاتي يحدث، لذا قد يكون الوقت إلى الحالة الثابتة أطول"	هناك بعض الجدل حول فائدة مستويات اللاموتريجين، خاصة في اضطراب ثنائي القطب. في الاكتئاب ثنائي القطب المقاوم للعلاج، ترتبط مستويات البلازما التي تزيد عن 12.7 ميكرومول/لتر (3.3 ملغ/لتر) بالاستجابة. قد يزيد خطر السمية عند تجاوز 15 ملغ/لتر ولكن عادةً يتم تحمله بشكل جيد

(يتبع)

الجدول 11.1 (مواصلة)

الدواء	النطاق المستهدف	توقيت العينة	الوقت إلى الحالة الثابتة	معلومات
Lithium	0.6 إلى 1.0 ملي مول/لتر (0.4 ملي مول قد يكون كافياً لبعض المرضى/الحالات؛ مطلوب أكثر من 1.0 ملي مول/لتر لحالات الهوس)	12 ساعة	5 أيام بعد الجرعة	نطاق الهدف موثوق به بالرغم من استنباطه من مصادر بيانات قديمة. أشارت دراسة حديثة إلى أن 0.6 ملي مول/لتر كانت الحد الأدنى لتأثير وقائي
Olanzapine	20–40/ ميكروغرام/لتر	12 ساعة	اسبوع	انظر النص
Paliperidone	20-60 ميكروغرام/لتر	منخفض	2-3 أيام عن طريق الفم، 2 شهراً حقنة	نطاق الهدف هو نفسه الذي تم تحديده للريسبريدون. كما هو الحال مع الريسبريدون، لا يُوصى بمراقبة مستويات البلازما بانتظام.
Phenytoin	10-20ملغ/لتر	منخفض	متغير	تتبع الديناميات من النظام صفري الأمر. قد تكون المستويات الحرة مفيدة في بعض الظروف.
Quetiapine	حوالي 50-100 ميكروغرام/لتر	منخفض	2-3 أيام عن طريق الفم	النطاق المستهدف غير محدد بشكل جيد .مراقبة مستوى البلازما غير موصى بها. انظر النص
Risperidone	20-60 ميكروغرام/لتر (المركب النشط - الريسبيريدون + 9-OH الريسبيريدون)	منخفض	2-3أيام عن طريق الفم 6-8 أسابيع حقن	غير مُوصى به مراقبة مستوى البلازما بشكل دوري. انظر النص
Tricyclics	نورتريبتيلين 50-150 ميكروغرام/لتر أميتريبتيلين 100-200 ميكروغرام/لتر	منخفض	2-3 أيام	نادراً ما يُستخدم ومن المشكوك في فوائده. استخدم تخطيط القلب لتقييم السمية
Valproate	50-100 ملغ/لتر الصرع والاضطراب الثنائي القطب	منخفض	2-3 أيام	هناك بعض الشكوك حول قيمة المستويات في الصرع وفي اضطراب الاكتئاب الثنائي. هناك بعض الأدلة تشير إلى أنه في حالات الهوس، يُحتمل تحمل المستويات حتى ١٢٥ ملغ/لتر وتكون أكثر فعالية من التراكيز الأقل. ترتبط مستويات البلازما للفالبروات بشكل خطي بمستويات الأمونيا في البلازما.

Amisulpride

ترتبط مستويات أميسولبرايد في البلازما بشكل وثيق بالجرعة مع عدم وجود تباين كاف لجعل رصد مستوى البلازما بشكل روتيني حكيم. يبدو أن المستويات الأعلى الملاحظة في النساء لها تأثير سريري ضئيل يذكر سواء على الاستجابة العلاجية أو الآثار الجانبية. تم اقتراح عتبة (القاع) للاستجابة السريرية لتكون حوالي 100 ميكروغرام/لتر ولاحظت مستويات متوسطة بلغت 367 ميكروغرام/لتر في المرضى الذين استجابوا في الدراسات الفردية. لقد لوحظت آثار جانبية (لا سيما الأعراض الجانبية الحركية الخارجية) عند متوسط مستويات 336 ميكروغرام/لتر و377 ميكروغرام/لتر و395 ميكروغرام/لتر. وقد وجد أن عتبة مستوى البلازما أقل من 320 ميكروغرام/لتر تنبئ بتجنب الأعراض الجانبية. قد اقترحت مراجعة واحدة نطاقًا تقريبيًا من 200 إلى 320 ميكروغرام/لتر للاستجابة السريرية المثلى وتجنب الآثار الجانبية ولكن بيان توافق أكثر حداثة اقترح نطاق هدفي من 100 إلى 320 ميكروغرام/لتر. الجرعة اليومية لـ 200 ملغ كافية لإعطاء مستوى دموي قدره 100 ميكروغرام/لتر لذا فإن هذه العتبة الدنيا ربما تكون منخفضة جدًا لتأثير علاجي موثوق به. في المرضى الأكبر سنًا الذين يعانون من الذهان، تقترح الدراسات أن تراكيز البلازما من 20 إلى 60 ميكروغرام/لتر قد تعطي الانشغال الأمثل بمستقبلات D2 والاستجابة السريرية.

في الممارسة العملية، يمتلك القليل جدًا من المرضى الذين يتم معالجتهم مستويات بلازمية "علاجية" (ربما بسبب عدم الامتثال السيء) لذا قد يكون رصد مستوى البلازما ذو فائدة بعض الفائدة. ومع ذلك، نادرًا ما يتم إجراء رصد مستوى البلازما لأميسولبرايد وقليل من المعامل تقدم تحاليل لأميسولبرايد.

تكون العلاقة بين الجرعة والاستجابة كافية بما يكفي (في التجارب، على الأقل) للتخلص من الحاجة إلى أخذ عينات البلازما ضمن النطاق الجرعي المرخص له (على الرغم من أنه يجب ملاحظة أن في المرضى الأكبر سنًا يمكن أن تكون الجرعات اليومية من 50 إلى 100 ملغ كافية) وتدير الآثار الجانبية عادةً بضبط الجرعة وحدها. من الأفضل حجز رصد مستوى البلازما لأولئك الذين يعانون من استجابة سريرية ضعيفة، أو يشكك في امتثالهم، أو لمن قد تجعل التفاعلات الدوائية أو المرض البدني الآثار الجانبية أكثر احتمالًا.

Aripiprazole

مراقبة مستوى البلازما للأريبيبرازول تُجرى أحيانًا في الممارسة السريرية. تم تأكيد العلاقة بين الجرعة والاستجابة للأريبيبرازول بشكل جيد، حيث يتوقف الاستجابة السريرية واحتلال D2 الدوباميني في الجرعات التي تتجاوز حوالي 10 ملغ/يوم. ترتبط مستويات الأريبيبرازول في البلازما، ومستقلبه، والوحدة الكلية (الأصلية بالإضافة إلى المستقلب) بشكل خطي قوي بالجرعة، مما يجعل من الممكن التنبؤ، ببعض اليقين، بمستوى البلازما التقريبي لجرعة معينة. تم اقتراح نطاقات مستوى البلازما المستهدفة للاستجابة السريرية المثلى بواقع 146–254 ميكروغرام/لتر و 150–300 ميكروغرام/لتر، مع ملاحظة وجود آثار جانبية فوق 210 ميكروغرام/لتر. لقد تم ملاحظة تباين بين الأفراد في مستويات الأريبيبرازول في البلازما ولكن لم يتم التحقيق فيه بشكل كامل، على الرغم من أن الجنس يبدو أن له تأثير ضئيل. يبدو أن العمر وجينات الإنزيمات الأيضية والأدوية التفاعلية هي الأسباب المحتملة للتباين. تم اقتراح نطاق محتمل بين 150 ميكروغرام/لتر و 210 ميكروغرام/لتر كهدف للمرضى الذين يتناولون الأريبيبرازول وهذه بشكل عام هي التراكيز المشاهدة في المرضى الذين يتلقون الأريبيبرازول المخزوني بجرعات 300 ملغ و 400 ملغ شهريًا. تقترح بعض السلطات عتبة أدنى للتأثير السريري تبلغ 100 ميكروغرام/لتر - مستوى بلازمي يتوفر عادة بجرعة فموية يومية قدرها 10 ملغ.

Clozapine

مستويات الكلوزابين في البلازما ترتبط عمومًا بالجرعة اليومية، ولكن هناك تباين كافٍ لجعل أي توقع دقيق لمستوى البلازما مستحيلاً. تكون مستويات البلازما عمومًا أقل في الأشخاص الأصغر سنًا والذكور والمدخنين وأعلى في الأشخاص الآسيويين. تتطلب جرعات الكلوزابين أقل بكثير في شرق آسيا والهنود والبنغاليين. كما أن انتشار الأشخاص الذين يعانون من استقلاب غير كاف للكلوزابين أعلى أيضًا في شرق آسيا. تم تطوير سلسلة من الخوارزميات للتنبؤ التقريبي لمستويات الكلوزابين وفقًا لعوامل المريض، ويُوصى بشدة بها. ومع ذلك، لا يمكن للخوارزميات أن تأخذ بعين الاعتبار التأثيرات الأخرى على مستويات الكلوزابين في البلازما، مثل التغيرات في الالتزام والتهاب الجسم والعدوى.

تم اقتراح عتبة مستوى البلازما للاستجابة الحادة للكلوزابين على أن تكون 200 ميكروغرام/لتر، 350 ميكروغرام/لتر، 370 ميكروغرام/لتر، 420 ميكروغرام/لتر، 504 ميكروغرام/لتر، و550 ميكروغرام/لتر. البيانات المحدودة تقترح أن مستوى لا يقل عن 200 ميكروغرام/لتر مطلوب لمنع الانتكاس. يمكن أيضًا أن يتنبأ التباين الكبير في مستوى الكلوزابين في البلازما بالانتكاس. التغيرات في مستوى الكلوزابين في البلازما للفرد شائعة مع ميل التركيزات إلى الانخفاض قليلاً مع مرور الوقت، على الرغم من أن دراسة واحدة تقترح انخفاضًا فقط في تركيزات النوركلوزابين. على الرغم من هذه التقديرات المتنوعة إلى حد ما لعتبة الاستجابة، يمكن أن تكون مستويات البلازما مفيدة في تحسين العلاج. في حال عدم الاستجابة للكلوزابين، ينبغي ضبط الجرعة لتعطي مستويات البلازما في النطاق من 350 إلى 600 ميكروغرام/لتر. قد يستفيد الأشخاص الذين لا يتحملون الكلوزابين من تقليل الجرعة إلى جرعة تعطي مستويات البلازما في هذا النطاق. لم يتم تحديد الحد الأعلى لنطاق الهدف لمستويات الكلوزابين. يجب أن يأخذ أي حد علوي في الاعتبار عندما يتعلق الأمر بمستوى البلازما فوق الذي لا يتم الحصول فيه على فائدة علاجية والذي يتجاوزه السمية/عدم قابلية التحمل. تبدو مستويات البلازما تتنبأ بتغيرات EEG، وتحدث النوبات بشكل أكثر تواترًا في المرضى الذين لديهم مستويات فوق 1000 ميكروغرام/لتر، لذا يجب أن تُبقى المستويات جيدًا دون ذلك. تبدو الآثار الجانبية الأخرى للكلوزابين غير العصبية أيضًا ترتبط بمستويات البلازما كما هو متوقع. تم اقتراح حد علوي للتركيزات حوالي 600-800 ميكروغرام/لتر.

اعتبارًا من الآن، يجب أن يتم التدقيق في المراقبة الطبية عند تجاوز مستويات البلازما للكلوزابين المقترحة، ويجب الحرص على استخدام مضاد للتشنجات كوقاية ضد النوبات والتقلصات العضلية عندما تكون مستويات البلازما فوق 600 ميكروغرام/لتر، وبالتأكيد عندما تقترب المستويات من 1000 ميكروغرام/لتر.

Norclozapine هو الآحاد الرئيسي للكلوزابين. يتوسط معدل الكلوزابين إلى النوركلوزابين مقدار 1.25 في السكان، ولكن قد يختلف هذا النسب للأفراد. في الجرعات المزمنة، يجب أن تظل النسبة ثابتة لنفس المريض. يمكن أن يُقلص انخفاض النسبة إلى تحفيز الإنزيمات، ويوحي الزيادة بتثبيط الإنزيمات، أو عينة غير تجويعية أو جرعات مفقودة في الوقت الأخير. ومع ذلك، يؤدي وقت أخذ العينة إلى تغيير جذري في نسبة الكلوزابين إلى النوركلوزابين حيث يكون الكلوزابين مرتفعًا نسبيًا في العينات الأولى والنوركلوزابين مرتفعًا في العينات المتأخرة. قد يصبح استقلاب الكلوزابين مشبعًا في الجرعات العالية: تزداد نسبة الكلوزابين إلى النوركلوزابين مع زيادة مستويات البلازما، مما يوحي بالتشبع.

تظهر تأثيرات الفلوفوكسامين أيضًا أن استقلاب النوركلوزابين عبر CYP1A2 يمكن أن يتجاوز. خلاصة مراجعة نظامية حديثة خلصت إلى أن معرفة نسبة الكلوزابين إلى النوركلوزابين لا تحمل فائدة سريرية

Olanzapine

مستويات أولانزابين البلازمية مرتبطة خطياً مع الجرعة اليومية، ولكن هناك تباين كبير يُلاحَظ. يُعتَقَد أن المستويات الأعلى توجد عادةً في النساء وغير المدخنين والأفراد الذين يتناولون أدوية تثبيط الإنزيمات. بالنسبة لعلاج الفصام باستخدام جرعة مرة واحدة يومياً، تختلف المستوى المقترح للاستجابة من 9.3 ميكروغرام/لتر (عينة قبل الجرعة) إلى حوالي 23 ميكروغرام/لتر في أوقات أخذ العينات المختلفة. تشير الأدلة إلى أن المستويات التي تتجاوز 40 ميكروغرام/لتر لا توفر فوائد علاجية إضافية. السمية الشديدة نادرة ولكن قد تحدث عند المستويات التي تتجاوز 100 ميكروغرام/لتر، مع وفيات متفرقة فوق 160 ميكروغرام/لتر، خاصة عندما يكون العاملان الدوائيان أو الفسيولوجيان ذا علاقة.

تم اقتراح نطاق مستهدف علاجي من 20 إلى 40 ميكروغرام/لتر (عينة 12 ساعة بعد الجرعة) لعلاج الفصام، مع نطاق مماثل من المحتمل أن يكون له الفصام الوجني. في الآونة الأخيرة، تم توسيع هذا النطاق إلى 20–80 ميكروغرام/لتر، على الرغم من أن أسباب ذلك ليست واضحة تماماً. يُلاحَظ أن الزيادة الواضحة في الوزن أكثر احتمالًا في الأشخاص الذين يتجاوز مستوى البلازما 20 ميكروغرام/لتر. يبدو أن تأثيرات جانبية أخرى مثل الإمساك والفم الجاف وتسارع دقات القلب مرتبطة أيضًا بمستويات البلازما.

في الممارسة السريرية، ينبغي تحديد جرعة أولانزابين في المقام الأول بناءً على الاستجابة وقابلية التحمل. ومع ذلك، أظهرت استطلاعات لنتائج اختبار العينات في المملكة المتحدة أن حوالي 20% من المرضى الذين يتناولون 20 ملغ في اليوم يمكن أن تكون لديهم مستويات بلازمية غير كافية وأكثر من 40% لديهم مستويات تتجاوز 40 ميكروغرام/لتر. يمكن أن تكون تحديدات مستوى البلازما مفيدة لتلك الحالات التي يشتبه فيها بعدم الامتثال، أو تظهر قلة التحمل، أو لا تستجيب لأقصى جرعة مرخصة. يجب ضبط الجرعة بناءً على نتائج مستوى البلازما، مع التغييرات في الجرعة تؤدي إلى تغييرات متناسبة في مستويات البلازما. يمكن أن يتم الدعوة لزيادة الجرعة لتحقيق مستويات دم في النطاق 40-80 ميكروغرام/لتر، ولكن فقط عندما لا تبقى خيارات أخرى.

Quetiapine

الدواء يرتبط بشكل ضعيف بعينات البلازما عند الحد الأدنى من جرعة الكيتيابين. تشير التقارير إلى مستويات متوسطة في نطاق الجرعة من 150 إلى 800 ملغ / يوم تتراوح من 27 ميكروغرام / لتر إلى 387 ميكروغرام / لتر، على الرغم من أن أعلى وأقل مستويات ليست بالضرورة توجد في الجرعات الأقل والأعلى. قد تسهم العمر والجنس والدواء المشارك في زيادة تركيز الكيتيابين. تشير التقارير إلى أن هذه التأثيرات تتناقض ولا يكفي لدعم الاستخدام الروتيني لرصد مستوى البلازما استنادًا

إلى هذه العوامل وحدها. على الرغم من التباين الكبير في مستويات البلازما في كل جرعة، لا توجد أدلة كافية لتوحي بوجود نطاق علاجي مستهدف يجب السعي لتحقيقه (على الرغم من اقتراح نطاق هدف من 100 إلى 500 ميكروغرام / لتر)، وبالتالي فإن رصد مستوى البلازما من المحتمل أن يكون له قيمة قليلة.
وعلاوة على ذلك، فإن الأدوية المستقلبة من الكيتيابين لها آثار علاجية رئيسية وترتبط تراكيزها بشكل فضفاض فقط مع مستويات الدواء الأم. معظم التقارير الحالية عن الارتباطات بين تركيز الكيتيابين مستمدة من تحليل عينات الحد الأدنى. نظرًا لفترة النصف الحيوي القصيرة للكيتيابين، فإن مستويات الحد الأدنى للتراجع تنخفض إلى نطاق صغير نسبيًا بغض النظر عن الجرعة والمستوى القمة السابق. وبالتالي، قد تكون مستويات الذروة في البلازما أكثر ارتباطًا بالجرعة والاستجابة السريرية، على الرغم من أن رصد مثل هذا الأمر ليس مبررًا حاليًا في غياب نطاق هدف مثبت للذروة البلازمية. يوضح دراسة حول الكيتيابين في المرضى الذين يعانون من اضطراب الشخصية الحدودية أو الذهان الناجم عن الدواء علاقة خطية بين الاستجابة ومستوى البلازما لمدة 12 ساعة. التباين بين الذروة والتراجع أكبر بالنسبة لتركيبات IR (حوالي حد أقصى من 4000 ميكروغرام / لتر إلى صفر) من مستحضرات التحرير البطيء (حوالي حد أقصى من 3000 ميكروغرام / لتر إلى حوالي 100 ميكروغرام / لتر). للكيتيابين علاقة مؤكدة بين الجرعة والاستجابة، ويبدو أنه يتم تحمله بشكل جيد عند الجرعات التي تتجاوز بكثير النطاق الجرعة المرخص به. عمليًا، يجب أن يكون تعديل الجرعة استنادًا إلى استجابة المريض وتحمله.

Risperidone

يُعتَقد عمومًا أن النطاق العلاجي للريسبيريدون يتراوح بين 20 و 60 ميكروغرام / لتر من الجزء الفعال (الريسبيريدون + 9-OH-الريسبيريدون)، على الرغم من أنه تم اقتراح نطاقات أخرى (25–150 ميكروغرام / لتر و 25–80 ميكروغرام / لتر). تعتبر مستويات الريسبيريدون بين 20 و 60 ميكروغرام / لتر عادة متوفرة من خلال الجرعات الفموية بين 3 ملغ و 6 ملغ في اليوم. أُظهِر أن احتلال مستقبلات الدوبامين D2 في النواة السترياتية يبلغ حوالي 65٪ (الحد الأدنى المطلوب للتأثير العلاجي الحاد) عند مستويات الريسبيريدون في المصل تقدر بحوالي 20 ميكروغرام / لتر.
يبدو أن الحقن الطويلة المفعول للريسبيريدون (25 ملغ / 2 أسابيع) توفر مستويات بلازمية تتراوح بين 4.4 ميكروغرام / لتر و 22.7 ميكروغرام / لتر. تم تقدير احتلال مستقبلات الدوبامين D2 عند هذه الجرعة بين 25٪ و 71٪. هناك تباين فردي كبير حول هذه القيم المتوسطة مع وجود نسبة كبيرة من المرضى مع مستويات بلازمية تفوق تلك المعروضة. ومع ذلك، تلقي هذه البيانات الشكوك حول فعالية جرعة 25 ملغ / 2 أسابيع، على الرغم من أن هناك بعض الأدلة تشير إلى أن التحضيرات الطويلة المفعولة لمضادات الذهان فعالة على الرغم من مستويات الريسبيريدون في المصل تبدو دون العلاجية واحتلال المستقبلات للدوبامين. في الواقع، تستمر الأدلة في الزيادة على أن الاحتلال المستمر للدوبامين ليس ضروريًا لمنع العودة في العلاج على المدى الطويل (بخلاف توفير التأثيرات الحادة).
ومن المحبط، ومع ذلك، أن تقريرًا عن نتائج التحاليل للمرضى الذين يتلقون ريسبيريدون بشكل طويل المفعول أظهر أن 50٪ من المرضى كانت لديهم مستويات دون 20 ميكروغرام / لتر ولـ 10٪ لم يتم اكتشاف الريسبيريدون / 9-هيدروكسيريسبيريدون. بالتالي، قد يكون مراقبة الدواء العلاجي مفيدة من الناحية السريرية لأولئك الذين يتناولون ريسبيريد
ون بشكل طويل المفعول ولكن هذا يتعارض مع هدف الحقن الطويل المفعول.
البيانات المحدودة للبريدون بالميتات لمدة شهر تقترح أن الجرعات القياسية للتحميل تعطي مستويات بلازمية تتراوح بين 25 و 45 ميكروغرام / لتر؛ في حين أنه في الحالة المستقرة، تتراوح مستويات الريسبيريدون بالميتات في المصل من 10 إلى 25 ميكروغرام / لتر للشهر الواحد لـ 100 ملغ، ومن 15 إلى 35 ميكروغرام / لتر للشهر الواحد لـ 150 ملغ. يمكن أن ترتفع تركيزات البلازما تدريجياً في

السنة الأولى من العلاج إلى حوالي 35 ميكروغرام / لتر (الجرعة المتوسطة 138 ملغ / شهر) وتبقى ثابتة بعد ذلك. في حالة الحقن كل 3 أشهر، تتراوح تركيزات البلازما في الحالة المستقرة من 30 إلى 55 ميكروغرام / لتر لكل 525 ملغ كل 3 أشهر، 25 إلى 55 ميكروغرام / لتر لكل 350 ملغ كل 3 أشهر، ومن 20 إلى 35 ميكروغرام / لتر لكل 263 ملغ كل 3 أشهر.،

النطاقات المستهدفة المدرجة في الجدول 11.2 مشكوك في فائدتها الى حد ما، وفي بعض الحالات، تمثل مجرد نطاق القيم المرئية في الاستخدام السريري. من المرجح أن تكون الاختبارات لهذه العقاقير متاحة فقط في وحدات متخصصة.

الجدول 11.2: النطاقات المستهدفة لأدوية نفسية أخرى

مضادات الذهان	النطاق المستهدف (ميكروغرام/ لتر)
Asenapine	1–5
Brexpiprazole	40–140
Cariprazine	10–20
Chlorpromazine	30–300
Flupentixol	0.5–5 (*cis*-isomer)
Fluphenazine	1–10
Haloperidol	1–10
Iloperidone	5–10
Lurasidone	15–40
Melperone	30–100
Sulpiride	200–1000
Ziprasidone	50–200
Zuclopenthixol	4–50
مضادات الاكتئاب	**النطاق المستهدف (ميكروغرام/لتر)**
Agomelatine	7–300
Citalopram	50–110
Desvenlafaxine	100–400
Dosulepin	45–100
Duloxetine	30–120
Escitalopram	15–80
Fluoxetine (+norfluoxetine	120–500
Fluvoxamine	60–230

Levomilnacipran	80–120
Mianserin	15–70

(يتبع)

الجدول 11.2 (مواصلة)

مضادات الاكتئاب	النطاق المستهدف (ميكروغرام/لتر)
Milnacipran	100–150

30–80	**Mirtazapine**
300–1000	**Moclobemide**
20–65	**Paroxetine**
60–350	**Reboxetine**
10–150	**Sertraline**
700–1000	**Trazodone**
100–400	**Venlafaxine**
30–70	**Vilazodone**
15–60	**Vortioxetine**

References

1. Mann K, et al. Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther Drug Monit* 2006; **28**:83 – 88.
2. Jakobsen MI, et al. The significance of sampling time in therapeutic drug monitoring of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2017; **135**:159 – 169.
3. Hiemke C. relationships of psychoactive drugs and the problem to calculate therapeutic reference ranges. *Ther Drug Monit* 2019; **41**: 174 – 179.
4. Taylor D, et al. Doses of carbamazepine and valproate in bipolar affective disorder. *Psychiatric Bulletin* 1997; **21**:221 – 223.
5. Eadie MJ. Anticonvulsant drugs. *Drugs* 1984; **27**: 328 – 363.
6. Chbili C, et al. Relationships between pharmacokinetic parameters of carbamazepine and therapeutic response in patients with bipolar disease. *Ann Biol Clin* (Paris) 2014; **72**:453 – 459.
7. Cohen AF, et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; **42**:535 – 541.
8. Kilpatrick ES, et al. Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996; **37**:534 – 538.
9. Johannessen SI, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; **25**:347 – 363.
10. Kagawa S, et al. Relationship between plasma concentrations of lamotrigine and its early therapeutic effect of lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder. *Ther Drug Monit* 2014; **36**:730 – 733.
11. Nakamura A, et al. Prediction of an optimal dose of lamotrigine for augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder from plasma lamotrigine concentration at week 2. *Ther Drug Monit* 2016; **38**:379 – 382.
12. Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; **54**: 9 – 13.
13. Anon. Using lithium safely. *Drug Ther Bull* 1999; **37**:22 – 24.
14. Nicholson J, et al. Monitoring patients on lithium – a good practice guideline. *Psychiatric Bulletin* 2002; **26**:348 – 351.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management: Clinical Guidance [CG185] 2014 (last updated February 2020); https://www.nice.org.uk/guidance/cg185.
16. Severus WE, et al. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder – a review? *Bipolar Disorders* 2008; **10**:231 – 237.
17. Nolen WA, et al. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). *Bipolar Disorders* 2013; **15**:100 – 109.
18. Nazirizadeh Y, et al. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; **66**:797 – 803.
19. Schoretsanitis G, et al. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for oral paliperidone. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; **11**:625 – 639.
20. Taylor D, et al. Plasma levels of tricyclics and related antidepressants: are they necessary or useful? *Psychiatric Bulletin* 1995; **19**:548–550.

21. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. *CNS Drugs* 2002; **16**: 695–714.
22. Allen MH, et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:272–275.
23. Bowden CL, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996; **153**:765–770.
24. Vazquez M, et al. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *BioMed Research International* 2014; **2014**:217–269.
25. Muller MJ, et al. Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Psychopharmacology* 2008; **23**:278–286.
26. Muller MJ, et al. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study. *Pharmacopsychiatry* 2006; **39**:41–46.

27. Bergemann N, et al. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; **14**:245–250.
28. Muller MJ, et al. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; **41**:673–679.
29. Sparshatt A, et al. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand* 2009; **120**:416–428.
30. Schoretsanitis G, et al. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *World J Biol Psychiatry* 2018; **19**:162–174.
31. Jonsson AK, et al. A compilation of serum concentrations of 12 antipsychotic drugs in a therapeutic drug monitoring setting. *Ther Drug Monit* 2019; **41**:348–356.
32. Reeves S, et al. Therapeutic window of dopamine D2/3 receptor occupancy to treat psychosis in Alzheimer's disease. *Brain* 2017; **140**:1117–1127.
33. Reeves S, et al. Therapeutic D2/3 receptor occupancies and response with low amisulpride blood concentrations in very late-onset schizophrenia-like psychosis (VLOSLP). *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; **33**:396–404.
34. Bowskill SV, et al. Plasma amisulpride in relation to prescribed dose, clozapine augmentation, and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002–2010. *Hum Psychopharmacol* 2012; **27**:507–513.
35. Mace S, et al. Aripiprazole: dose–response relationship in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2008; **23**:773–780.
36. Sparshatt A, et al. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**:1447–1456.
37. Kirschbaum KM, et al. Therapeutic monitoring of aripiprazole by HPLC with column-switching and spectrophotometric detection. *Clin Chem* 2005; **51**:1718–1721.
38. Kirschbaum KM, et al. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry* 2008; **9**:212–218.
39. Molden E, et al. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2006; **28**:744–749.
40. Bachmann CJ, et al. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2008; **30**:462–466.
41. Hendset M, et al. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; **63**:1147–1151.
42. Mallikaarjun S, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallelarm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013; **150**:281–288.
43. Korell J, et al. Determination of plasma concentration reference ranges for oral aripiprazole, olanzapine, and quetiapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; **74**:593–599.
44. Haring C, et al. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry* 1990; **147**:1471–1475.
45. Haring C, et al. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology* 1989; **99 Suppl**:S38–S40.
46. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; **171**: 109–112.
47. Ng CH, et al. An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; **20**:163–168.
48. Ruan CJ, et al. Clozapine metabolism in East Asians and Caucasians: a pilot exploration of the prevalence of poor metabolizers and a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:135–144.
49. de Leon J, et al. Do Asian patients require only half of the clozapine dose prescribed for Caucasians? A critical overview. *Indian J Psychol Med* 2020; **42**:4–10.
50. Suhas S, et al. Do Indian patients with schizophrenia need half the recommended clozapine dose to achieve therapeutic serum level? An exploratory study. *Schizophr Res* 2020; 222:195-201.
51. Bhattacharya R, et al. Clozapine prescribing: comparison of clozapine dosage and plasma levels between White British and Bangladeshi patients. *BJPsych Bulletin* 2021; 45:22–27.
52. Ruan CJ, et al. Exploring the prevalence of clozapine phenotypic poor metabolizers in 4 Asian samples: they ranged between 2% and 13. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:644–648.
53. de Leon J, et al. Using therapeutic drug monitoring to personalize clozapine dosing in Asians. *Asia-Pacific Psychiatry* 2020; **12**:e12384.
54. Rostami-Hodjegan A, et al. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:70–78.

55. Haack MJ, et al. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; **13**:381–385.
56. de Leon J, et al. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; **27**:1059–1063.
57. Espnes KA, et al. A puzzling case of increased serum clozapine levels in a patient with inflammation and infection. *Ther Drug Monit* 2012; **34**:489–492.
58. VanderZwaag C, et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996; **153**:1579–1584.

59. Perry PJ, et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; **148**:231–235.
60. Miller DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients. *J Clin Psychiatry* 1991; **52**:23–25.
61. Spina E, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia
resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology* 2000; **148**:83–89.
62. Hasegawa M, et al. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993; **13**:383–390.
63. Potkin SG, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; **55 Suppl B**:133–136.
64. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001; **35**:19–29.
65. Llorca PM, et al. Effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia: clinical response and plasma concentrations. *J Psychiatry Neurosci* 2002; **27**:30–37.
66. Xiang YQ, et al. Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; **83**:201–210.
67. Stieffenhofer V, et al. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry*
2011; **44**:55–59.
68. Lee J, et al. Quantifying intraindividual variations in plasma clozapine levels: a population pharmacokinetic approach. *J Clin Psychiatry*
2016; **77**:681–687.
69. Turrion MC, et al. Intra-individual variation of clozapine and norclozapine plasma levels in clinical practice. *Revista De Psiquiatria Y Salud*
Mental 2020; **13**:31–35.
70. Khan AY, et al. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005;
11:289–301.
71. Varma S, et al. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011;
1:47–66.
72. Greenwood-Smith C, et al. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *J Psychopharm* 2003; **17**:234–238.
73. Yusufi B, et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; **22**:238–243.
74. Remington G, et al. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology* 2013; **225**:505–518.
75. Couchman L, et al. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine: norclozapineratio in relation to prescribed dose and other factors:
data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Ther Drug Monit* 2010; **32**:438–447.
76. Volpicelli SA, et al. Determination of clozapine, norclozapine, and clozapine-N-oxide in serum by liquid chromatography. *Clin Chem* 1993;
39:1656–1659.
77. Guitton C, et al. Clozapine and metabolite concentrations during treatment of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 1999; **39**:721–728.
78. Palego L, et al. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: influence of patient-related variables.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; **26**:473–480.
79. Wang CY, et al. The differential effects of steady-state fluvoxamine on the pharmacokinetics of olanzapine and clozapine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; **44**:785–792.
80. Schoretsanitis G, et al. A comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; **12**:603–621.
81. Bishara D, et al. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor
occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:329–335.
82. Aravagiri M, et al. Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ther Drug Monit* 1997; **19**:307–313.
83. Gex-Fabry M, et al. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003; **25**:46–53.
84. Bergemann N, et al. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients.
Pharmacopsychiatry 2004; **37**:63–68.
85. Perry PJ, et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; **17**:472–477.
86. Fellows L, et al. Investigation of target plasma concentration–effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2003;**25**:682–

87. Mauri MC, et al. Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2005; **20**:55 – 60.
88. Rao ML, et al. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;
69:510 – 517.
89. Robertson MD, et al. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens – when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci* 2000; **45**:418 – 421.
90. Bech P, et al. Olanzapine plasma level in relation to antimanic effect in the acute therapy of manic states. *Nord J Psychiatry* 2006;

60:181 – 182.

91. Schoretsanitis G, et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: a Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft fur
Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry* 2020; **81**:19cs13169.

92. Noel C. A review of a recently published guidelines' "strong recommendation" for therapeutic drug monitoring of olanzapine, haloperidol, perphenazine, and fluphenazine. *Ment Health Clin* 2019; **9**:287 – 293.

93. Perry PJ, et al. The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; **25**:250 – 254.

94. Kelly DL, et al. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Human Psychopharmacol* 2006; **21**:393 – 398.

95. Patel MX, et al. Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999 – 2009. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:411 – 417.

96. Tsuboi T, et al. Predicting plasma olanzapine concentration following a change in dosage: a population pharmacokinetic study. *Pharmacopsychiatry* 2015; **48**:286 – 291.

97. Sparshatt A, et al. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**:1108 – 1123.

98. Hasselstrom J, et al. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2004; **26**:486 – 491.

99. Winter HR, et al. Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; **18**:81 – 98.

100. Li KY, et al. Multiple dose pharmacokinetics of quetiapine and some of its metabolites in Chinese suffering from schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin* 2004; **25**:390 – 394.

101. McConville BJ, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**:252 – 260.

102. Castberg I, et al. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1540 – 1545.

103. Aichhorn W, et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; **21**:81 – 85.

104. Mauri MC, et al. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder: a naturalistic study with drug plasma levels. *Expert Opin Pharmacother* 2007; **8**:2207 – 2213.

105. Patteet L, et al. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit* 2012; **34**:629 – 651.

106. Fisher DS, et al. Plasma concentrations of quetiapine, N-desalkylquetiapine, o-desalkylquetiapine, 7-hydroxyquetiapine, and quetiapine sulfoxide in relation to quetiapine dose, formulation, and other factors. *Ther Drug Monit* 2012; **34**:415 – 421.

107. Sparshatt A, et al. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs* 2008; **22**:49 – 68.

108. Olesen OV, et al. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit* 1998; **20**:380 – 384.

109. Remington G, et al. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; **163**:396 – 401.

110. Seto K, et al. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit* 2011; **33**:275 – 283.

111. Lane HY, et al. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**:209 – 214.

112. Taylor D. Risperidone long-acting injection in practice - more questions than answers? *Acta Psychiatr Scand* 2006; **114**:1 – 2.

113. Nyberg S, et al. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999; **156**:869 – 875.

114. Uchida H, et al. Predicting dopamine D receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:318 – 325.

115. Medori R, et al. Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; **16**:233 – 240.

116. Gefvert O, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal ConstaTM) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; **8**:27 – 36.

117. Nyberg S, et al. D2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. *Am J Psychiatry* 1995; **152**:173 – 178.

118. Moriguchi S, et al. Estimated dopamine D(2) receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *J Clin Psychopharmacol* 2013; **33**:682 – 685.

119. Tsuboi T, et al. Challenging the need for sustained blockade of dopamine D(2) receptor estimated from antipsychotic plasma levels in the maintenance treatment
120. Takeuchi H, et al. Dose reduction of risperidone and olanzapine and estimated dopamine D(2) receptor occupancy in stable patients with
schizophrenia: findings from an open label, randomized, controlled study. J Clin Psychiatry 2014; 75:1209 – 1214.
121. Bowskill SV, et al. Risperidone and total 9-hydroxyrisperidone in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug
monitoring service, 2002 – 2010. Ther Drug Monit 2012; 34:349 – 355.
122. Pandina GJ, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults
with acutely exacerbated schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2010; 30:235 – 244.
123. Mauri MC, et al. Paliperidone long-acting plasma level monitoring and a new method of evaluation of clinical Stability. Pharmacopsychiatry
2017; 50:145 – 151.
124. Paletta S, et al. Two years of maintenance therapy with paliperidone long-acting in schizophrenia and schizoaffective disorder: a study with
plasma levels. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26:S556 – S557.
125. Berwaerts J, et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia:
A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2015; 72:830 – 839.

تفسير تراكيز الدم بعد الوفاة.

كثيرٌ مما هو معروف عن توزيع العقاقير في الجسم أثناء الحياة، ولكن القليل نسبيًا مما هو

معروف عن هذه المعلمات ذاتها بعد الوفاة. هناك العديد من العقاقير التي تخضع لتغييرات في التوزيع بعد الوفاة، ولكن بسبب الأسباب العملية الواضحة، فإن البحث في الآليات ومدى هذه التأثيرات محدود جدًا. أفضل ما يمكن قوله هو أن تركيز الدواء في البلازما المقاسة أثناء الحياة قد يكون مختلفًا تمامًا عن التركيز المقاس في وقت ما بعد الوفاة (عادة في الدم الكلي من الشريان الفخذي).

هناك العديد من العمليات المسؤولة عن هذه التغييرات. في الحياة، تعمل آليات نشطة على تركيز بعض العقاقير في بعض الأعضاء أو الأنسجة. بعد الوفاة، يحدث الانتشار ال passif مع انهيار أغشية الخلايا، وهذا يعني أن عينات الدم بعد الوفاة ستظهر تراكيزًا أعلى لبعض العقاقير مما شوهد خلال الحياة. (هذا ما يُعرف بإعادة التوزيع بعد الوفاة (PMR) وقد وصف بأنه "كابوس سمومي" نظرًا لعدد العمليات المختلفة المتضمنة.) بالإضافة إلى ذلك، تظهر الأوعية الدموية المركزية المحيطة بالأعضاء الرئيسية تركيزات دوائية أعلى بكثير من العينات الطرفية البعيدة نسبيًا. إعادة التوزيع بعد الوفاة وعمليات أخرى تعتمد على درجة الحرارة والزمن، وبالتالي فإن الوقت منذ الوفاة وظروف التخزين هي عوامل مهمة في تغير تركيز الدم. يميل إعادة التوزيع بعد الوفاة إلى أن يكون أكبر مع العقاقير ذات الحجم الكبير من التوزيع (أي تلك التي تفوق تراكيز الأنسجة في الحياة بكثير عن تراكيز الدم) خاصة عندما يتم إعطاؤها على مدى فترة طويلة خلال الحياة.

عمليات أخرى ذات أهمية تشمل توليف بعض المركبات بعد الوفاة. على سبيل المثال، يمكن للجسم توليف غاما هيدروكسي بوتيرات. قد يسمح الإصابة بالصدمة بإدخال الخمائر التي تستقلب الجلوكوز إلى الكحول.
ظاهرة أخرى هي تحلل العقاقير بواسطة البكتيريا (مثل الكلونازيبام والنيترازيبام) أو الفطريات. كما يبدو أن استقلاب بعض العقاقير (مثل الكوكايين، على سبيل المثال) يستمر بعد الوفاة (على الرغم من أن هذا قد يكون بسبب عدم استقرار كيميائي بسيط للمركب الأصلي).

تقدم الجدول 11.3 بعض العوامل ذات الصلة بتغيرات تركيز الدواء بعد الوفاة والعواقب المحتملة لهذه العمليات. عمومًا، لا يمكن تفسير تركيز الدم بعد الوفاة بشكل منطقي. حتى في حالة توفر مستويات خلال الحياة، يتفق الخبراء على أن تفسير مستويات الدم بعد الوفاة، بالنسبة لمعظم العقاقير في معظم الحالات، يكاد يكون مستحيلاً: لا يجب بالتأكيد أن يُعتبر ارتفاع التراكيز، في غياب الأدلة الأخرى، دليلاً على وفاة بسبب جرعة زائدة، على سبيل المثال. هناك مصادر مرجعية مفيدة لتفسير تحاليل العينات بعد الوفاة، مثل المراجعات المنهجية لـ كيتولا وكريكو وكيتولا وأوجانبيرا. يجب دائمًا طلب المشورة الخبرية عند النظر في دور الدواء في وفاة ما

لجدول 11.3 العوامل المؤثرة على تراكيز الدم بعد الوفاة

العامل	أمثلة	النتائج
إعادة توزيع الدواء من الأنسجة إلى الحجرة	معظم الأدوية ذات الحجم الكبير	تراكيز ما بعد الوفاة تصل إلى 10

الدموية	للتوزيع، مثل الكلوزابين، أولانزابين، الميثادون، مثبطات امتصاص إعادة الامتصاص الانتقائية للسيروتونين، مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقية، وميرتازابين قد لا تحدث أي تأثير كبير مع الريسبيريدون، أريبيبرازول أو كويتيابين.	مرات أعلى من التراكيز خلال الحياة، وفي بعض الأحيان تكون أعلى بعد ذلك.
توزيع غير متساوٍ للأدوية في حجرة الدم وفي الأعضاء (أي أن موقع جمع الدم يؤثر على التركيز)	معظم الأدوية، مثل الكلوزابين، المضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقية، مثبطات امتصاص إعادة الامتصاص الانتقائية للسيروتونين، الدولوكستين، البنزوديازيبينات، كويتيابين	التراكيز قد تتفاوت بشكل كبير وفقًا لموقع الجمع في فترة ما بعد الوفاة، على سبيل المثال، الدم الفخذي مقابل الدم في القلب
تحلل الأدوية في الأنسجة بعد الوفاة (عادةً بواسطة تحلل البكتيري)	لم تدرس على نطاق واسع ولكن من المعروف أنه يحدث مع الأولانزابين، الريسبيريدون، وبعض البنزوديازيبينات. الفطريات يمكنها استقلاب الأميتريبتيلين، الميرتازابين، وزولبيدم.	قد تكون التراكيز بعد الوفاة أقل من التراكيز خلال الحياة
تحلل/تفكك ما بعد الوفاة	الكوكايين يتم استقلابه/تفككه بعد الوفاة. العديد من الأدوية الأخرى غير مستقرة في العينات ما بعد الوفاة. قد تنتج الخمائر الإيثانول بعد الإصابة.	قد تكون التراكيز بعد الوفاة أقل (في حالة الكوكايين) أو أعلى (في حالة الكحول) من التراكيز خلال الحياة.

References

1. Pounder DJ, et al. Post-mortem drug redistribution–a toxicological nightmare. *Forensic Sci Int* 1990; **45**:253–263.
2. Ferner RE. Post-mortem clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 2008; **66**:430–443.
3. Flanagan RJ, et al. Analytical toxicology: guidelines for sample collection postmortem. *Toxicol Rev* 2005; **24**:63–71.
4. Kennedy MC. Post-mortem drug concentrations. *Intern Med J* 2010; **40**:183–187.
5. Ketola RA, et al. Drug concentrations in post-mortem specimens. *Drug Test Anal* 2019; **11**:1338–1357.
6. Ketola RA, et al. Summary statistics for drug concentrations in post-mortem femoral blood representing all causes of death. *Drug Test Anal* 2019; **11**:1326–1337.
7. Flanagan RJ. Poisoning: fact or fiction? *Med Leg J* 2012; **80**:127–148.
8. Flanagan RJ, et al. Effect of post-mortem changes on peripheral and central whole blood and tissue clozapine and norclozapine concentrations in the domestic pig (Sus scrofa). *Forensic SciInt* 2003; **132**:9–17.
9. Flanagan RJ, et al. Suspected clozapine poisoning in the UK/Eire, 1992–2003. *Forensic Sci Int* 2005; **155**:91–99.
10. Saar E, et al. The time-dependant post-mortem redistribution of antipsychotic drugs. *Forensic Sci Int* 2012; **222**:223–227.
11. Caplehorn JR, et al. Methadone dose and post-mortem blood concentration. *Drug Alcohol Rev* 2002; **21**:329–333.
12. Lewis RJ, et al. Paroxetine in postmortem fluids and tissues from nine aviation accident victims. *J Anal Toxicol* 2015; **39**:637–641.
13. Launiainen T, et al. Drug concentrations in post-mortem femoral blood compared with therapeutic concentrations in plasma. *Drug Test Anal* 2014; **6**:308–316.
14. Soderberg C, et al. Reference values of lithium in postmortem femoral blood. *Forensic Sci Int* 2017; **277**:207–214.
15. Linnet K, et al. Postmortem femoral blood concentrations of risperidone. *J Anal Toxicol* 2014; **38**:57–60.
16. Skov L, et al. Postmortem femoral blood reference concentrations of aripiprazole, chlorprothixene, and quetiapine. *J Anal Toxicol* 2015; **39**:41–44.
17. Rodda KE, et al. The redistribution of selected psychiatric drugs in post-mortem cases. *Forensic Sci Int* 2006; **164**:235–239.
18. Scanlon KA, et al. Comprehensive duloxetine analysis in a fatal overdose. *J Anal Toxicol* 2016; **40**:167–170.
19. Breivik H, et al. Post mortem tissue distribution of quetiapine in forensic autopsies. *Forensic Sci Int* 2020; **315**:110413.
20. Butzbach DM, et al. Bacterial degradation of risperidone and paliperidone in decomposing blood. *J Forensic Sci* 2013; **58**:90–100.
21. Martinez-Ramirez JA, et al. Search for fungi-specific metabolites of four model drugs in postmortem blood as potential indicators of postmortem fungal metabolism. *Forensic Sci Int* 2016; **262**:173–178.
22. Martinez-Ramirez JA, et al. Studies on drug metabolism by fungi colonizing decomposing human cadavers. Part II: biotransformation of five model drugs by fungi isolated from post-mortem material. *Drug Test Anal* 2015; **7**:265–279.

التصرف بناءً على نتائج تركيز الكلوزابين في البلازما

في معظم البلدان المتقدمة، يُستخدم تحليل تركيز الكلوزابين في الدم على نطاق واسع. الجدول أدناه يقدم بعض النصائح العامة حول الإجراءات التي يجب اتخاذها عندما يقع مستوى الكلوزابين ضمن نطاق معين. النطاقات الموضحة قليلاً تعتبر تقريبية ومناسبة - لا يمكن معرفة التركيز الذي قد يستجيب له مريض معين دون محاولة باستخدام الكلوزابين. معظم الآثار السلبية تتعلق بالجرعة أو مستوى البلازما بشكل خطي أو متسارع. وهذا يعني أنه لا يوجد تغيير فجائي في خطر النوبات، على سبيل المثال، عند جرعة معينة أو تركيز بلازمي. ونتيجة لذلك، يجب أن يُعتبر الجدول 11.4 أكثر مساعدة في اتخاذ القرارات بدلاً من تعليمات قائمة على الأدلة الصارمة. لاحظ أيضًا تأثير التحمل للآثار السلبية - العديد من المرضى يعانون من أعباء آثار سلبية كبيرة قبل بلوغ مستويات علاجية، وتنخفض مع مرور الوقت مع تطور التحمل.

الجدول 11.4: تأثير نتائج تركيز الكلوزابين في البلازما

تركيز البلازما	حالة الاستجابة	حالة التحمل	الاجراء المقترح
أقل من 350 ميكروغرام/لتر	ضعيف	ضعيف	زيادة الجرعة ببطء شديد لتحقيق مستوى يبلغ 350 ميكروغرام/لت
	ضعيف	جيد	زيادة الجرعة لتحقيق مستوى يبلغ 350 ميكروغرام/لتر
	جيد	ضعيف	الحفاظ على الجرعة. اعتبار التقليل التدريجي من الجرعة بحذر إذا لم يتحسن التحمل.
	جيد	جيد	متابعة الوضع. لا حاجة لأي إجراء
350-500 ميكروغرام/لتر	ضعيف	ضعيف	زيادة الجرعة ببطء وفقًا للتحمل، لتحقيق مستوى أعلى من ٥٠٠ ميكروغرام/لتر. اعتبار العلاج الوقائي لمضاد التشنج. إذا لم يحدث تحسن، فكر في تكثيف العلاج
	ضعيف	جيد	زيادة الجرعة ببطء وفقًا للتحمل، لتحقيق مستوى أعلى من 500 ميكروغرام/لتر. اعتبار العلاج الوقائي لمضاد التشنج. إذا لم يحدث تحسن، التفكير في تكثيف العلاج.
	جيد	ضعيف	الحفاظ على الجرعة لمراقبة تحسن التحمل. اعتبار التقليل التدريجي من الجرعة بحذر لتحقيق مستوى في البلازما حوالي 350 ميكروغرام/لتر
	جيد	جيد	متابعة الوضع. لا حاجة لأي إجراء.
500-1000 ميكروغرام/لتر	ضعيف	ضعيف	النظر في استخدام مضاد للتشنج الوقائي. النظر في التكثيف. محاولة تقليل الجرعة إذا نجح التكثيف
	ضعيف	جيد	النظر في استخدام مضاد للتشنج الوقائي. النظر في التكثيف
	جيد	ضعيف	محاولة التقليل التدريجي من الجرعة ببطء لتحقيق مستوى في البلازما من ٣٥٠-٥٠٠ ميكروغرام/لتر ما لم يكن هناك استجابة معروفة عند مستوى أقل. إذا كانت هذه الحالة، الحفاظ على الجرعة والنظر في إضافة مضاد للتشنج. تحسين معالجة الآثار الجانبية
	جيد	جيد	الحفاظ على الجرعة إذا استمر التحمل الجيد

(مواصلة)

تركيز البلازما	حالة الاستجابة	حالة التحمل	الاجراء المقترح
أكثر من 1000 ميكروغرام/لتر	ضعيف	ضعيف	إضافة مضاد للتشنج. محاولة التكثيف. تقليل الجرعة لتحقيق مستوى أقل من 1000 ميكروغرام/لتر. النظر في التوقف عن علاج الكلوزابين.
	ضعيف	جيد	إضافة مضاد للتشنج. محاولة التكثيف. إذا نجح التكثيف، خفض الجرعة لتحقيق مستوى أقل من 1000 ميكروغرام/لتر. إذا لم يكن ناجحًا، النظر في التوقف عن علاج الكلوزابين
	جيد	ضعيف	إضافة مضاد للتشنج. محاولة التقليل التدريجي من الجرعة لتحقيق مستوى في البلازما أقل من 1000 ميكروغرام/لتر
	جيد	جيد	إضافة مضاد للتشنج. مراقبة عن كثب؛ محاولة التقليل من الجرعة فقط إذا تراجعت قابلية التحمل

ملاحظات

استجابة ضعيفة لا استجابة أو استجابة غير مرضية للكلوزابين. على سبيل المثال، ليس بشكل كافٍ جيدًا ليتم إطلاق سراحه.

استجابة جيدة تغييرات إيجابية واضحة تتعلق باستخدام الكلوزابين. المريض على الأرجح ملائم للخروج إلى الرعاية المدعومة أو غير المدعومة في المجتمع.

تحمل سيئ تقييد الجرعة بواسطة الآثار الجانبية مثل ارتفاع ضربات القلب، النعاس، فرط اللعاب، انخفاض ضغط الدم (انظر الفصل 1 لاقتراحات علاج للأثار الجانبية).

تحمل جيد يتحمل المريض العلاج بشكل جيد ولا توجد علامات على سمية خطيرة.

التكثيف إضافة مضاد للذهان آخر أو مثبط المزاج (انظر الفصل 1).

- في جميع الحالات، تأكد من العلاج الكافي للإمساك الناجم عن الكلوزابين. الإمساك يعتمد على الجرعة. تأكد من حدوث حركات أمعاء منتظمة وسجل وظيفة الأمعاء. الإمساك يتطلب ملينات منشطة مثل السينا (انظر الفصل 1).
- النوبات الصرعية تعتمد على مستوى الجرعة ومستوى البلازما. المضادات الملائمة للتشنجات هي الفالبروات، لاموتريجين، ونادرًا ما يتم استخدام التوبيرامات. استخدم لاموتريجين إذا كانت الاستجابة ضعيفة؛ الفالبروات إذا كانت الأعراض العاطفية موجودة (انظر الفصل 2). لاحظ أن استخدام الفالبروات يزيد من خطر النيوتروبينيا مع الكلوزابين.

* ينطبق هذا الجدول على نتائج المرضى على جرعة مستقرة من الكلوزابين مع الالتزام الجيد المؤكد.

** يجب استخدام مضادات الاختلاج في المرضى الذين تتجاوز مستوى البلازما 600 ميكروغرام/لتر، ما لم يكن تخطيط الدماغ الكهربائي طبيعيًا، وفي تلك الحالات التي يعاني فيها المريض من نوبات صرعية ناتجة عن الكلوزابين.

References

1. Varma S, et al. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; **1**:47 – 66.

2. Yusufi B, et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; **22**:238 – 243.

3. Malik S, et al. Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: A case control study using register data. *Schizophr Res* 2018; **195**:267 – 273.

العقاقير النفسية ووظيفة إنزيم السيتوكروم (CYP)

تقدم المعلومات حول تأثير الأدوية على وظيفة السيتوكروم (CYP) مساعدة في توقع أو تأكيد التفاعلات المشتبه فيها والتي قد لم يتم كشفها في التجارب التنظيمية أو في الاستخدام السريري (ويُطلق عليها في بعض الأحيان التنبؤ من "المبادئ الأولى"). استخدام "المبادئ الأولى" يعني ببساطة فهم وتفسير المعلومات الفارماكينتيكية وتوقع التأثير الصافي لدمج دوائين أو أكثر في الجسم.
بالإضافة إلى تأثير الأدوية المشاركة في التناول على وظيفة السيتوكرومCYP ، فإن التعددية الجينية المرتبطة ببعض مسارات الإنزيمات) مثل إنزيمات(2 D6و 2 C9و 2 (C19) قد تشكل أيضًا مصدرًا للتباين بين الأفراد في استقلاب بعض الأدوية.
من الصعب توقع تأثير التعددية الجينية والتفاعل الفارماكينتيكي لأن بعض الأدوية يتم تحللها بواسطة أكثر من إنزيم ومسارًا بديلًا (أو أكثر) قد يعوض إذا تم تثبيط مسارات الإنزيم الأخرى.
وظيفة السيتوكرومات ليست الاعتبار الوحيد. البروتين المنقول بي-جليكوبروتين (P-gp) هو بروتين ناقل للدواء يوجد في جدار المعدة. يمكن لـ P-gp طرد الأدوية (عملية نشطة) التي تنتشر (عملية سلبية) عبر جدار المعدة. يتواجد P-gp أيضًا في الخصيتين وفي حاجز الدماغ الدموي. من المتوقع أن تزيد الأدوية التي تثبط P-gp من امتصاص الأدوية الأخرى) التي هي مركبات لـ(P-gp ، ومن المتوقع أن تقلل الأدوية التي تنشط P-gp من امتصاص الأدوية) التي هي مركبات لـ .(P-gp تم العثور على العديد من الأدوية التي هي مركبات لـ CYP3A4 لتكون أيضًا مركبات لـ.P-gp

تم تحديد UDP-glucuronosyl transferase (UGT) كإنزيم مسؤول عن تفاعلات المرحلة الثانية (التكاثر). يعد الفالبروات من مثبطات UGT الفعالة، لذا فإن تفاعله مع اللاموتريجين، الذي يتم تحلله بشكل أساسي بواسطةUGT ، هو مثال على ذلك. تشارك أيضًا إنزيمات UGT في استقلاب لوماتيبيرون، وأولانزابين، وتوبيرامات، وتريفلوبرازين.

في الجدول أدناه:
تشير الأدوية المظللة **بالخط العريض** إلى:
- مسار إنزيمي استقلابي سائد أو
- نشاط إنزيمي سائد (تثبيط أو تحفيز)

تشير الأدوية المحوَّلة بعلامة * إلى:
- معروفة بأنها مسار أو نشاط إنزيمي استقلابي ثانوي (أي لم يتبين أنها ذات أهمية سريرية)

تشير الأدوية بالخط العادي (غير المظلل وبدون *) إلى:
- مسار(ات) أو نشاط إنزيمي أيضي حيث يكون الأثر غير واضح أو غير معروف ملاحظة: المعلومات حول وظيفة CYP مستمدة من SPCs الفردية والتسمية الأمريكية (الوصول في أغسطس 2020) ومن استعراض منهجي حديث.[1]

لا تتضمن الجداول تفاصيل حول تأثيرات الأدوية غير النفسية على وظيفة CYP.

ALGRAWANY

التدخين والأدوية النفسية

يحتوي دخان التبغ على هيدروكربونات عطرية متعددة الحلقات تحفز بعض الإنزيمات الكبدية (2CYP1A على وجه الخصوص).[1] الإنزيمات الأخرى التي يمكن أن يسببها التدخين هي 19CYP2C وربما 4CYP3A وبعض أنواع UGT (ناقلات الغليكوزيل).[2] يتم تحديد مدى تحريض الإنزيم من خلال عدد ونوع السجائر المدخنة ودرجة استنشاق الدخان.[3] بالنسبة لبعض الأدوية المستخدمة في الطب النفسي، يؤدي التدخين إلى انخفاض كبير في مستويات بلازما الدواء ويتطلب الأمر جرعات أعلى من غير المدخنين. قد يؤثر التدخين أيضًا على استقلاب الكحول عن طريق تحفيز CYP2E1.[3]

عندما يتوقف الناس عن التدخين، ينخفض نشاط الإنزيم إلى النصف تقريبًا كل يومين.4 (ليس لبدائل النيكوتين أو السجائر الإلكترونية أي تأثير على هذه العملية.) ثم ترتفع مستويات الأدوية المؤثرة في البلازما، بشكل كبير في بعض الأحيان. عادة ما يكون تخفيض الجرعة ضرورياً. إذا تم استئناف التدخين، يزداد نشاط الإنزيم، وتنخفض مستويات البلازما، ومن ثم يلزم زيادة الجرعة. العملية معقدة، ومن الصعب التنبؤ بتأثيراتها. وبطبيعة الحال، عدد قليل من الناس يتمكنون من الإقلاع عن التدخين تماماً، لذلك يتم تقديم تعقيد إضافي من خلال التدخين المتقطع والمحاولات المتكررة للتوقف تماماً. من الضروري المراقبة الدقيقة لمستويات البلازما (حيثما كان ذلك مفيدًا)، والتقدم السريري وشدة التأثير السلبي. يقدم الجدول أدناه تفاصيل عن المؤثرات العقلية المعروفة بتأثرها بحالة التدخين.

الدواء	تأثير التدخين	الإجراءات الواجب اتخاذها بشأن الإقلاع عن التدخين	الإجراء الواجب اتخاذه عند العودة
أغوميلاتين [5]	انخفاض مستويات البلازما	المراقبة عن كثب قد تكون هناك حاجة إلى تقليلها	النظر في إعادة تقديم جرعة التدخين السابقة
البنزوديازيبينات[3،6]	انخفاض مستويات البلازما بنسبة 0-50% (يعتمد على حالة الدواء والتدخين)	راقب عن كثب فكر في تقليل الجرعة بنسبة تصل إلى 25% خلال أسبوع واحد	راقب عن كثب فكر في إعادة البدء بجرعة التدخين "العادية".
كاربامازيبين [3]	غير واضح، ولكن التدخين قد يقلل من مستويات الكاربامازيبين في البلازما إلى حد ما	مراقبة التغيرات في شدة الآثار الضارة	مراقبة مستويات البلازما
الكلوربرومازين [3،6،7]	انخفضت مستويات البلازما. تقديرات متنوعة للتأثير الدقيق	راقب عن كثب، وفكر في تقليل الجرعة	راقب عن كثب، وفكر في استئناف جرعة التدخين السابقة
كلوزابين [8-13]	تنخفض مستويات البلازما بنسبة تصل إلى 50%. قد يكون انخفاض مستوى البلازما أكبر لدى أولئك الذين يأخذون الفالبروات. يتم عكس التأثير عن طريق تناول فلوفوكسامين 14 بشكل مشترك	خذ مستوى البلازما قبل التوقف. عند التوقف، قلل الجرعة تدريجيًا (على مدار أسبوع) حتى تصل إلى حوالي 75% من الجرعة الأصلية (أي قلل بنسبة 25%). كرر مستوى البلازما بعد أسبوع من التوقف. توقع المزيد من تخفيض الجرعة	خذ مستوى البلازما قبل إعادة البدء. قم بزيادة الجرعة إلى جرعة التدخين السابقة خلال أسبوع واحد. كرر مستوى البلازما. يعد التدهور أمرًا شائعًا إذا سمحت زيادة الجرعة بانخفاض مستويات الدم

(يتبع)

(يتبع)

الدواء	تأثير التدخين	الإجراءات الواجب اتخاذها بشأن الإقلاع عن التدخين	الإجراء الواجب اتخاذه عند العودة
دوكسيبين[2،16]	انخفضت مستويات البلازما بحوالي 25% (زيادة مستويات مستقلب النوردوكسيبين)	المراقبة عن كثب قد تكون هناك حاجة إلى تقليلها	النظر في إعادة تقديم الجرعة السابقة
دولوكستين[17،18]	قد تنخفض مستويات البلازما بنسبة تصل إلى 50%	المراقبة عن كثب قد تكون هناك حاجة إلى تقليلها	النظر في إعادة تقديم جرعة التدخين السابقة
اسيتالوبرام[19]	في الممارسة العملية، يعاني المدخنون من انخفاض مستويات الدم على الرغم من إعطائهم جرعات أعلى. قد يصل انخفاض المستويات إلى 50٪ (ربما عن طريق تحفيز 19CYP2C).	راقب عن كثب فكر في تخفيض الجرعة بنسبة 25٪	راقب عن كثب إعادة جرعة التدخين
الفلوفينازين [20]	يقلل من مستويات البلازما بنسبة تصل إلى 50%	عند التوقف، قلل الجرعة بنسبة 25%. راقب بعناية بعد 4-8 أسابيع. النظر في مزيد من تخفيض الجرعة	عند إعادة البدء، قم بزيادة الجرعة إلى جرعة التدخين السابقة
فلوفوكسامين [21]	انخفضت مستويات البلازما بحوالي الثلث	المراقبة عن كثب قد تكون هناك حاجة إلى تقليلها	قد يلزم زيادة الجرعة إلى المستوى السابق
هالوبيريدول[22،23]	يقلل مستويات البلازما بحوالي 25-50%	تقليل الجرعة بحوالي 25%. مراقبة بعناية. النظر في مزيد من تخفيض الجرعة	عند إعادة البدء، قم بزيادة الجرعة إلى جرعة التدخين السابقة
لوكسابين [24] **(استنشاق)**	تم تقليل عمر النصف من 15.7 ساعة إلى 13.6 ساعة	مراقبة	مراقبة
ميرتازابين [25]	غير واضح، ولكن من المحتمل أن يكون التأثير ضئيلًا	مراقبة	مراقبة
أولانزابين[26-29]	يقلل مستويات البلازما بحوالي 50%	خذ مستوى البلازما قبل التوقف. عند التوقف، قلل الجرعة بنسبة 25%. بعد أسبوع واحد، كرر مستوى البلازما. النظر في مزيد من تخفيض الجرعة	خذ مستوى البلازما قبل إعادة التشغيل. قم بزيادة الجرعة إلى جرعة التدخين السابقة خلال أسبوع واحد. كرر مستوى البلازما
ريسبيريدون / بالبيريدون[2،30]	من المحتمل أن تكون تراكيز الشطر النشط أقل عند المدخنين. تأثير طفيف (ربما عن طريق تحفيز 4CYP3A)	مراقبة عن كثب	مراقبة عن كثب

(يتبع)

(يتبع)

ALGRAWANY

الدواء	تأثير التدخين	الإجراءات الواجب اتخاذها بشأن الإقلاع عن التدخين	الإجراء الواجب اتخاذه عند العودة
ترازودون [31]	تنخفض حوالي 25%	مراقبة زيادة التخدير. النظر في خفض الجرعة	مراقبة عن كثب. النظر في زيادة الجرعة
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة[3،6]	انخفضت مستويات البلازما بنسبة 25-50٪.	مراقبة عن كثب. فكر في تقليل الجرعة بنسبة 10-25% خلال أسبوع واحد. النظر في مزيد من تخفيض الجرعة	مراقبة عن كثب. فكر في استئناف جرعة التدخين السابقة
زوكلوبينثيكسول[32،33]	غير واضح، ولكن من المحتمل أن يكون التأثير ضئيلًا.	مراقبة.	مراقبة.

ملاحظة: تدخين السجائر فقط يحفز الإنزيمات الكبدية بالطريقة الموضحة أعلاه - فبدائل النيكوتين وأجهزة التبخير والسجائر الإلكترونية (التي لا تحتوي على مركبات عطرية متعددة الحلقة) ليس لها أي تأثير على نشاط الإنزيم (انظر Blacker, 2020,34 للحصول على حالة توضيحية).

References

1. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; **64**:1917 – 1921.
2. Scherf-Clavel M, et al. Analysis of smoking behavior on the pharmacokinetics of antidepressants and antipsychotics: evidence for the role of alternative pathways apart from CYP1A2. *Int Clin Psychopharmacol* 2019; **34**:93 – 100.
3. Desai HD, et al. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001; **15**:469 – 494.
4. Faber MS, et al. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004; **76**:178 – 184.
5. Servier Laboratories Limited. Summary of Product Characteristics. Valdoxan (Agomelatine) 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/ medicine/21830.
6. Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989; **17**:90 – 108.
7. Goff DC, et al. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; **149**:1189 – 1194.
8. Haring C, et al. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry* 1990; **147**:1471 – 1475.
9. Haring C, et al. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology* 1989; **99 Suppl**:S38 – S40.
10. Diaz FJ, et al. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry* 2008; **41**:81 – 91.
11. Murayama-Sung L, et al. The impact of hospital smoking ban on clozapine and norclozapine levels. *J Clin Psychopharmacol* 2011; **31**:124 – 126.
12. Cormac I, et al. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2010; **121**:393 – 397.
13. Tsuda Y, et al. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 2014; **4**:e004216.
14. Augustin M, et al. Effect of fluvoxamine augmentation and smoking on clozapine serum concentrations. *Schizophr Res* 2019; **210**:143 – 148.
15. Qurashi I, et al. Changes in smoking status, mental state and plasma clozapine concentration: retrospective cohort evaluation. *BJPsych Bulletin* 2019; **43**:271 – 274.
16. Ereshefsky L, et al. Pharmacokinetic factors affecting antidepressant drug clearance and clinical effect: evaluation of doxepin and imipramine – new data and review. *Clin Chem* 1988; **34**:863 – 880.
17. Fric M, et al. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; **41**:151 – 155.
18. Augustin M, et al. Differences in duloxetine dosing strategies in smoking and nonsmoking patients: therapeutic drug monitoring uncovers the impact on drug metabolism. *J Clin Psychiatry* 2018; **79**:17m12086.

19. Scherf-Clavel M, et al. Smoking is associated with lower dose-corrected serum concentrations of escitalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:485 – 488.
20. Ereshefsky L, et al. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985; **20**:329 – 332.
21. Spigset O, et al. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; **58**:399 – 403.
22. Jann MW, et al. Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology* 1986; **90**:468 – 470.
23. Shimoda K, et al. Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1999; **21**:293 – 296.
24. Takahashi LH, et al. Effect of smoking on the pharmacokinetics of inhaled loxapine. *Ther Drug Monit* 2014; **36**:618 – 623.
25. Grasmader K, et al. Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; **60**:473 – 480.
26. Carrillo JA, et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; **23**:119 – 127.
27. Gex-Fabry M, et al. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003; **25**:46 – 53.
28. Bigos KL, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008; **48**:157 – 165.
29. Lowe EJ, et al. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010; **44**:727 – 732.
30. Schoretsanitis G, et al. Effect of smoking on risperidone pharmacokinetics – a multifactorial approach to better predict the influence on drug metabolism. *Schizophr Res* 2017; **185**:51 – 57.
31. Ishida M, et al. Effects of various factors on steady state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; **10**:143 – 146.
32. Jann MW, et al. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; **10**:315 – 333.
33. Jorgensen A, et al. Zuclopenthixol decanoate in schizophrenia: serum levels and clinical state. *Psychopharmacology* 1985; **87**:364 – 367.
34. Blacker CJ. Clinical issues to consider for clozapine patients who vape: a case illustration. *Focus (American Psychiatric Publishing)* 2020; **18**:55 – 57

ALGRAWANY

التفاعلات الدوائية مع الكحول :

التفاعلات الدوائية مع الكحول معقدة. يجب أخذ العديد من العوامل المتعلقة بالمريض والمتعلقة بالمخدرات بعين الاعتبار. قد يكون من الصعب التنبؤ بالنتائج بدقة لأن عددًا من العمليات قد تحدث في وقت واحد أو على التوالي.

التفاعلات الدوائية 4-1

يتم امتصاص الكحول (الإيثانول) من الجهاز الهضمي ويتم توزيعه في ماء الجسم. يكون حجم التوزيع أصغر عند النساء وكبار السن حيث تكون مستويات الكحول في البلازما أعلى عند تناول "جرعة" معينة من الكحول مقارنة بالشباب الذكور. يتعرض ما يقرب من 10% من الكحول المتناول إلى عملية الاستقلاب للمرور الأول بواسطة هيدروجيناز الكحول (ADH). يتم استقلاب نسبة صغيرة من الكحول عن طريق ADH في المعدة.

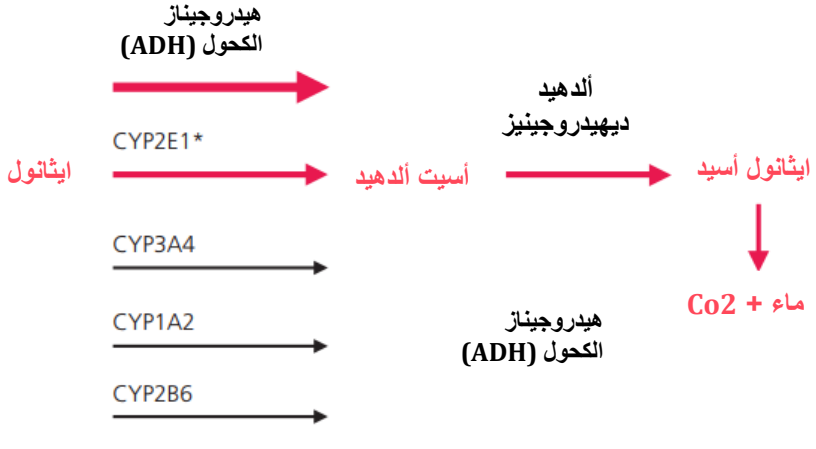
ويتم استقلاب المتبقى في الكبد بواسطة ADH و1CYP2E. لدى النساء قدرة أقل على الاستقلاب عن طريق ADH مقارنة بالرجال. يلعب 1CYP2E دورًا ثانويًا في الأشخاص الذين يشربون الكحول من حين لآخر ولكنه طريق استقلابي مهم ومحفز لدى الأشخاص الذين يشربون الكحول بكثرة بشكل مزمن. تلعب 2CYP1A و4CYP3A والعديد من إنزيمات CYP الأخرى أيضًا دورًا ثانويًا

يقوم 1CYP2E وADH بتحويل الكحول إلى أسيتالديهيد وهو المادة السامة المسؤولة عن الأعراض لـ "التفاعل المضاد" (مثل الاحمرار والصداع والغثيان والشعور بالضيق) والمركب الذي يلعب دور في تلف الكبد. قد يكون له أيضًا تأثيرات نفسية - يتم استقلاب الإيثانول إلى أسيتالديهيد بواسطة 1CYP2E في الدماغ. ومن المعروف أيضًا أن إنزيم الكاتلاز يستقلب الكحول إلى أسيتالديهيد في الدماغ وفي أماكن أخرى.[8]

يتم استقلاب الأسيتالديهيد أيضًا بواسطة هيدروجيناز ألدهيد إلى حمض الأسيتيك ثم إلى ثاني أكسيد الكربون والماء. جميع الإنزيمات المشاركة في استقلاب الكحول تظهر تعدد الأشكال الجيني. على سبيل المثال، فإن غالبية الأشخاص من أصول شمال آسيوية يعانون من ضعف الاستقلاب عن طريق نازعة هيدروجين الألدهيد.[9]

يمكن أن تتغير وظيفة الإنزيم استجابةً للكحول. الاستهلاك المزمن للكحول يحفز 1CYP2E و4CYP3A. لم تتم دراسة تأثيرات الكحول على إنزيمات الاستقلاب الكبدي الأخرى بشكل جيد.

استقلاب الكحول



* طريق ثانوي في من يشربون بعض الأحيان. الطريق الرئيسي في مسيئي الاستخدام وعند ارتفاع تركيز الكحول في الدم. إن إنزيم الكاتالاز الموجود في كل مكان قادر أيضًا على استقلاب الإيثانول ولكن مساهمته الإجمالية غير معروفة.

الجدول 11.5 الأدوية التي تثبط نازعة هيدروجين الكحول ونازعة هيدروجين الألدهيد

إنزيم	تثبط ب	العواقب المحتملة
نازع هيدروجين الكحول	الأسبرين 2H انجيوتنسين	انخفاض استقلاب الكحول مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات البلازما لفترات أطول من الزمن
نازعة هيدروجين الألدهيد	كلوربروباميد ديسفلفرام ريزوفولفين أيزونيازيد إيزوسوربيد ثنائي نترات ميترونيدازول* نيتروفورانتوين سلفاميثوكسازول تولبوتاميد	انخفاض القدرة على استقلاب الأسيتالديهيد مما يؤدي إلى رد فعل من النوع المضاد: احمرار الوجه، والصداع، وعدم انتظام دقات القلب، وغثيان وإقياء، وعدم انتظام ضربات القلب، وانخفاض ضغط الدم.

*الدليل على أن للميترونيدازول أي تأثير على ألدهيد ديهيدروجينيز ضعيف جداً.10-12.

من الصعب التنبؤ بالتفاعلات لدى متعاطي الكحول لأنه قد يكون هناك عمليتان متعارضتان: التنافس على المواقع الأنزيمية أثناء فترات الاستهلاك أو التسمم (زيادة مستويات بلازما الدواء) وتحريض الإنزيم السائد خلال فترات الاعتدال (خفض مستويات بلازما الدواء 8). في الأشخاص الذين يشربون الخمر بشكل مزمن، وخاصة أولئك الذين يسرفون في الشرب، قد تصل مستويات الأدوية الموصوفة في الدم إلى مستويات سامة خلال فترات التسمم بالكحول ثم تصبح دون العلاج عندما يكون المريض معتدلاً. حتى في الأفراد غير المخمورين، هناك بعض الأدلة على أن تناول الكحول بشكل مشترك يمنح تثبيطًا تنافسيًا لـ 4CYP3A، مما يؤدي إلى زيادة التعرض للأدوية التي يتم استقلابها بواسطة هذا الإنزيم (الجدول 11.6).13 وهذا يجعل من الصعب جدًا تحسين علاج الأمراض الجسدية أو العقلية.

الجدول 11.6 التناول المتزامن للكحول والركائز لـ 1CYP2E و4CYP3A

	ركائز الانزيم (ملاحظة: هذه ليست قائمة شاملة)	**الآثار في مريض الكحولي**	**الآثار في الكحولي المزمن والمعتدل**
CYP2E1	باراسيتامول أيزونيازيد فينوباربيتون وارفارين زوبيكلون	التنافس بين الكحول والدواء يؤدي إلى انخفاض معدلات الاستقلاب لكلا المركبين. زيادة مستويات البلازما قد تؤدي إلى	يتم زيادة نشاط 1CYP2E بمقدار 10 أضعاف. زيادة استقلاب الأدوية مما قد يؤدي إلى فشل علاجي

ALGRAWANY

		التسمم

(يتبع)

الجدول 11.6 (التتمة)

	ركائز الانزيم (ملاحظة: هذه ليست قائمة شاملة)	**الآثار في مريض الكحولي**	**الآثار في الكحولي المزمن والمعتدل**
CYP3A 4	ألبرازولام أريبيبرازول البنزوديازيبينات كاربامازيبين كلوزابين دونيبيزيل غالانتامين هالوبيريدل ميثادون ميرتازابين كويتيابين ريسبيريدون سيلدينافيل ثلاثي الحلقات فالبروات فينلافاكسين "Z" المنومات.	التنافس بين الكحول والدواء يؤدي إلى انخفاض معدلات الاستقلاب لكلا المركبين. زيادة مستويات البلازما قد تؤدي إلى التسمم.	زيادة معدل استقلاب الدواء مما قد يؤدي إلى فشل علاجي، يمكن أن يستمر تحفيز الإنزيم لعدة أسابيع بعد توقف استهلاك الكحول

تشمل التفاعلات ذات المسببات المرضية غير المؤكدة زيادة تركيز الكحول في الدم لدى الأشخاص الذين يتناولون فيراباميل وانخفاض استقلاب الميثيلفينيديت methylphenidate لدى الأشخاص الذين يستهلكون الكحول.

التفاعلات الدوائية 2-4

يعزز الكحول النقل العصبي المثبط في مستقبلات GABAA ويقلل من النقل العصبي المثار في مستقبلات NMDA الغلوتامات (الجدول 11.7). كما أنه يزيد من إطلاق الدوبامين في المسار الوسطي الحوفي وقد يكون له بعض التأثيرات على السيروتونين والمسارات الأفيونية. في ضوء هذه الإجراءات، من المتوقع أن يسبب الكحول التخدير وفقدان الذاكرة وترنح ويؤدي إلى مشاعر المتعة (و/أو تفاقم الأعراض الذهانية لدى الأفراد الضعفاء).

الجدول 11.7 التفاعلات الدوائية مع الكحول

تأثير الكحول	**تفاقم التأثير بواسطة**	**العواقب المحتملة**
التخدير	أدوية مهدئة أخرى على سبيل المثال مضادات الهيستامين مضادات الذهان باكلوفين	زيادة فشل الجهاز العصبي المركزي بدءًا من زيادة الميل للتورط في الحوادث وحتى فشل الجهاز التنفسي والوفاة

	البنزوديازيبينات لوفيكسيدين المواد الأفيونية تيزانيدين ثلاثية الحلقات المنومات Z

الجدول 11.7 (التتمة)

تأثير الكحول	تفاقم التأثير بواسطة	العواقب المحتملة
فقدان الذاكرة	أدوية فقدان الذاكرة الأخرى على سبيل المثال الباربيتورات البنزوديازيبينات المنومات Z	زيادة تأثيرات فقدان الذاكرة التي تتراوح من فقدان الذاكرة الخفيف إلى فقدان الذاكرة الكلي. عادة فقدان الذاكرة التقدمي: فقدان ذاكرة الأحداث بعد بدء تأثيرات الكحول
الرنح	مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين حاصرات بيتا حاصرات قنوات الكالسيوم النترات مضادات مستقبلات ألفا الأدرينالية على سبيل المثال كلوزابين ريسبيريدون ثلاثية الحلقات	زيادة عدم الثبات والسقوط.

يمكن أن يسبب الكحول أعراضًا ذهانية أو يزيدها سوءًا عن طريق زيادة إطلاق الدوبامين في المسارات الطرفية المتوسطة. قد يتعارض تأثير الأدوية المضادة للذهان بشكل تنافسي، مما يجعلها أقل فعالية (الجدول 11.8). يمكن أن تتفاقم اضطرابات الإلكتروليت الثانوية الناتجة عن الجفاف المرتبط بالكحول بسبب أدوية أخرى تسبب اضطرابات الإلكتروليت مثل مدرات البول.

لاحظ أن استهلاك الكحول بكميات كبيرة يمكن أن يؤدي إلى نقص السكر في الدم لدى مرضى السكري الذين يتناولون الأنسولين أو أدوية نقص السكر في الدم عن طريق الفم. من الناحية النظرية هناك خطر متزايد للإصابة بالحماض اللبني لدى المرضى الذين يتناولون الميتفورمين مع الكحول. يمكن أن يؤدي الكحول أيضًا إلى زيادة ضغط الدم. الأشخاص الذين يشربون الخمر المزمنون معرضون بشكل خاص للتأثيرات المهيجة للجهاز الهضمي للأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

ملحوظة:

في ظل وجود تفاعلات حركية دوائية، ستكون التفاعلات الديناميكية الدوائية أكثر وضوحًا. على سبيل المثال، في حالة الشخص الذي يشرب الخمر بشكل مزمن ومعتدل، فإن تحفيز الإنزيم سيزيد من استقلاب الديازيبام مما قد يؤدي إلى زيادة مستويات القلق (فشل العلاج). إذا أصبح نفس المريض كحولي ، فسيتم تقليل استقلاب الديازيبام بشكل كبير لأنه سيضطر إلى التنافس مع الكحول على القدرة الاستقلابية لـ 4CYP3A. سوف ترتفع مستويات الكحول والديازيبام في البلازما (السمية). نظرًا لأن كل من الكحول والديازيبام مهدئان (عن طريق تقارب GABA)، فقد يحدث فقدان الوعي وفشل الجهاز التنفسي.

ALGRAWANY

الجدول 11.8 المؤثرات العقلية: الاختيار لدى المرضى الذين يستمرون في الشرب

	الخيار الأكثر أمانًا	من الأفضل تجنبها
مضادات الذهان	**سولبيريد Sulpiride وأميسولبرايد بالبيريدون amisulpride Paliperidon**، إذا كان المستودع مطلوبًا (غير مهدئ ويفرز عن طريق الكلى)	مضادات الذهان المهدئة للغاية مثل الكلوربرومازين chlorpromazine والكلوزابين
مضادات الاكتئاب	**إن SSRI - سيتالوبرام citalopram، سيرترالين sertraline** مثبطات قوية لـ 4CYP3A (فلوكستين fluoxetine)، باروكستين paroxetine) قد تقلل من استقلاب الكحول لدى شاربي الكحول المزمنين	**مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة**، لأن ضعف الاستقلاب بسبب الكحول (أثناء التسمم) يمكن أن يؤدي إلى زيادة مستويات البلازما وما يترتب على ذلك من علامات وأعراض الجرعة الزائدة (انخفاض ضغط الدم الشديد، والنوبات، وعدم انتظام ضربات القلب، والغيبوبة). يمكن أن تتفاقم التأثيرات القلبية بسبب اضطرابات الإلكتروليت، كما أن الجمع بين مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والكحول يضعف المهارات الحركية النفسية بشكل كبير.، **ميرتازابين Mirtazapine** - غالبًا ما تكون مثبطات MAO المهدئة جدًا حيث يمكن أن تسبب انخفاضًا حادًا في ضغط الدم. كما أن التفاعل المحتمل مع المشروبات التي تحتوي على التيرامين يمكن أن يؤدي إلى أزمة ارتفاع ضغط الدم.
مثبتات المزاج	**فالبروات** **كاربامازيبين clozapine** ملاحظة: قد لا يتم تحمل مستويات البلازما الأعلى التي يتم تحقيقها خلال فترات التسمم بالكحول.	**الليثيوم**، لأنه يحتوي على مؤشر علاجي ضيق، والجفاف المرتبط بالكحول واضطراب المنحل بالكهرباء يمكن أن يعجل سمية الليثيوم.

ملحوظة: انتبه إلى احتمالية الإصابة بالفشل الكبدي أو انخفاض وظائف الكبد لدى متعاطي الكحول المزمنين. انظر القسم الخاص بالاختلال الكبدي في الفصل 8. لاحظ أيضًا خطر التسمم الكبدي ببعض الأدوية الموصى بها (مثل فالبروات).

References

1. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 2006; **29**:245 – 254.
2. Tanaka E. Toxicological interactions involving psychiatric drugs and alcohol: an update. *J Clin Pharm Ther* 2003; **28**:81 – 95.
3. Wan Chih T. Alcohol-related drug interactions. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2008; **24**:240106.
4. Smith RG. An appraisal of potential drug interactions in cigarette smokers and alcohol drinkers. *J Am Podiatr Med Assoc* 2009; **99**:81 – 88.
5. Salmela KS, et al. Respective roles of human cytochrome P-4502E1, 1A2, and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; **22**:2125 – 2132.
6. Hamitouche S, et al. Ethanol oxidation into acetaldehyde by 16 recombinant human cytochrome P450 isoforms: role of CYP2C isoforms in human liver microsomes. *Toxicol Lett* 2006; **167**:221 – 230.
7. Koster M, et al. Seizures during antidepressant treatment in psychiatric inpatients – results from the transnational pharmacovigilance project "Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie" (AMSP) 1993 – 2008. *Psychopharmacology* 2013; **230**:191 – 201.
8. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis* 2012; **16**:667 – 685.
9. Wall TL, et al. Biology, genetics, and environment: underlying factors influencing alcohol metabolism. *Alcohol Research: Current Reviews* 2016; **38**:59 – 68.
10. Williams CS, et al. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Ann Pharmacother* 2000; **34**:255 – 257.
11. Visapää JP, et al. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother* 2002; **36**:971 – 974.
12. Mergenhagen KA, et al. Fact versus fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; **64**:e02167 – 02119.
13. Huang Z, et al. Influence of ethanol on the metabolism of alprazolam. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; **14**:551 – 559

الفصل 12

مواد أخرى.

الكافئين

ربما يكون الكافيين هو المادة ذات التأثير النفساني الأكثر شيوعًا في العالم. متوسط الاستهلاك اليومي في المملكة المتحدة هو 350-620 ملغ.[1] ربع إجمالي السكان ونصف المصابين بأمراض نفسية يستهلكون بانتظام أكثر من 500 ملغ من الكافيين يوميًا.[2] يجب مناقشة استهلاك الكافيين بشكل روتيني مع الفرد لتقييم تأثيره على الأعراض.[3] على وجه الخصوص، يمكن أن يكون لانسحاب الكافيين تأثير ملحوظ على الصحة العقلية والبدنية (الجدول 12.1). تحتوي الشوكولا أيضًا على مادة الكافيين. يسرد مارتينديل أكثر من 600 دواء يحتوي على الكافيين.[4] معظمها متاح بدون وصفة طبية ويتم تسويقه كمسكنات أو مثبطات للشهية.

الجدول 12.1 محتوى الكافيين في المشروبات

المشروب	محتوى الكافيين
القهوة المخمرة	100 ملغ /كوب
مشروب الطاقة	80 ملغ/علبة (قد تحتوي مشروبات الطاقة الأخرى على كمية أكبر بكثير)
قهوة فورية	60 ملغ / كوب
شاي أسود	45 ملغ / كوب
شاي أخضر	(20-30)ملغ / كوب
المشروبات الغازية.	(25 _ 50) ملغ / علبة

The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry, Fourteenth Edition. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes and Allan H. Young. © 2021 David M. Taylor. Published 2021 by John Wiley & Sons Ltd.

ALGRAWANY

الجدول 12.2 الجرعة والمؤثرات العقلية للكافيين

الجرعة	تأثير نفسي
بشكل عام	تحفيز الجهاز العصبي المركزي. زيادة إفراز الكاتيكولامينات، وخاصة الدوبامين
جرعة منخفضة إلى متوسطة 2,6	الغبطة الاندفاع الهدوء
جرعات كبيرة> 600 ملغ/يوم [7] (قد يعاني الأفراد أصحاب الحساسية من تأثيرات عند تناول جرعات أقل؛ ويتطور التحمل لدى المستخدمين على المدى الطويل).	القلق الأرق الانفعالات الحركية النفسية الإثارة الكلام الهذيان الذهان

التأثيرات العامة للكافيين

- يمكن أن يؤدي الاستخدام الحاد إلى زيادة ضغط الدم الانقباضي والانبساطي (BP) بما يصل إلى 10 ملم زئبقي لمدة تصل إلى 4 ساعات.3 ومن المحتمل أن يكون للاستخدام المزمن المعتدل تأثيرًا ضئيلًا على ضغط الدم.8
- قد يعزز التأثيرات المعززة للنيكوتين وربما أدوية أخرى يتم إساءة استخدامها.4, 9
- للكافيين تأثيرات نفسية جديدة (انظر الجدول 12.2)، وقد يؤدي إلى تفاقم الأمراض النفسية الموجودة وقد يتفاعل مع الأدوية ذات المؤثرات العقلية.
- الكافيين هو مضاد لمستقبلات الأدينوزين 1A وA2A، وبالتالي يحفز مسارات الدوبامين.

التأثيرات النفسية للكافيين

توجد متلازمة انسحاب ثابتة. تشمل الأعراض الصداع، والمزاج المكتئب، والقلق، والتعب، والتهيج، والغثيان، والانزعاج، والرغبة الشديدة.[10]

الحرائك الدوائية

- **الامتصاص**
  - سريع بعد تناوله عن طريق الفم، وخاصة في شكل سائل.
  - نصف العمر 2.5-4.5 ساعة.
- **الاستقلاب**
  - يتم استقلابه بواسطة 2CYP1A، وهو إنزيم السيتوكروم الكبدي الذي يظهر تعدد الأشكال الجيني، والذي قد يفسر جزئيًا الاختلافات الكبيرة بين الأفراد التي تظهر في القدرة على تحمل الكافيين. [11] لاحظ أن 2CYP1A يتم تحفيزه عن طريق التدخين ويتم تثبيطه بواسطة عدد من الأدوية مثل فلوفوكسامين.
  - قد يصبح هذا المسار الاستقلابي مشبعًا عند تناول جرعات أعلى.[12]
- **التفاعلات (الجدول 12.3)**
  - ينبغي دائمًا أخذ التأثيرات المحتملة للكافيين على استقلاب الأدوية الأخرى، بالإضافة إلى إمكانية إحداث متلازمة انسحاب الكافيين، في الاعتبار قبل استبدال المشروبات الخالية من الكافيين.
  - الكافيين يثبط بشكل تنافسي 2CYP1A. قد تنخفض مستويات البلازما لبعض الأدوية إذا تم سحب الكافيين.

الجدول 12.3 المادة المتفاعلة

مادة متفاعلة	التأثير	تعليق
مثبطات 2CYP1A: هرمون الاستروجين السيميتيدين فلوفوكسامين (قد يقلل من تصفية الكافيين بنسبة 80٪) [13] ديسفلفرام	تقليل تصفية الكافيين	قد تطول تأثيرات الكافيين أو تزيد، وقد تزداد التأثيرات الضارة، وقد تؤدي إلى تسمم الكافيين
دخان السجائر*	محفز 2CYP1A زيادة استقلاب الكافيين	قد يحتاج المدخنون إلى جرعات أعلى من الكافيين للحصول على التأثيرات المرغوبة
الليثيوم	الجرعات العالية من الكافيين قد تقلل مستويات الليثيوم	سحب الكافيين قد يزيد من مستويات الليثيوم [14]
مثبطات أكسيداز أحادي الأمين MAOIs	قد يعزز التأثيرات المنشطة للجهاز العصبي المركزي	
كلوزابين	قد يزيد الكافيين من تركيزات كلوزابين في البلازما بنسبة تصل إلى 60%	يُعتقد أنه يتم عن طريق التثبيط التنافسي لـ 2CYP1A. الأدوية الأخرى التي تتأثر بتثبيط الإنزيم الناجم عن الكافيين تشمل أولانزابين، إيميبرامين وكلوميبرامين
SSRIs	جرعات كبيرة من الكافيين قد تزيد من خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين [16]	مضاد يقلل من فعالية البنزوديازيبينات.
بينزوديازبين.	البنزوديازيبينات الكافيين قد يكون بمثابة مضاد.	يُعتقد أنه يتم عن طريق التثبيط التنافسي لـ 2CYP1A. الأدوية الأخرى التي تتأثر بتثبيط الإنزيم الناجم عن الكافيين تشمل أولانزابين، إيميبرامين وكلوميبرامين

*التدخين الإلكتروني ليس له أي تأثير على وظيفة 2CYP1A.
إن CNS، الجهاز العصبي المركزي. MAOI، مثبط أوكسيديز أحادي الأمين؛ SSRI، مثبط امتصاص السيروتونين الانتقائي.

التسمم بالكافيين

يُعرّف الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية 17DSM-V التسمم بالكافيين بأنه الاستهلاك الحديث للكافيين، والذي عادة ما يزيد عن 250 ملغ، مصحوبًا بخمسة أو أكثر من الأعراض المذكورة في المربع 12.1.

في حالة التسمم بالكافيين، تسبب هذه الأعراض ضائقة كبيرة أو ضعفًا في المجالات الاجتماعية أو المهنية أو غيرها من مجالات الأداء المهمة ولا تكون ناجمة عن حالة طبية عامة أو يمكن تفسيرها بشكل أفضل عن طريق اضطراب عقلي آخر (مثل اضطراب القلق).

المربع 12.1 أعراض التسمم بالكافيين

▪ القلق ▪ العصبية ▪ الإثارة ▪ الأرق ▪ احمرار الوجه ▪ إدرار البول	▪ اضطراب الجهاز الهضمي ▪ ارتعاش العضلات ▪ تدفق متقطع للفكر والكلام ▪ عدم انتظام دقات القلب أو عدم انتظام ضربات القلب ▪ فترات من عدم الاستنفاذ ▪ التحريض النفسي الحركي

ALGRAWANY

تم الإبلاغ عن تعاطي الكافيين أو الاعتماد عليه كمتلازمة سريرية 3، ويعد اضطراب استخدام الكافيين وسحبه من تشاخيص الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية (DSM-V).

مشروبات الطاقة

تحتوي ما يسمى بمشروبات الطاقة على كميات كبيرة من الكافيين إلى جانب السكر والفيتامينات وعدد من المكونات الأخرى مثل الجوارانا والتورين. هناك بعض الأدلة على أن هذه المشروبات يمكن أن تحسن الانتباه والذاكرة قصيرة المدى

يستهدف التسويق المراهقين والشباب، الذين يستهلك بعضهم كميات كبيرة من هذه المشروبات، ويبدو أنهم معرضون بشكل خاص لتطور علامات وأعراض التسمم بالكافيين. ارتبطت أعراض القلق والاكتئاب والسلوك الانتحاري الصريح والنوبات باستخدام هذه المنتجات من قبل الشباب. [19-21] عند دمجها مع الكحول، قد ينتج السلوك العدواني. [22] قد يؤدي الإفراط في تناولها إلى الذهان الحاد [23،24] أو الهوس.

الفُصام

- غالبًا ما يستهلك المرضى المصابون بالفصام كميات كبيرة من المشروبات التي تحتوي على الكافيين1، وهم أكثر عرضة بمقدار الضعف لاستهلاك 200 ملغ من الكافيين يوميًا.[5]
- يمكن استخدام المشروبات التي تحتوي على الكافيين لتخفيف جفاف الفم (كأثر جانبي لبعض الأدوية المضادة للذهان). ، للتأثيرات المنشطة للكافيين (لتخفيف الانزعاج / التخدير / الأعراض السلبية) 5 أو ببساطة لأن شرب القهوة / الشاي ينسق اليوم أو يخفف الملل.
- قد يزيد الفصام من الحساسية للإشارات المتعلقة بالمخدرات.[5]
- قد يؤدي تناول الكافيين المعتدل إلى تحسين الأعراض المعرفية والسلبية في مرض انفصام الشخصية، ولكن لم يتم بحث هذا الأمر بشكل جيد.[26]
- جرعات كبيرة من الكافيين يمكن أن تؤدي إلى تفاقم الأعراض الذهانية[5،27] (على وجه الخصوص، الابتهاج و الفوضى) ويؤدي إلى وصف جرعات أكبر من الأدوية المضادة للذهان.
- إزالة الكافيين من النظام الغذائي للمرضى الذين يعانون من اضطراب مزمن (سلوك متحدي) قد يؤدي في النهاية إلى انخفاض مستويات العداء والتهيج والشك،[28] على الرغم من أن هذا قد لا يكون صحيحًا في المجموعات السكانية الأقل اضطرابًا.[29]
- قد يكون التوقف عن الكافيين مفيدًا في الفصام المقاوم للكلوزابين.[30]

اضطرابات المزاج

- قد يرفع الكافيين الحالة المزاجية من خلال زيادة إفراز النورادرينالين[31] وقد يحمي استهلاك الكافيين المتواضع من الاكتئاب لدى أولئك الذين لا يعانون من اضطراب مزاجي موجود مسبقًا.[32]
- الأشخاص الذين يعانون من اضطرابات المزاج هم أكثر عرضة لاستهلاك الكافيين، خاصة عند الاكتئاب.[14،33]
- قد يكون مرضى الاكتئاب أكثر حساسية لتأثيرات الكافيين المولدة للأكسجين. [34، 35]
- الاستهلاك المفرط للكافيين قد يزيد سرعة حدوث الهوس. [35، 36]
- يمكن أن يزيد الكافيين من إفراز الكورتيزول (يعطي نتيجة إيجابية كاذبة في اختبار تثبيط الديكساميثازون)، [37] يزيد من مدة النوبة. أثناء العلاج بالصدمات الكهربائية [38] وزيادة تصفية الليثيوم عن طريق تعزيز إدرار البول.[39]

اضطرابات القلق

- يزيد الكافيين من اليقظة، ويقلل من أوقات رد الفعل، ويزيد من زمن الوصول إلى النوم، ويزيد من سوء نوعية النوم وهي تأثيرات قد تكون أكثر وضوحًا في الأشخاص الذين يعانون من ضعف عملية الاستقلاب.
- قد يؤدي إلى تفاقم القلق العام ونوبات الهلع أو تفاقمهما؛[40] قد يتم تحديد مدى التعرض لهذه التأثيرات وراثيًا.[9]
- التأثيرات ملحوظة جدًا بحيث يجب دائمًا أخذ التسمم بالكافيين في الاعتبار عندما يشكو المرضى من أعراض القلق أو الأرق.
- قد تقل الأعراض إلى حد كبير أو حتى تهدأ تمامًا إذا تم تجنب الكافيين.[41]
- يستهلك المرضى الذين يعانون من اضطراب الهلع كمية من الكافيين أكبر بكثير من المجموعة الضابطة،[42] لكن أسباب ذلك غير واضحة.

اضطرابات أخرى

تدعم الأدلة الضعيفة فائدة الكافيين في اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD) وأن استهلاك الكافيين المرتفع قد يحمي من التدهور المعرفي في أواخر العمر.[44]

ملخص

الكافئين:

- يتواجد بكميات عالية في القهوة وبعض المشروبات الغازية وخاصة مشروبات الطاقة.
- قد يؤدي إلى تفاقم حالة الذهان والقلق. وقد يكون الشباب معرضين للخطر بشكل خاص.
- يثبط استقلاب الكلوزابين.
- قد يؤدي إلى التسمم الذي يتميز بالإثارة النفسية الحركية والكلام المضطرب.
- قد يترافق مع التسمم عند تناوله مع مثبطات 2CYP1A مثل فلوفوكسامين.
- يمكن أن يعزز التأثيرات المعززة للنيكوتين وربما العقاقير الأخرى التي يتم تعاطيها.

References

1. Rihs M, et al. Caffeine consumption in hospitalized psychiatric patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1996; **246**:83 – 92.
2. Clementz GL, et al. Psychotropic effects of caffeine. Am Fam Physician 1988; **37**:167 – 172.
3. Ogawa N, et al. Clinical importance of caffeine dependence and abuse. Psychiatry Clin Neurosci 2007; **61**:263 – 268.
4. Pharmaceutical Press. Martindale: the complete drug reference (online). 2020. https://www.medicinescomplete.com/.
5. Adolfo AB, et al. Effects of smoking cues on caffeine urges in heavy smokers and caffeine consumers with and without schizophrenia. Schizophr Res 2009; **107**:192 – 197.
6. Grant JE, et al. Caffeine' s influence on gambling behavior and other types of impulsivity. Addict Behav 2018; **76**:156 – 160.
7. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. Drugs 1995; **49**:37 – 50.
8. O' Keefe JH, et al. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. JAmCollCardiol 2013; **62**:1043 – 1051.
9. Bergin JE, et al. Common psychiatric disorders and caffeine use, tolerance, and withdrawal: an examination of shared genetic and environmental effects. TwinResHumGenet 2012; **15**:473 – 482.
10. Silverman K, et al. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. N Engl J Med 1992; **327**:1109 – 1114.
11. Butler MA, et al. Determination of CYP1A2 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. Pharmacogenetics 1992; **2**:116 – 127.
12. Kaplan GB, et al. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. J Clin Pharmacol 1997; **37**:693 – 703.
13. Medicines Complete. Stockley' s drug interactions. 2020. https://www.medicinescomplete.com/.

ALGRAWANY

14. Baethge C, et al. Coffee and cigarette use: association with suicidal acts in 352 Sardinian bipolar disorder patients. Bipolar Disorders 2009; **11**:494 – 503.

15. Carrillo JA, et al. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1998; **18**:311 – 316.

16. Shioda K, et al. Possible serotonin syndrome arising from an interaction between caffeine and serotonergic antidepressants. Human Psychopharmacology 2004; **19**:353 – 354.

17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013.

18. Wesnes KA, et al. An evaluation of the cognitive and mood effects of an energy shot over a 6h period in volunteers: a randomized, doubleblind, placebo controlled, cross-over study. Appetite 2013; **67**:105 – 113.

19. Szpak A, et al. A case of acute suicidality following excessive caffeine intake. J Psychopharmacol 2012; **26**:1502 – 1510.

20. Trapp GS, et al. Energy drink consumption among young Australian adults: associations with alcohol and illicit drug use. Drug Alcohol Depend 2014; **134**:30 – 37.

21. Pennington N, et al. Energy drinks: a new health hazard for adolescents. J Sch Nurs 2010; **26**:352 – 359.

22. Sheehan BE, et al. Caffeinated and non-caffeinated alcohol use and indirect aggression: the impact of self-regulation. Addict Behav 2016; **58**:53 – 59.

23. Görgülü Y, et al. A case of acute psychosis following energy drink consumption. Noro Psikiyatri Arsivi 2014; **51**:79 – 81.

24. Kelsey D, et al. A case of psychosis and renal failure associated with excessive energy drink consumption. Case Reports in Psychiatry 2019; **2019**:3954161.

25. Quadri S, et al. An energy drink-induced manic episode in an adolescent. Prim Care Companion CNS Disord 2018; **20**: 18l02318

26. Topyurek M, et al. Caffeine effects and schizophrenia: is there a need for more research? Schizophr Res 2019; **211**:34 – 35.

27. Wang HR, et al. Caffeine-induced psychiatric manifestations: a review. Int Clin Psychopharmacol 2015; **30**:179 – 182.

28. De Freitas B, et al. Effects of caffeine in chronic psychiatric patients. Am J Psychiatry 1979; **136**:1337 – 1338.

29. Koczapski A, et al. Effects of caffeine on behavior of schizophrenic inpatients. Schizophr Bull 1989; **15**:339 – 344.

30. Dratcu L, et al. Clozapine-resistant psychosis, smoking, and caffeine: managing the neglected effects of substances that our patients consume every day. Am J Ther 2007; **14**:314 – 318.

31. Achor MB, et al. Diet aids, mania, and affective illness. Am J Psychiatry 1981; **138**:392.

32. Wang L, et al. Coffee and caffeine consumption and depression: A meta-analysis of observational studies. Aust N Z J Psychiatry 2016; **50**:228 – 242.

33. Maremmani I, et al. Are "social drugs" (tobacco, coffee and chocolate) related to the bipolar spectrum? J AffectDisord 2011; **133**:227 – 233.

34. Lee MA, et al. Anxiogenic effects of caffeine on panic and depressed patients. Am J Psychiatry 1988; **145**:632 – 635.

35. Rizkallah E, et al. Could the use of energy drinks induce manic or depressive relapse among abstinent substance use disorder patients with comorbid bipolar spectrum disorder? BipolarDisord 2011; **13**:578 – 580.

36. Machado-Vieira R, et al. Mania associated with an energy drink: the possible role of caffeine, taurine, and inositol. Can J Psychiatry 2001; **46**:454 – 455.

37. Uhde TW, et al. Caffeine-induced escape from dexamethasone suppression. Arch Gen Psychiatry 1985; **42**:737 – 738.

38. Cantu TG, et al. Caffeine in electroconvulsive therapy. Ann Pharmacother 1991; **25**:1079 – 1080.

39. Mester R, et al. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. Biol Psychiatry 1995; **37**:348 – 350.

40. Bruce MS. The anxiogenic effects of caffeine. Postgrad Med J 1990; **66 Suppl 2**:S18 – S24.

41. Bruce MS, et al. Caffeine abstention in the management of anxiety disorders. Psychol Med 1989; **19**:211 – 214.

42. Santos VA, et al. Panic disorder and chronic caffeine use: a case-control study. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2019; **15**:120 – 125.

43. Ioannidis K, et al. Ostracising caffeine from the pharmacological arsenal for attention-deficit hyperactivity disorder – was this a correct decision? A literature review. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England) 2014; **28**:830 – 836.

44. Panza F, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systematic review. J Nutr Health Aging 2015; **19**:313 – 328.

النيكوتين

يتم استهلاك النيكوتين عن طريق تدخين السجائر الإلكترونية أو التبغ. أقل من ربع إجمالي السكان، 40-50% من المصابين بالاكتئاب [1] و70-80% من المصابين بالفصام، يستخدمون النيكوتين.
يسبب النيكوتين تضيق الأوعية المحيطية، وعدم انتظام دقات القلب وزيادة ضغط الدم. [3] الأشخاص المصابون بالفصام الذين يدخنون هم أكثر عرضة للإصابة بالمتلازمة الاستقلابية، مقارنة بأولئك الذين لا يدخنون.
بالإضافة إلى النيكوتين، تحتوي السجائر أيضًا على القطران (خليط معقد من الجزيئات العضوية، والعديد منها مسرطن)، وهو سبب لسرطانات الجهاز التنفسي والتهاب الشعب الهوائية المزمن وانتفاخ الرئة.
تحتوي السجائر الإلكترونية على النيكوتين فقط (إلى جانب بعض السواغات الضرورية)، وهو ذو سمية محدودة للغاية ولا يُعتقد أنه مسبب للسرطان. وبالتالي فإن التدخين الإلكتروني مفضل لجميع المدخنين، وإن كان مع بعض التحفظات فيما يتعلق بمراقبة جودة المحتوى وما يسمى بإعادة التدخين إلى طبيعته. ربما لا يخلو الـvaping (استخدام السجائر الالكترونية) من المخاطر، ولكن هذا مجال معقد خارج نطاق هذا الكتاب.
النيكوتين يسبب الإدمان بدرجة كبيرة: وهو تأثير قد يكون محددًا وراثيًا جزئيًا على الأقل. الأشخاص الذين يعانون من مرض عقلي هم أكثر عرضة بنسبة 2-3 مرات من عامة السكان لتطوير إدمان النيكوتين والحفاظ عليه.
يساهم التدخين المزمن في زيادة معدلات الإصابة بالمرض والوفيات الناجمة عن أمراض الجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية التي تظهر في هذه المجموعة من المرضى.
للنيكوتين أيضًا تأثيرات نفسية. يمكن أن يؤثر التدخين على عملية الاستقلاب (وبالتالي فعالية وسمية) الأدوية الموصوفة لعلاج الأمراض النفسية.[7] انظر القسم الخاص بـ "التدخين والمؤثرات العقلية" في الفصل [11]. قد يكون استخدام النيكوتين بمثابة بوابة دواء لتجربة المواد ذات التأثير النفسي الأخرى.

تأثيرات نفسية

النيكوتين شديد الذوبان في الدهون ويدخل بسرعة إلى الدماغ بعد استنشاقه. توجد مستقبلات النيكوتين على أجسام الخلايا الدوبامينية ويؤدي تحفيز هذه المستقبلات إلى إطلاق الدوبامين.
يرتبط إطلاق الدوبامين في الجهاز الحوفي بالمتعة: الدوبامين هو الناقل العصبي "للمكافأة" في الدماغ. يمكن أن يستخدم الأشخاص الذين يعانون من مشاكل في الصحة العقلية النيكوتين كشكل من أشكال "التطبيب الذاتي" (على سبيل المثال للتخفيف من الأعراض السلبية لمرض انفصام الشخصية أو الانزعاج الناجم عن مضادات الذهان أو لتأثيره المزيل للقلق 8).
الأدوية التي تزيد من إفراز الدوبامين تقلل الرغبة الشديدة في النيكوتين. وقد تؤدي أيضًا إلى تفاقم المرض الذهاني (انظر تحت الإقلاع عن التدخين أدناه). يعمل النيكوتين على تحسين التركيز واليقظة، [1] ربما عن طريق تعزيز تأثيرات الغلوتامات والأسيتيل كولين والسيروتونين.

الفصام

يدخن سبعون إلى ثمانين في المائة من المصابين بالفصام السجائر بانتظام [2] (مع تحول أعداد متزايدة إلى التدخين الإلكتروني [9،10]) وهذا الميل المتزايد للتدخين يسبق ظهور الأعراض النفسية.[11]
قد يكون التدخين في الواقع سببًا لمرض انفصام الشخصية. [12] التفسيرات المحتملة لارتفاع معدلات استخدام النيكوتين هي كما يلي: [13]
يسبب التدخين إطلاق الدوبامين، مما يؤدي إلى الشعور بالسعادة وتقليل الأعراض السلبية؛[8] يخفف التدخين بعض الآثار الجانبية لمضادات الذهان مثل النعاس والأعراض خارج الهرمية (EPS)[1] والتباطؤ المعرفي؛[14،15] التدخين بمثابة وسائل تنظيم اليوم (حشو سلوكي)؛ ينشأ التدخين نتيجة لضعف عائلي [16] أو يمكن استخدام التدخين كوسيلة

ALGRAWANY

لتخفيف العجز في المشية السمعية الموجود في الفصام.[17]

قد يعمل النيكوتين أيضًا على تحسين الذاكرة العاملة وعجز الانتباه.18-20 قد يكون لمنبهات مستقبلات النيكوتين تأثيرات مفيدة على الإدراك العصبي،[21،22] على الرغم من عدم ترخيص أي منها لهذا الغرض.
لاحظ على الرغم من أن الأدوية الكولينية قد تؤدي إلى تفاقم الاعتماد على النيكوتين.[23] أظهرت دراسة التصوير المقطعي المحوسب بانبعاث فوتون واحد (SPECT) أنه كلما زاد عمل مستقبلات 2D القاتلة بواسطة الأدوية المضادة للذهان، زاد احتمال تدخين المريض.[24]
قد يفسر هذا جزئيًا الملاحظة السريرية التي تفيد بأن الإقلاع عن التدخين قد يكون أكثر قابلية للتحقيق عندما يتم وصف كلوزابين (مضاد ضعيف للدوبامين) بدلاً من مضادات الذهان التقليدية. لقد تم اقتراح أن الأشخاص المصابين بالفصام يجدون صعوبة خاصة في تحمل أعراض انسحاب النيكوتين (على الرغم من أن البعض يمكنهم بالتأكيد الإقلاع عن التدخين في سن 25).
وبالتالي قد يكون التحول إلى العلاج ببدائل النيكوتين أو التدخين الإلكتروني خيارًا مفضلاً.[26،27] وقد ثبت أن التحول إلى التدخين الإلكتروني يمكن تحمله جيدًا حتى في الأمراض العقلية الشديدة.[28]

الاكتئاب والقلق

في الأفراد "الأسوياء" يرتبط الاستهلاك المعتدل للنيكوتين بالمتعة وانخفاض القلق ومشاعر الغضب.[29] آلية هذا التأثير المزيل للقلق غير مفهومة. الأشخاص الذين يعانون من القلق و/أو الاكتئاب هم أكثر عرضة للتدخين [30،31] ويجدون صعوبة أكبر في التوقف. [29،32] قد يكون للنيكوتين نفسه نشاط مضاد للاكتئاب.[33] يمكن أن يؤدي سحب النيكوتين إلى تسريع أو تفاقم الاكتئاب لدى الأشخاص الذين لديهم تاريخ من المرض،[29] وقد يزيد تدخين السجائر بشكل مباشر من خطر ظهور أعراض الاكتئاب.[34] في المقابل، تشير بعض الدراسات إلى أن التوقف عن التدخين يؤدي في الواقع إلى تحسين الاكتئاب والقلق.[35،36] ويمكن تفسير هذه النتائج المتناقضة بحقيقة أن الانسحاب المبكر يؤدي إلى تفاقم الاكتئاب في حين أن الإقلاع الناجح عن التدخين يحسن الاكتئاب على المدى الطويل.
تشير مراجعة كوكرين [37] إلى أن الإقلاع عن التدخين يمكن تحقيقه لدى المدخنين المصابين بالاكتئاب، لكن دراسة توأمية حديثة وجدت أن الاكتئاب جعل الإقلاع عن التدخين أقل احتمالا بكثير.[38]
المرضى الذين يعانون من الاكتئاب هم أكثر عرضة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. من خلال التسبب المباشر في عدم انتظام دقات القلب وارتفاع ضغط الدم، قد يؤدي النيكوتين، من الناحية النظرية، إلى تفاقم هذه المشكلة. والأهم من ذلك أن التدخين عامل خطر مستقل ومعروف للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، ربما لأنه يعجل تصلب الشرايين.
على الرغم من أن التدخين الإلكتروني لا يسبب السرطان، إلا أنه من المحتمل أن يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.[39] تشير دراسة حديثة إلى أن إدمان النيكوتين وشدة الاكتئاب مرتبطان بشكل مستقل.[40]

اضطرابات الحركة ومرض باركنسون

من خلال زيادة النقل العصبي الدوبامين، يوفر النيكوتين تأثيرًا وقائيًا ضد كل من EPS الناجم عن المخدرات ومرض باركنسون مجهول السبب. المدخنون أقل عرضة للمعاناة من اضطرابات الحركة الناجمة عن مضادات الذهان مقارنة بغير المدخنين ويستخدمون مضادات الكولين بشكل أقل.
يحدث مرض باركنسون بشكل أقل لدى المدخنين مقارنة بغير المدخنين ويتأخر ظهور الأعراض السريرية.[1،41] قد يعكس هذا الارتباط العكسي بين مرض باركنسون والسمات السلوكية الساعية إلى الإحساس، بدلاً من التأثير المباشر للنيكوتين.[42]

تفاعل الأدوية

من المعروف أن الهيدروكربونات متعددة الحلقات الموجودة في دخان التبغ تحفز نظام الإنزيم الميكروسومي الكبدي، وخاصة 2P4501A [8] الإنزيم المسؤول عن استقلاب العديد من الأدوية ذات التأثيرات العقلية.
يمكن للتدخين أن يخفض مستويات بعض الأدوية في الدم بنسبة تصل إلى 50%.[8] وهذا يمكن أن يؤثر على الفعالية والآثار الجانبية ويجب أن يؤخذ في الاعتبار عند اتخاذ القرارات السريرية.
الأدوية الأكثر عرضة للتأثر هي كلوزابين clozapine،[43] فلوفينازين fluphenazine، هالوبيريدول haloperidol، كلوربرومازين chlorpromazine، أولانزابينolanzapine، والعديد من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، ميرتازابينmirtazapine، فلوفوكسامين fluvoxamineوبروبرانولول. ليس للتدخين الإلكتروني أي تأثير على وظيفة إنزيمات الكبد. انظر قسم "التدخين والأدوية العقلية" في الفصل [11].

أعراض السحب [7].

تحدث أعراض الانسحاب خلال 6 إلى 12 ساعة من التوقف عن التدخين، وتشمل الرغبة الشديدة والمزاج المكتئب والأرق والقلق والأرق والتهيج وصعوبة التركيز وزيادة الشهية.
يمكن الخلط بين انسحاب النيكوتين والاكتئاب والقلق واضطرابات النوم والهوس. يمكن أن يؤدي الانسحاب أيضًا إلى تفاقم أعراض الفصام.

الإقلاع عن التدخين

راجع قسم "النيكوتين والإقلاع عن التدخين" في الفصل الرابع - الإدمان وإساءة استخدام المواد.

References

1. Goff DC et al. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. Am J Psychiatry 1992; **149**:1189 – 1194.
2. Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke? Curr Opin Psychiatry 2010; **23**:112 – 119.
3. Benowitz NL et al. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. Hypertension 2002; **39**:1107 – 1112.
4. Yevtushenko OO et al. Influence of 5-HT2 C receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 2008; **192**:424 – 428.
5. Anderson JE et al. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest 2002; **121**:932 – 941.
6. Berrettini W. Nicotine addiction. Am J Psychiatry 2008; **165**:1089 – 1092.
7. Ziedonis DM et al. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. Schizophr Bull 1997; **23**:247 – 254.
8. Lyon ER. A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. Psychiatr Serv 1999; **50**:1346 – 1350.
9. Sharma R et al. Motivations and limitations associated with vaping among people with mental illness: a qualitative analysis of reddit discussions. Int J Environ Res Public Health 2016; **14**:7.
10. Bianco CL. Rates of electronic cigarette use among adults with a chronic mental illness. Addict Behav 2019; **89**:1 – 4.
11. Weiser M et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. Am J Psychiatry 2004; **161**:1219 – 1223.
12. Hunter A et al. The effects of tobacco smoking, and prenatal tobacco smoke exposure, on risk of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Nicotine Tobacco Res 2020; **22**:3 – 10.
13. Caponnetto P et al. Tobacco smoking, related harm and motivation to quit smoking in people with schizophrenia spectrum disorders. Health Psychol Res 2020; **8**:9042.
14. Harris JG et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2004; **29**:1378 – 1385.

ALGRAWANY

15. Gupta T et al. Nicotine usage is associated with elevated processing speed, spatial working memory, and visual learning performance in youth at ultrahigh-risk for psychosis. Psychiatry Res 2014; **220**:687 – 690.
16. Ferchiou A et al. Exploring the relationships between tobacco smoking and schizophrenia in first-degree relatives. Psychiatry Res 2012; **200**:674 – 678.
17. McEvoy JP et al. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 1999; **46**:125 – 129.
18. Jacobsen LK et al. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. Biol Psychiatry 2004; **55**:850 – 858.
19. Sacco KA et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. Arch Gen Psychiatry 2005; **62**:649 – 659.
20. Smith RC et al. Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2006; **31**:637 – 643.
21. Olincy A et al. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2006; **63**:630 – 638.
22. Lieberman JA et al. Cholinergic agonists as novel treatments for schizophrenia: the promise of rational drug development for psychiatry. Am J Psychiatry 2008; **165**:931 – 936.
23. Kelly DL et al. Lack of beneficial galantamine effect for smoking behavior: a double-blind randomized trial in people with schizophrenia. Schizophr Res 2008; **103**:161 – 168.
24. de Haan L et al. Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 2006; **183**:500 – 505.
25. Gilbody S et al. Smoking cessation for people with severe mental illness (SCIMITAR+): a pragmatic randomised controlled trial. Lancet Psychiatry 2019; **6**:379 – 390.
26. Caponnetto P et al. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. Int J Environ Res Public Health 2013; **10**:446 – 461.
27. Kozak K et al. Pharmacotherapy for smoking cessation in schizophrenia: a systematic review. Expert Opin Pharmacother 2020; **21**:581 – 590.
28. Hickling LM et al. A pre-post pilot study of electronic cigarettes to reduce smoking in people with severe mental illness. Psychol Med 2019; **49**:1033 – 1040.
29. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. Am J Psychiatry 1993; **150**:546 – 553.
30. Nunes SO et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. Neurosci Biobehav Rev 2013; **37**:1336 – 1345.
31. Tsuang MT et al. Genetics of smoking and depression. Hum Genet 2012; **131**:905 – 915.
32. Wilhelm K et al. Clinical aspects of nicotine dependence and depression. Med Today 2004; **5**:40 – 47.
33. Gandelman JA et al. Transdermal nicotine for the treatment of mood and cognitive symptoms in nonsmokers with late-life depression. J Clin Psychiatry 2018; **79**:18m12137.
34. Boden JM et al. Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. Br J Psychiatry 2010; **196**:440 – 446.
35. Taylor G et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014; **348**:g1151.
36. Cather C et al. Improved depressive symptoms in adults with schizophrenia during a smoking cessation attempt with varenicline and behavioral therapy. J Dual Diagn 2017; **13**:168 – 178.
37. van der Meer RM et al. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. Cochrane Database Syst Rev 2013; **8**:CD006102.
38. Ranjit A et al. Depressive symptoms predict smoking cessation in a 20-year longitudinal study of adult twins.Addict Behav 2020; **108**:106427.
39. Schweitzer RJ et al. E-cigarette use and indicators of cardiovascular disease risk. Curr Epidemiol Rep 2017; **4**:248 – 257.
40. Bainter T et al. A key indicator of nicotine dependence is associated with greater depression symptoms, after accounting for smoking behavior. PLoS One 2020; **15**:e0233656.
41. Scott WK et al. Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease. Neurology 2005; **64**:442 – 447.
42. Evans AH et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson' s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; **77**:317 – 321.
43. Derenne JL et al. Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report. Am J Ther 2005; **12**:469 – 471.

الفصل 13

الأدوية النفسية في حالات خاصة

الجرعات المفرطة من الأدوية النفسية

كثيرا ما تصادف محاولات الانتحار والإيماءات الانتحارية في الطب النفسي و الممارسة العامة، وغالباً ما يتم تناول العقاقير ذات التاثيرات العقلية بجرعات مفرطة (الجدول 13.1). هذا الفصل يقدم تفاصيل موجزة عن السمية في الجرعات المفرطة للأدوية ذات التاثيرات العقلية شائعة الاستخدام الغرض منه هو المساعدة في توجيه اختيار الدواء لأولئك الذين يُعتقد أنهم معرضون لخطر الانتحار ويحتوي على بعض المعلومات عن الجرعات الآمنة للوصف وللمساعدة في التعرف على أعراض الجرعة الزائدة. لا يقدم هذا القسم أي معلومات عن علاج الجرعة الزائدة من المؤثرات العقلية ويتم توجيه القراء إلى مراكز السموم المتخصصة. في جميع حالات الجرعة الزائدة المشتبه بها يُنصح بشدة بالإحالة العاجلة إلى المرافق الطبية الاسعافية

الجدول 13.1 الأدوية النفسية في الجرعات الزائدة

الدواء أو المجموعة الدوائية	السمية في الجرعة المفرطة	أصغر جرعة يمكن أن تسبب الموت	أعراض وعلامات الجرعات المفرطة
مضادات الاكتئاب			
Agomelatine[1,2]	منخفضة	لم يتم الإبلاغ عن أي حالة وفاة في التجارب المبكرة ,800 ملغ هي الجرعة القصوى المسموح بها. EU SPC لم يبلغ عن اثار خطيرة من جرعة تبلغ 2.45. جرعة 7.5 غ تسبب نعاس و تسرع خفيف في ضربات القلب	تهدئة , اثارة, الم بالمعدة , دوار

(يتبع)

مودسلي® المرشد العلاجي في الطب النفسي ,الإصدار الرابع عشر. *David M. Taylor* , Thomas R. E. Barnes و Allan H. Young.
© 2021 David M. Taylor. نُشر في 2021 من قبل John Wiley & Sons Ltd

الجدول 13.1 (تكملة)

الدواء أو المجموعة الدوائية	السمية في الجرعة المفرطة	أصغر جرعة يمكن أن تسبب الموت	أعراض وعلامات الجرعات المفرطة
Bupropion[3–6]	معتدلة	حوالي4.5 غ، على الرغم من أن الجرعة المفرطة البالغة 13.5 غ لم تكن مميتة[7]	تسرع قلب، النوبات، تطاولQRS ، تطاول QT، اضطرابات نظم. كما تم الإبلاغ عن الإثارة والذهان السمي. قد تحدث متلازمة السيروتونين القاتل إذا تم تناولها مع ال venlafaxine[8]
Duloxetine[9–12]	منخفضة	غيرواضح - لم يتم الإبلاغ عن أي وفيات بسبب جرعة زائدة واحدة ولكنها متورطة في العديد من الوفيات المختلطة بسبب الجرعة الزائدة.	النعاس ، بطء القلب، انخفاض ضغط الدم. قد يكون لا عرضي
Lofepramine[13,14]	منخفضة	غيرواضح. من غير المحتمل حدوث الوفاة إذا تم تناول lofepramine بمفرده.	تهدئة تسرع قلب ،الغيبوبة، ، انخفاض ضغط الدم
MAOIs[13,15–17] (ليس moclobemide)	مرتفعة	Phenelzine– 400 ملغ Tranylcypromine– 200 ملغ	رعاش،ضعف، تخليط، تعرق، تسرع قلب، ارتفاع ضغط الدم.
Mianserin[18–20]	منخفضة	غيرواضح ولكن ربما أكثر من 1000 ملغ. من غير المحتمل حدوث الوفاة إذا تم تناول mianserin بمفرده.	تهدئة،غيبوبة، انخفاض ضغط الدم، ارتفاع ضغط الدم، تسرع قلب، قد تتطاول QT
Mirtazapine[3,21–24]	منخفضة	من غير المحتمل حدوث وفيات في جرعة زائدة من mirtazapine وحده. تم الإبلاغ عن حالة وفاة واحدة بعد تناول جرعة زائدة من 990ملغ[25]	التهدئة .الهياج ,حتى الجرعة الزائدة الكبيرة قد تكون لا عرضية. في بعض الأحيان يحدث تسرع قلب ,ارتفاع ضغط الدم
Moclobemide[26,27]	منخفضة	غيرواضح، ولكن ربما أكثر من 8غ . من غير المحتمل حدوث الوفاة إذا تم تناول moclobemide بمفرده.	تهدئة , عدم توجه , اقياء
Reboxetine[3,28]	منخفضة	غيرمعروف. من غير المحتمل حدوث وفيات في جرعة زائدة من reboxetine بمفرده	تعرق،تسرع قلب، تغيرات في ضغط الدم
SSRIs[14,29–32]	منخفضة	غير واضح ربما اعلى من 1-2 غ و من غير المحتمل حدوث الوفاة اذا تم تناول SSRI بمفرده	اقياء،رعاش، نعاس، تسرع قلب، النوبات ,انخفاض ST ,تطاول QT . Citalopram هو الأكثر سمية من SSRIsفي الجرعات المفرطة[24.33] (غيبوبة، نوبات، تسرع قلب)؛ escitalopram أقل سمية[34.35]
Trazodone[10,36–39]	منخفضة	غيرواضح ولكن ربما أكثر من 10 غ. الوفاةغير محتملة في جرعة زائدة من الTrazodone بمفرده. معدل الوفيات حوالي 1 من كل 10000 حالة تعرض[24]	نعاس،غثيان، انخفاض ضغط الدم، دوار .نادرا تطاول QT و اضطرابات نظم،
Tricyclics[13,15,16,40] (ليس lofepramine)	مرتفعة	حوالي500 ملغ. الجرعات التي تزيد عن 50 ملغ/كلغ عادة ما تكون قاتلة	تهدئة،غيبوبة، تسرع القلب، اضطرابات نظم ,تطاول QT&QRSالنوبات. انخفاض ضغط الدم

الجدول 13.1 (تكملة)

الدواء أو المجموعة الدوائية	السمية في الجرعة المفرطة	أصغر جرعة يمكن أن تسبب الموت	أعراض وعلامات الجرعات المفرطة
Venlafaxine[3,41-43] (desvenlafaxine له نفس التأثيرات لكنه اقل سمية [44])	معتدلة	ربما أعلى من 5 غ، ولكن قد تحدث نوبات بعد تناول 1 غ.	اقياء,تهدئة، تسرع القلب، ارتفاع ضغط الدم ،نوبات، حماض. **نادرا:** تطاول QT ، اضطرابات نظم، انحلال الربيدات. نادرا جدا توقف القلب , احتشاء عضلة القلب ، فشل القلب.
Vilazodone[45,46]	منخفضة	الجرعات التي تقل عن 300 ملغ ليست قاتلة. ولم تسجل وفيات في 714حالة تعرض.[24]	نعاس , هياج , اقياء , نوبات
Vortioxetine[47]	منخفضة	غيرواضح. جرعة مفرطة من 250 ملغ لم تسبب أي أعراض	غثيان، نعاس، إسهال، حكة.
مضادات الذهان			
Amisulpride[48-50]	معتدلة	حوالي 16 غ	تطاول QT اضطرابات نظم , توقف القلب
Aripiprazole[51-53]	منخفضة	غيرواضح. من غير المحتمل حدوث الوفاة عند تناوله بمفرده.	تهدئة وخمول واضطرابات الجهاز الهضمي وسيلان اللعاب
Asenapine[54]	على الأرجح منخفضة	غيرواضح. ولم يتم الإبلاغ عن أي حالة وفاة بسبب الجرعة المفرطة. الامتصاص عن طريق الفم محدود للغاية.	تهدئة , تخليط , عسرة مقوية بالوجه , تغيرات حميدة في ECG
Brexpiprazole[55]	على الأرجح منخفضة	لاتوجد معلومات متاحة	يمكن ان يحدث غثيان و هياج ؟
Butyrophenones[56-58] (مثل haloperidol)	معتدلة	Haloperidol– ربما أعلى من 500 ملغ. لكن قد يحدث اضطرابات نظم عند تناول 300ملغ	تهدئة , غياب عن الوعي , عسرة مقوية , NMS, تطاول QT, اضطرابات نظم
Cariprazine[59]	منخفضة	أبلغ الاتحاد الأوروبي SPC عن جرعة مفرطة واحدة قدرها 48 ملغ	تهدئة , انخفاض ضغط الدم
Clozapine[60,61]	معتدلة	حوالي2 غ وتكون أقل لدى الاشخاص الذين لا يتحملون آثاره.[62]	غيبوبة , تسرع قلب , انخفاض ضغط , فرط العاب , ذات رئة,نوبات
Iloperidone[63-65]	على الأرجح معتدلة	غير واضح ولكن ربما أكثر من 500 ملغ	تأثيرقوي على الفترة .QT التهدئة، تسرع القلب، تثبيط الجهاز التنفسي، و من المحتمل هبوط ضغط الدم.
Lumateperone[66]	على الأرجح منخفضة	لم يتم تسجيل أي جرعات مفرطة.	يفترض تهدئة و دوار ؟
Lurasidone[67]	منخفضة	غير واضح. جرعة مفرطة من ملغ لم تكن قاتلة[68] ذكرت إحدى الدراسات عدم وجود وفيات في 821 حالة تعرض [24]	المعلومات محدودة للغاية. لكن الحد الأدنى من التأثير على فترة.QT
Olanzapine[60,69-71]	معتدلة	غير واضح. ربما أكثر بكثير من 200 ملغ	نوام ،تخليط، رمع عضلي، اعتلال عضلي، انخفاض ضغط الدم، تسرع القلب ،هذيان. ربما تطاول .QT

(يتبع)

الجدول 13.1 (تكملة)

الدواء أو المجموعة الدوائية	السمية في الجرعة المفرطة	أصغر جرعة يمكن أن تسبب الموت	أعراض وعلامات الجرعات المفرطة
Phenothiazines[56,72–74] (مثل chlorpromazine , fluphenazine)	معتدلة	Chlorpromazine 5–10g	التهدئة ، الغيبوبة، تسرع القلب، اضطرابات نظم، وذمة رئوية، انخفاض ضغط الدم، تطاول QT ، النوبات، خلل التوتر، NMS.
Pimavanserin[75]	غير معروفة	لميتم الإبلاغ عن جرعات مفرطة ولكن pimavanserin يطيل فترة QT في الجرعات السريرية.	تطاول QT و اضطرابات نظم .؟ غثيان اقياء تخليط[76]
Quetiapine[24,60,77–80]	معتدلة	غير واضح. ربما أكثر من 5g . يمكن أن تحدث الوفيات في جرعة مفرطة من مادة واحدة.	نوام , هذيان، تسرع القلب، تطاول QT، تثبيط تنفسي، انخفاض ضغط الدم، انحلال الربيدات، NMS
Risperidone[60,81,82] (افترض نفس الشيء ل paliperidone)	منخفضة	غير واضح . الوفيات نادرة لدى أولئك الذين يتناولون risperidone أو paliperidone وحدهم.	نوام ،خلل التوتر، تسرع القلب، التغيرات في ضغط الدم، تطاول QT. الفشل الكلوي في حال تناول paliperidone.
Ziprasidone[83–88]	منخفضة	حوالي10غ و من غير المحتمل حدوث الوفاة عند تناوله بمفرده.	النعاس والخمول ,تطاول QT ,تأرجح الذرى
مثبتات المزاج			
Carbamazepine[89,90]	معتدلة	حوالي20غ ولكن قد تحدث نوبات عند حوالي 5غ	نعاس ،غيبوبة، تثبيط تنفسي، رنح، نوبات ،تسرع القلب، اضطرابات نظم ،اضطراب شوارد
Lamotrigine[91,92]	منخفضة	على الأقل 4غ .تم الإبلاغ عن حالتي وفاة - واحدة بعد 4 غ، والأخرى بعد 7.5 غ، ولكن الجرعات المفرطة التي تزيد عن 40 غ لم تثبت أنها مميتة.	نعاس ,اقياء ,رنح ,نوبات ,تسرع القلب ,خلل بالحركة ,تطاول QT
Lithium[93–95]	معتدلة	ربما تكون السمية المزمنة أكثر خطورة ولكن جرعة مفرطة واحدة تكون مميتة في بعض الأحيان .تم تسجيل ست حالات وفاة حادة بسبب الجرعة المفرطة في المملكة المتحدة بين 2005 و 2012 .[96]	غثيان ,اسهال ,رعاش ,غياب عن الوعي ,ضعف ,نوام ,نوبات , غيبوبة ,وهط قلبي وعائي ,تباطؤ قلب اضطرابات نظم ,حصار قلبي ,فشل كلوي
Valproate[97–101]	معتدلة	غير واضح ولكن ربما أكثر من 20غ الجرعات التي تزيد عن 400 ملغ/كغ تسبب سمية شديدة.	نعاس ,غيبوبة ,وذمة دماغية ,تثبيط تنفسي ,اعتلال الدم ,انخفاض ضغط ,انخفاض حرارة ,اضطراب شوارد (فرط امونيا الدم).
أدوية أخرى			
Benzodiazepines[102,103]	منخفضة	ربما أكثر من 100 ملغ من مشابهات الديازيبام .الوفاة غير معتادة إذا أخذت وحدها . Alprazolamهو الأكثر سمية.	نعاس ،رنح، رأرأة، عسر التنفس ،اكتئاب، غيبوبة
Buspirone[24]	منخفضة	المعلومات محدودة. لم يتم الإبلاغ عن وفيات.	غير معروف.

الجدول 13.1 (تكملة)

الدواء أو المجموعة الدوائية	السمية في الجرعة المفرطة	أصغر جرعة يمكن أن تسبب الموت	أعراض وعلامات الجرعات المفرطة
Methadone[104,105]	رمتفعة	20-50ملغ قد تكون قاتلة لدى غير المستخدمين . إن تناول البنزوديازيبينات بشكل مشترك معه يزيد من السمية.	تعاس، غثيان، انخفاض ضغط الدم، تثبيط تنفسي، غيبوبة، انحلال الربيدات.
Modafinil [106–108]	منخفضة	غير واضح، لكن لم يتم الإبلاغ عن أي وفيات .الجرعات المفرطة التي تزيد عن 6 غ لم تسبب الوفاة.	تسرع القلب، والأرق، والإثارة، والقلق، والغثيان ،وارتفاع ضغط الدم، وخلل التوتر.
Pregabalin[109,110]	منخفضة	لم تسجل أي حالة وفاة جرعة مفرطة من 8.4 غ تسببت في فقدان الوعي والغيبوبة.	قد يكون لا عرضي .قد يحدث تركين اوغيبوبة.
Suvorexant[108]	منخفضة	غير واضح. ولم يتم الإبلاغ عن أي حالة وفاة.	تركين , اقياء
Zolpidem[111,112]	منخفضة	غير واضح. ربما اكبر من 200ملغ. الوفيات نادرة عند أولئك الذين يتناولون Zolpidemوحده.	نعاس ،هياج، تثبيط تنفسي، تسرع القلب، غيبوبة.
Zopiclone[102,113,114]	منخفضة	غير واضح. ربما اكبر من 100ملغ. الوفيات نادرة لدى أولئك الذين يتناولون zopiclone وحده	ترنح، غثيان، شفع، نعاس، غيبوبة.

ECG , مخطط كهربية القلب ; GI , معدي معوي ; MAOI, مثبط أكسيداز أحادي الأمين ; MI, احتشاء عضل القلب. ; NMS , المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان ; SPC, ملخص لخصائص المنتج ; SSRI, مثبط انتقائي لإعادة التقاط السيروتونين.

مرتفع = أقل من أسبوع واحد من المحتمل أن يسبب سمية خطيرة أو الوفاة.
معتدل = من المحتمل أن يسبب اخلال 4-1 أسابيع سمية خطيرة أو الوفاة.
منخفض = من غير المحتمل حدوث الوفاة أو السمية الخطيرة حتى لو تم تناول كمية تكفي لأكثر من شهر واحد

المراجع

1. Howland RH Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; **5**:563–576.
2. Wong A, et al. Agomelatine overdose and related toxicity. *Toxicology Communications* 2018; **2**:62–65.
3. Buckley NA, et al. 'Atypical' antidepressants in overdose: clinical considerations with respect to safety. *Drug Saf* 2003; **26**:539–551.
4. Mercerolle M, et al. A fatal case of bupropion (Zyban) overdose. *J Anal Toxicol* 2008; **32**:192–196.
5. Murray B, et al. Single-agent bupropion exposures: clinical characteristics and an atypical cause of serotonin toxicity. *J Med Toxicol* 2020; **16**:12–16.
6. Overberg A, et al. Toxicity of bupropion overdose compared with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pediatrics* 2019; **144**:e20183295.
7. Zhu Y, et al. Atypical findings in massive bupropion overdose: a case report and discussion of psychopharmacologic issues. *J Psychiatr Pract* 2016; **22**:405–409.
8. Alibegovic A, et al. Fatal overdose with a combination of SNRIs venlafaxine and duloxetine. *Forensic Sci Med Pathol* 2019; **15**:258–261.
9. Menchetti M, et al. Non-fatal overdose of duloxetine in combination with other antidepressants and benzodiazepines. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**:385–389.
10. White N, et al. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol* 2008; **4**:238–250.
11. Darracq MA, et al. A retrospective review of isolated duloxetine-exposure cases. *ClinToxicol(Phila)* 2013; **51**:106–110.
12. Scanlon KA, et al. Comprehensive duloxetine analysis in a fatal overdose. *J Anal Toxicol* 2016; **40**:167–170.
13. Cassidy S, et al. Fatal toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Br Med J* 1987; **295**:1021–1024.
14. Henry JA, et al. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995; **310**:221–224.
15. Crome P. Antidepressant overdosage. *Drugs* 1982; **23**:431–461.
16. Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Drug Saf* 1997; **16**:374–390.

17. Waring WS, et al. Acute myocarditis after massive phenelzine overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; **63**:1007–1009.
18. Chand S, et al. One hundred cases of acute intoxication with minaserin hydrochloride. *Pharmacopsychiatry* 1981; **14**:15–17.
19. Scherer D, et al. Inhibition of cardiac hERG potassium channels by tetracyclic antidepressant mianserin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; **378**:73–83.
20. Koseoglu Z, et al. Bradycardia and hypotension in mianserin intoxication. *Hum Exp Toxicol* 2010; **29**:887–888.
21. Bremner JD, et al. Safety of mirtazapine in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; **59**:233–235.
22. LoVecchio F, et al. Outcomes after isolated mirtazapine (Remeron) supratherapeutic ingestions. *J Emerg Med* 2008; **34**:77–78.
23. Berling I, et al. Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *ClinToxicol(Phila)* 2014; **52**:20–24.
24. Nelson JC, et al. Morbidity and mortality associated with medications used in the treatment of depression: an analysis of cases reported to u.s. poison control centers, 2000-2014. *Am J Psychiatry* 2017; **174**:438–450.
25. Vignali C, et al. Mirtazapine fatal poisoning. *Forensic Sci Int* 2017; **276**:e8-e12.
26. Hetzel W. Safety of moclobemide taken in overdose for attempted suicide. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; **106** Suppl: S127-S129.
27. Myrenfors PG, et al. Moclobemide overdose. *J Intern Med* 1993; **233**:113–115.
28. Baldwin DS, et al. Tolerability and safety of reboxetine. *Rev Contemp Pharmacother* 2000; **11**:321–330.
29. Cheeta S, et al. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *Br J Psychiatry* 2004; **184**:41–47.
30. Barbey JT, et al. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; **59** Suppl 15:42–48.
31. Jimmink A, et al. Clinical toxicology of citalopram after acute intoxication with the sole drug or in combination with other drugs: overview of 26 cases. *Ther Drug Monit* 2008; **30**:365–371.
32. Tarabar AF, et al. Citalopram overdose: late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest. *J Med Toxicol* 2008; **4**:101–105.
33. Kraai EP, et al. Citalopram overdose: a fatal case. *J Med Toxicol* 2015; **11**:232–236.
34. Yilmaz Z, et al. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; **48**:207–212.
35. van GF, et al. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med* 2009; **54**:404–408.
36. Gamble DE, et al. Trazodone overdose: four years of experience from voluntary reports. *J Clin Psychiatry* 1986; **47**:544–546.
37. Martinez MA, et al. Investigation of a fatality due to trazodone poisoning: case report and literature review. *J Anal Toxicol* 2005; **29**:262–268.
38. Dattilo PB, et al. Prolonged QT associated with an overdose of trazodone. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1309–1310.
39. Service JA, et al. QT prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; **46**:71–73.
40. Caksen H, et al. Acute amitriptyline intoxication: an analysis of 44 children. *Hum Exp Toxicol* 2006; **25**:107–110.
41. Howell C, et al. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:192–197.
42. Hojer J, et al. Fatal cardiotoxicity induced by venlafaxine overdosage. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; **46**:336–337.
43. Taylor D. Venlafaxine and cardiovascular toxicity. *BMJ* 2010; **340**:327.
44. Cooper JM, et al. Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures and cardiovascular effects. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; **55**:18–24.
45. Russell JL, et al. Pediatric ingestion of vilazodone compared to other selective serotonin reuptake inhibitor medications. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; **55**:352–356.
46. Allergan USA I. Highlights of prescribing information: VIIBRYD (vilazodone hydrochloride) tablets. 2020; https://www.allergan.com/assets/pdf/viibryd_pi.
47. Mazza MG, et al. Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**:e10788.
48. Isbister GK, et al. Amisulpride deliberate self-poisoning causing severe cardiac toxicity including QT prolongation and torsades de pointes. *Med J Aust* 2006; **184**:354–356.
49. Ward DI. Two cases of amisulpride overdose: A cause for prolonged QT syndrome. *Emerg Med Australas* 2005; **17**:274–276.
50. Isbister GK, et al. Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:391–395.
51. Lofton AL, et al. Atypical experience: a case series of pediatric aripiprazole exposures. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; **43**:151–153.
52. Carstairs SD, et al. Overdose of aripiprazole, a new type of antipsychotic. *J Emerg Med* 2005; **28**:311–313.
53. Forrester MB. Aripiprazole exposures reported to Texas poison control centers during 2002-2004. *J Toxicol Environ Health A* 2006; **69**:1719–1726.
54. Taylor JE, et al. A case of intentional asenapine overdose. *PrimCare CompanionCNSDisord* 2013; **15**:PCC.13l01547.
55. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. 2020; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/.
56. Haddad PM, et al. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; **62**:1649–1671.
57. Levine BS, et al. Two fatalities involving haloperidol. *J Anal Toxicol* 1991; **15**:282–284.
58. Henderson RA, et al. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Hum Exp Toxicol* 1991; **10**:59–62.
59. Recordati Pharmaceuticals Limited. Summary of product characteristics. Reagila 1.5 mg, 3mg, 4.5mg, and 6mg hard capsules. 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/product/9401/smpc.
60. Trenton A, et al. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2003; **17**:307–324.
61. Flanagan RJ, et al. Suspected clozapine poisoning in the UK/Eire, 1992-2003. *Forensic Sci Int* 2005; **155**:91–99.
62. Shigeev SV, et al. Clozapine intoxication: theoretical aspects and forensic-medical examination. *Sud Med Ekspert* 2013; **56**:41–46.

63. Vigneault P, et al. Iloperidone (Fanapt(R)), a novel atypical antipsychotic, is a potent HERG blocker and delays cardiac ventricular repolarization at clinically relevant concentration. *Pharmacol Res* 2012; **66**:60–65.
64. Vanda Pharmaceuticals Inc. Highlights of prescribing information: FANAPT® (iloperidone) tablets. 2020; https://www.fanapt.com/product/pi/pdf/fanapt.pdf.
65. Amon J, et al. A case of iloperidone overdose in a 27-year-old man with cocaine abuse. *SAGE Open Medical Case Reports* 2016; **4**:2050313x16660485.
66. Vyas P, et al. An evaluation of lumateperone tosylate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2020; **21**:139–145.
67. Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Summary of Product Characteristics. Latuda 18.5mg, 37mg and 74mg film-coated tablets 2020; https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29125.
68. Molnar GP, et al. Acute lurasidone overdose. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**:768–770.
69. Chue P, et al. A review of olanzapine-associated toxicity and fatality in overdose. *J Psychiatry Neurosci* 2003; **28**:253–261.
70. Waring WS, et al. Olanzapine overdose is associated with acute muscle toxicity. *Hum Exp Toxicol* 2006; **25**:735–740.
71. Morissette P, et al. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 2007; **21**:735–741.
72. Buckley NA, et al. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; **33**:199–204.
73. Li C, et al. Acute pulmonary edema induced by overdosage of phenothiazines. *Chest* 1992; **101**:102–104.
74. Flanagan RJ. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Human Psychopharmacology* 2008; **23 Suppl 1**:43–51.
75. Sahli ZT, et al. Pimavanserin: novel pharmacotherapy for Parkinson's disease psychosis. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2018; **13**:103–110.
76. Vanover KE, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of ACP-103 following single or multiple oral dose administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; **47**:704–714.
77. Langman LJ, et al. Fatal overdoses associated with quetiapine. *J Anal Toxicol* 2004; **28**:520–525.
78. Hunfeld NG, et al. Quetiapine in overdosage: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. *Ther Drug Monit* 2006; **28**:185–189.
79. Strachan PM, et al. Mental status change, myoclonus, electrocardiographic changes, and acute respiratory distress syndrome induced by quetiapine overdose. *Pharmacotherapy* 2006; **26**:578–582.
80. Ngo A, et al. Acute quetiapine overdose in adults: a 5-Year retrospective case series. *Ann Emerg Med* 2008; **52**:541–547.
81. Liang CS, et al. Acute renal failure after paliperidone overdose: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2012; **32**:128.
82. Lapid MI, et al. Acute dystonia associated with paliperidone overdose. *Psychosomatics* 2011; **52**:291–294.
83. Gomez-Criado MS, et al. Ziprasidone overdose: cases recorded in the database of Pfizer-Spain and literature review. *Pharmacotherapy* 2005; **25**:1660–1665.
84. Arbuck DM. 12,800-mg ziprasidone overdose without significant ECG changes. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; **27**:222–223.
85. Insa Gomez FJ, et al. Ziprasidone overdose: cardiac safety. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; **33**:398–400.
86. Klein-Schwartz W, et al. Prospective observational multi-poison center study of ziprasidone exposures. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; **45**:782–786.
87. Tan HH, et al. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am J Emerg Med* 2009; **27**:607–616.
88. Alipour A, et al. Torsade de pointes after ziprasidone overdose with coingestants. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**:76–77.
89. Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care* 2001; **17**:452–456.
90. Schmidt S, et al. Signs and symptoms of carbamazepine overdose. *J Neurol* 1995; **242**:169–173.
91. Alabi A, et al. Safety profile of lamotrigine in overdose. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; **6**:369–381.
92. Alyahya B, et al. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; **56**:81–89.
93. Tuohy K, et al. Acute lithium intoxication. *Dial Transplant* 2003; **32**:478–481.
94. Chen KP, et al. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; **58**:25–29.
95. Offerman SR, et al. Hospitalized lithium overdose cases reported to the California poison control system. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; **48**:443–448.
96. Ferrey AE, et al. Relative toxicity of mood stabilisers and antipsychotics: case fatality and fatal toxicity associated with self-poisoning. *BMC Psychiatry* 2018; **18**:399.
97. Isbister GK, et al. Valproate overdose: a comparative cohort study of self poisonings. *Br J Clin Pharmacol* 2003; **55**:398–404.
98. Spiller HA, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; **38**:755–760.
99. Sztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; **40**:789–801.
100. Eyer F, et al. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005; **25**:376–380.
101. Robinson P, et al. Severe hypothermia in association with sodium valproate overdose. *N Z Med J* 2005; **118**:U1681.
102. Reith DM, et al. Comparison of the fatal toxicity index of zopiclone with benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; **41**:975–980.
103. Isbister GK, et al. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2004; **58**:88–95.
104. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction* 2004; **99**:686–696.

105. Caplehorn JR, et al. Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Aust N Z J Public Health* 2002; **26**:358–362.
106. Spiller HA, et al. Toxicity from modafinil ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; **47**:153–156.
107. Carstairs SD, et al. A retrospective review of supratherapeutic modafinil exposures. *J Med Toxicol* 2010; **6**:307–310.
108. Russell J, et al. Retrospective assessment of toxicity following exposure to Orexin pathway modulators modafinil and suvorexant. *Toxicology Communications* 2019; **3**:33–36.
109. Miljevic C, et al. A case of pregabalin intoxication. *Psychiatrike = Psychiatriki* 2012; **23**:162–165.
110. Wood DM, et al. Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *J Med Toxicol* 2010; **6**:435–437.
111. Gock SB, et al. Acute zolpidem overdose–report of two cases. *J Anal Toxicol* 1999; **23**:559–562.
112. Garnier R, et al. Acute zolpidem poisoning–analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; **32**:391–404.
113. Pounder D, et al. Zopiclone poisoning. *J Anal Toxicol* 1996; **20**:273–274.
114. Bramness JG, et al. Fatal overdose of zopiclone in an elderly woman with bronchogenic carcinoma. *J Forensic Sci* 2001; **46**:1247–1249.

القيادة والأدوية النفسية

من واجب الجميع القيادة بشكل معقول، وفي جميع البلدان تقريباً يكون السائقون مسؤولين قانوناً عن الحوادث التي يتسببون فيها سواء كانوا تحت تأثير المخدرات والكحول أم لا[1].

لقد ثبت أن العديد من العوامل تؤثر على أداء القيادة. ويشمل ذلك العمر والجنس والشخصية والحالة الجسدية والعقلية وان يكون الشخص تحت تأثير الكحول أو الأدوية الموصوفة أو مخدرات الشوارع أو الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية[2,3].إن دراسة تأثيرات أي من هذه العوامل بمعزل عن بعضها البعض أمر صعب للغاية. حاولت بعض الدراسات تصنيف الأدوية الطبية وفقاً لمدى تأثيرها على أداء القيادة[4]،وقام البعض بتقييم تأثير الدواء على اختبارات مثل زمن الاستجابة والانتباه[5]،لكن هذه الاختبارات لا تقيس القدرة على القيادة بشكل مباشر

مايصل إلى 10% من الأشخاص الذين قتلوا أو أصيبوا في حوادث المرور على الطرق (RTAs) يتناولون أدوية نفسية (الجدول 13.2)[5].المرضى الذين يعانون من اضطرابات الشخصية ومدمني الكحول لديهم أعلى معدلات مخالفات السيارات وهم أكثر عرضة للتورط في الحوادث[5] .في معظم البلدان، يطُلب من الأشخاص الذين قد تضعف قدرتهم على القيادة بسبب مرضهم أو الأدوية الموصوفة لهم إبلاغ شركة تأمين السيارات الخاصة بهم. و يعتبر عدم القيام بذلك بمثابة "حجب لحقيقة جوهرية" وقد يؤدي إلى إلغاء بوليصة التأمين.

تأثيرات الأمراض العقلية

في المملكة المتحدة، يعد الاضطراب العقلي الشديد إعاقة محددة لأغراض قانون المرور على الطرق لعام 1988.[6] تعرف اللوائح الاضطراب العقلي بأنه يشمل المرض العقلي، أو توقف نمو العقل أو عدم اكتماله،أو الاضطراب النفسي أو الضعف الشديد في الذكاء أو الأداء الاجتماعي. يوجد دليل لتقييم اللياقة البدنية للقيادة على الموقع www.gov.uk. . من بين الامراض الجسمية الشائعة في الأمراض العقلية،قد تنطبق قيود الترخيص أيضاً على الأشخاص المصابين بداء السكري، خاصة إذا تم علاجهم بالأنسولين و إذا كانت هناك مضاعفات مؤكدة في الأوعية الدموية الدقيقة أو الكبيرة. في الولايات المتحدة الأمريكية، تختلف اللوائح المتعلقة بالقيادة واضطرابات الصحة العقلية إلى حد ما من ولاية إلى أخرى(راجع الموقع الإلكتروني لوزارة المركبات الآلية لكل ولاية).

كثيرمن الأشخاص المصابين بالخرف المبكر قادرون على القيادة بأمان[7,8].في المملكة المتحدة، يجب على جميع السائقين الذين لديهم تشخيصات جديدة لمرض الزهايمر وأنواع الخرف الأخرى إخطار وكالة ترخيص السائقين والمركبات (DVLA)[7] قد يحتاج الطبيب إلى اتخاذ قرار فوري بشأن سلامة القيادة والتأكد من إخطار وكالة الترخيص[9] .لا توجد بيانات تدعم تقييمات القيادة المستمرة كوسيلة للحفاظ على القدرة على القيادة أو تحسين السلامة على الطرق للسائقين المصابين بالخرف[10] .في الولايات المتحدة الأمريكية ،تفرض بعض الولايات على الأطباء الإبلاغ عن تشخيص إصابتهم بالخرف، لكن في ولايات أخرى قد تنكشف المشكلة فقط عند تجديد الترخيص

الأدوية النفسية وقانون القيادة في المملكة المتحدة

تحظر معظم الدول استخدام مجموعة من المواد غير المشروعة أثناء القيادة.في المملكة المتحدة، يحدد قانون القيادة تحت تأثير المخدرات عتبة التركيز في الدم لثمانية أدوية مرتبطة بالاستخدام غير المشروع (نهج عدم التسامح مطلقاً - عتبة محددة للكشف عن أي استخدام حديث) وثمانية أدوية طبية[11].بالنسبة للمجموعة الأخيرة ، يعطي الجدول 13.3 الحد القانوني وتركيزات البلازما المتوقعة في الموجودات السريرية

الجدول 13.2 المؤثرات العقلية والقيادة

الدواء	التأثير
الكحول	يسبب الكحول التهدئة وضعف التنسيق والرؤية والانتباه ومعالجة المعلومات. السائقون المدمنون على الكحول هم أكثر عرضة للتورط في حوادث المرور والمخالفات بمقدار الضعف مقارنة بالسائقين المرخصين ككل[5]،وثلث جميع حوادث المرور المميتة تشمل سائقين مدمنين على الكحول[5].السائقون الشباب الذين يستخدمون الكحول مع المخدرات غير المشروعة معرضون بشكل خاص لخطر كبير
الأدوية المضادة للصرع	قد تؤثر الآثار الجانبية الأولية المرتبطة بالجرعة على القدرة على القيادة (مثل تغيم الرؤية، والرنح، التهدئة) .هناك قواعد صارمة فيما يتعلق بالصرع والقيادة. قد يكون لـ Lamotrigineتأثيرات محدودة على القدرة على القيادة [14]
مضادات الاكتئاب	الأشخاص الذين يوصف لهم مضاد للاكتئاب يكونون أكثر عرضة لخطر المشاركة في RTA خاصة عند بدء العلاج. قد تتمتع SSRIs (مثبطات إعادة قبط السيروتونين) ببعض المزايا مقارنة بـ TCAs(مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات)، لكن القدرة على القيادة لا تزال اقل مقارنة بالأفراد الأصحاء[15].مما يشير إلى أن الاكتئاب له دور كبير في ذلك[16,17]. لا تؤدي SSRI إلى إضعاف القيادة لدى المتطوعين الأصحاء[18-20].في المرضى الذين تم تحويلهم إلى SSRIs قد لا يتأثر أداء القيادة بالمثل [21] .تتضاءل تأثيرات البدء التي يسببها mirtazapine إلى حد ما عندما يتم إعطاؤه كجرعة وحيدة في الليل، لكن يعاني العديد من الأشخاص من آثار جانبية كبيرة يمكن أن تضعف القدرة على القيادة [22] لكن قد تختفي التأثيرات في العلاج المزمن [23] .يبدو أيضاً أن Trazodoneيضعف القدرة على القيادة [24] .قد يؤدي Agomelatine و venlafaxine بالفعل إلى تحسين أداء القيادة [25] . Vortioxetine ليس له أي تأثير [23] .يبدو أن إعطاء esketamine عن طريق الأنف ليس له أي تأثير على القدرة على القيادة بعد 8 ساعات من الجرعة [26]
مضادات الذهان	يمكن أن يؤدي التهدئة و EPS الى إضعاف التنسيق وزمن الاستجابة [2] .قد تعاني نسبة عالية من المرضى الذين يعالجون بمضادات الذهان من ضعف القدرة على القيادة [27,28] .وجدت إحدى الدراسات أن المرضى الذين يعانون من الفصام والذين يتناولون مضادات الذهان غير التقليدية أو clozapine كان أداؤهم أفضل في اختبارات المهارات المتعلقة بالقدرة على قيادة السيارة من المرضى الذين يعانون من الفصام والذين يتناولون مضادات الذهان من الجيل الأول [29] .لكن 25% من جميع المرضى كانوا يعانون من ضعف شديد فيما يتعلق بمهارات القيادة
مضادات القلق والمنومات	تسبب البنزوديازيبينات التهدئة وضعف الانتباه ومعالجة المعلومات والذاكرة والتنسيق الحركي، بالإضافة إلى المواد الأفيونية هي الأدوية الأكثر تورطاً في RTAs[30,31].عند استخدامها كمزيلات القلق والمنومات، ترتبط البنزوديازيبينات والzopiclone وZolpidemبزيادة خطر RTAs[30] .هناك بعض الاختلاف بين الجنسين في الحرائك الدوائية اذ للZolpidemيكون للإناث تركيزات أعلى في البلازما من الذكور مهما كانت الجرعة المعطاة وبالتالي قد تكون قدرة الإناث على القيادة أضعف [3] .قد يرتبط Zolpidemبالإضافة إلى ذلك بالتلقائية و النوم اثناء القيادة [32] .لم يوجد لـ Zaleplonوالمنومات الأحدث التي تعمل على مستقبلات الميلاتونين أو السيروتونين أي آثار سلبية على القدرة على القيادة 33 .وجد أن مناهضات الأوركسين (suvorexant و lemborexant)، المتوفرة في بعض البلدان، لا تؤثر على القيادة في اليوم التالي لتناولها [34,35]
الليثيوم	قد يضعف الليثيوم التكيف البصري مع الظلام [2] ،لكن الآثار المترتبة على سلامة القيادة غير معروفة. يمكن أن يتبين أن العديد من المرضى الذين عولجوا بالليثيوم غير قادرين على القيادة [14] ،على الرغم من صعوبة تحديد الدور الدقيق لليثيوم. قد يكون كبار السن الذين يتناولون الليثيوم أكثر عرضة لخطر الإصابة بحوادث السيارات
Methylphenidate	أظهرت بعض الدراسات أن وقت رد الفعل يكون أطول لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه والذي قد يرتبط بدوره بزيادة مخاطر القيادة [37] .وقد وجدت دراسات أخرى أن Methylphenidate يحسن أداء القيادة لدى البالغين المصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه [38] ،مما يشير مرة أخرى إلى أن المرض له الدور الأكبر في التأثير على القدرة على القيادة مقارنة بالادوية المستخدمة بالعلاج [38]
الأفيونات	الافيونات لها تأثير سلبي كبير في ازدياد خطر RTAs [39] .يقلل Buprenorphine وmethadone من القدرة على القيادة حتى بجرعات منخفضة و لدى غير المدمنين [40]

ADHD, اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ; EPS, أعراض خارج هرمية ; RTA, حادث مروري ; SSRI, مثبط انتقائي لإعادة التقاط السيروتونين ; TCA, مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

الجدول 13.3 تركيز Benzodiazepines في تحديد الجرعة الطبيعية و الحد القانوني

الدواء/الجرعة اليومية	مجال الجرعات المُبلغ عنه (الحد القانوني)
Clonazepam 6.0-0.5 ملغ [41,42]	80-5 ميكروغرام/ليتر (50)
Diazepam 30-5 ملغ [43]	1000-50 ميكروغرام/ليتر (550)
Flunitrazepam 2.0-0.5 ملغ [44,45]	20-10 ميكروغرام/ليتر (300)
Lorazepam 4-1 ملغ [46,47]	70-10 ميكروغرام/ليتر (100)
Oxazepam 30-15 ملغ [48]	600-250 ميكروغرام/ليتر (300)
Temazepam 20-10 ملغ [49]	900-200 ميكروغرام/ليتر (1000)

فيما يتعلق بالميثادون، فإن الجرعات التي تصل إلى 80 ملغ يومياً تعطي عموماً مستويات البلازما أقل من الحد القانوني في المملكة المتحدة [50]. تنطبق الحدود القانونية المذكورة هنا فقط على أولئك الذين وصف لهم الدواء المعني بشكل قانوني - قد يتعرض السائق للمحاكمة إذا أمكن إثبات أن المخدرات قد تم تناولها بشكل غير مشروع

أدوية أخرى

العديد من الادوية نفسية التأثير يمكن أن تضعف اليقظة والتركيز وأداء القيادة. قد تشكل الأدوية التي تحصر مستقبلات H1 , α1 – الأدرينالينية أو المستقبلات الكولينية إشكالية بشكل خاص. تظهر التأثيرات بشكل خاص في بداية العلاج و بعد زيادة الجرعة. يجب أن يكون السائقون على دراية بأي احتمال لحدوث نقص في قدرتهم على القيادة وينصحون بتقييم أداء قيادتهم في هذه الأوقات. ويجب عليهم التوقف عن القيادة إذا تأثروا سلبا [51]. سيؤدي تعاطي الكحول إلى تفاقم نقص قدرتهم على القيادة.

بعض مضادات الذهان ومضادات الاكتئاب تخفض عتبة النوبة. في المملكة المتحدة، تنصح وكالة DVLA بأخذ ذلك في الاعتبار عند وصف الادوية للسائق. يمكن العثور على مزيد من المعلومات حول تأثيرات الادوية النفسية على القيادة في الجدول 13.2

التركين الناجم عن الادوية

العديد من الادوية النفسية لها تاثير مركن. كلما كان الدواء أكثر احداثا للتركين زاد احتمال إضعاف القدرة على القيادة. الأدوية الأخرى سواء الموصوفة أو التي يمكن شراؤها بدون وصفة طبية، قد تكون أيضاً مركنة و/أو تؤثر على القدرة على القيادة (مثل مضادات الهيستامين) [5]. وجدت إحدى الدراسات أن 89% من المرضى الذين يتناولون ادوية نفسية أخرى بالإضافة إلى مضادات الاكتئاب فشلوا في اختبارات "القدرة على للقيادة"[52]. نظراًلأنه من الصعب جداً التنبؤ بدرجة التركين التي سيتعرض لها أي فرد، فيجب نصح المرضى الذين توصف لهم الأدوية المهدئة بعدم القيادة إذا شعروا بالتركين. في المملكة المتحدة، تقع على عاتق السائق مسؤولية التأكد من أنه قادر على القيادة.

واجبات السائق حسب DVLA

في المملكة المتحدة، تقع على عاتق صاحب الرخصة أو مقدم الطلب المسؤولية القانونية عن إخطار DVLA بأي حالة طبية قد تؤثر على القيادة الآمنة. يمكن العثور على قائمة بالحالات الطبية ذات الصلة في دليل DVLA لتقييم القدرة على القيادة [53]

واجبات كاتب الوصفة حسب DVLA

تأكد من أن المريض يدرك أن حالته قد تضعف قدرته على القيادة. إذا كان المريض غير قادر على الفهم قم بإبلاغ DVLAعلى الفور. اشرح للمريض أن عليه واجباً قانونياً بإبلاغ وكالة DVLA

ملحوظة : تحدد إرشادات DVLA أن المرضى بموجب 17 Sمن قانون الصحة العقلية يجب أن يكونوا قادرين على تلبية معايير القدرة على القيادة لظروفهم الخاصة وأن يكونوا خاليين من أي آثار للأدوية التي قد تؤثر سلباً على القيادة، قبل استئناف القيادة. عدد قليل جداً من المرضى سوف يستوفون هذه المعايير.

إرشادات المجلس الطبي العام لكاتبين الوصفات [54]

- مرضى الذين لا يتفقون مع التشخيص أو تأثير الحالة على قدرتهم على القيادة طلب رأي - يجب ثانوالامتناع عن القيادة حتى يتم الحصول على ذلك.
- اذا استمر المريض في القيادة وهو غير قادر، فيجب عليك بذل كل جهد معقول لإقناعه بالتوقف و قد يشمل ذلك إخبار أقاربهم إذا وافقوك انه لا يمكنه القيادة
- اذا استمر في القيادة، قم بإبلاغ DVLA. وأخبر المريض أنك ستفعل ذلك واكتب إلى المريض لتأكيد قيامك بذلك و يجب توثيق النصائح المقدمة بوضوح في ملاحظات المريض.

المراجع

1. Annas GJ. Doctors, drugs, and driving – tort liability for patient-caused accidents. *N Engl J Med* 2008; **395**:521–525.
2. Metzner JL, et al. Impairment in driving and psychiatric illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; **5**:211–220.
3. Farkas RH, et al. Zolpidem and driving impairment – identifying persons at risk. *N Engl J Med* 2013; **369**:689–691.
4. Alvarez J, et al. ICADTS Working Group: Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2007; http://www.icadts.nl/medicinal.html.
5. Noyes R, Jr. Motor vehicle accidents related to psychiatric impairment. *Psychosomatics* 1985; **26**:569–580.
6. The National Archives. Road Traffic Act 1991. 1991; http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1991/40/contents.
7. Driver and Vehicle Licensing Agency. Assessing fitness to drive – a guide for medical professionals. 2016 (last updated 2018); www.gov.uk/dvla/fitnesstodrive.
8. Piersma D, et al. Prediction of fitness to drive in patients with Alzheimer's dementia. *PLoS One* 2016; **11**:e0149566.
9. Breen DA, et al. Driving and dementia. BMJ 2007; **334**:1365–1369.
10. Martin AJ, et al. Driving assessment for maintaining mobility and safety in drivers with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **8**:CD006222.
11. Department for Transport. Changes to drug driving law. 2013 (last updated August 2017); https://www.gov.uk/government/collections/drug-driving.
12. Biecheler MB, et al. SAM survey on "drugs and fatal accidents": search of substances consumed and comparison between drivers involved under the influence of alcohol or cannabis. *Traffic Inj Prev* 2008; **9**:11–21.
13. Oyefeso A, et al. Fatal injuries while under the influence of psychoactive drugs: a cross-sectional exploratory study in England. *BMC Public Health* 2006; **6**:148.
14. Segmiller FM, et al. Driving ability according to German guidelines in stabilized bipolar I and II outpatients receiving lithium or lamotrigine. *J Clin Pharmacol* 2013; **53**:459–462.

15. Brunnauer A, et al. The effects of most commonly prescribed second generation antidepressants on driving ability: a systematic review : 70th Birthday Prof. Riederer. *J Neural Transm* 2013; **120**:225–232.
16. Bramness JG, et al. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**:1099–1103.
17. Verster JC, et al. Psychoactive medication and traffic safety. *Int J Environ Res Public Health* 2009; **6**:1041–1054.
18. Iwamoto K, et al. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Human Psychopharmacol* 2008; **23**:399–407.
19. Ridout F, et al. A placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performance. *Human Psychopharmacol* 2003; **18**:261–269.
20. Wingen M, et al. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:436–443.
21. Miyata A, et al. Driving performance of stable outpatients with depression undergoing real-world treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; **72**:399–408.
22. Verster JC, et al. Mirtazapine as positive control drug in studies examining the effects of antidepressants on driving ability. *Eur J Pharmacol* 2015; **753**:252–256.
23. Theunissen EL, et al. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther* 2013; **93**:493–501.
24. Ip EJ, et al. The effect of trazodone on standardized field sobriety tests. *Pharmacotherapy* 2013; **33**:369–374.
25. Brunnauer A, et al. Driving performance and psychomotor function in depressed patients treated with agomelatine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2015; **48**:65–71.
26. van de Loo A, et al. The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; **234**:3175–3183.
27. Grabe HJ, et al. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1999; **40**:196–201.
28. Wylie KR, et al. Effects of depot neuroleptics on driving performance in chronic schizophrenic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; **56**:910–913.
29. Brunnauer A, et al. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol* 2004; **24**:155–160.
30. Dassanayake T, et al. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* 2011; **34**:125–156.
31. Rudisill TM, et al. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: a systematic review. *Accid Anal Prev* 2016; **96**:255–270.
32. Poceta JS. Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: a clinical and legal case series. *J Clin Sleep Med* 2011; **7**:632–638.
33. Verster JC, et al. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on the-road driving test. *Current Drug Safety* 2006; **1**:63–71.
34. Vermeeren A, et al. On-the-road driving performance the morning after bedtime administration of lemborexant in healthy adult and elderly volunteers. Sleep 2019; **42**:zsy260.
35. Vermeeren A, et al. On-the-road driving performance the morning after bedtime use of suvorexant 15 and 30 mg in healthy elderly. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; **233**:3341–3351.
36. Etminan M, et al. Use of lithium and the risk of injurious motor vehicle crash in elderly adults: case-control study nested within a cohort. *BMJ* 2004; **328**:558–559.
37. Hashemian F, et al. A comparison of the effects of reboxetine and placebo on reaction time in adults with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Daru* 2011; **19**:231–235.
38. Classen S, et al. Evidence-based review on interventions and determinants of driving performance in teens with attention deficit hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Traffic Inj Prev* 2013; **14**:188–193.
39. Hetland A, et al. Medications and impaired driving. *Ann Pharmacother* 2014; **48**:494–506.
40. Strand MC, et al. Pharmacokinetics of single doses of methadone and buprenorphine in blood and oral fluid in healthy volunteers and correlation with effects on psychomotor and cognitive functions. *J Clin Psychopharmacol* 2019; **39**:489–493.
41. Sjo O, et al. Pharmacokinetics and side-effects of clonazepam and its 7-amino-metabolite in man. Eur J Clin Pharmacol 1975; **8**:249–254.
42. Berlin A, et al. Pharmacokinetics of the anticonvulsant drug clonazepam evaluated from single oral and intravenous doses and by repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; **9**:155–159.
43. Rutherford DM, et al. Plasma concentrations of diazepam and desmethyldiazepam during chronic diazepam therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1978; **6**:69–73.
44. Wickstrom E, et al. Pharmacokinetic and clinical observations on prolonged administration of flunitrazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; **17**:189–196.
45. Mattila MA, et al. Flunitrazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980; **20**:353–374.
46. Greenblatt DJ, et al. Single- and multiple-dose kinetics of oral lorazepam in humans: the predictability of accumulation. *J Pharmacokinet Biopharm* 1979; **7**:159–179.
47. Greenblatt DJ, et al. Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci* 1982; **71**:248–252.

48. Smink BE, et al. The concentration of oxazepam and oxazepam glucuronide in oral fluid, blood and serum after controlled administration of 15 and 30 mg oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 2008; **66**:556–560.
49. Greenblatt DJ, et al. Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* 1983; **8**:233–252.
50. Ferrari A, et al. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004; **50**:551–559.
51. Department of Transport. Medication and Road Safety: A Scoping Study. Road Safety Research Report No. 116. 2010; https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20101007211118/http://www.dft.gov.uk/pgr/roadsafety/research/rsrr/theme3/report16findings.pdf
52. Grabe HJ, et al. The influence of polypharmacological antidepressive treatment on central nervous information processing of depressed patients: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1998; **37**:200–204.
53. Driver and Vehicle Licensing Agency. At a glance guide to the current medical standards of fitness to drive. 2013 (last updated March 2020); https://www.gov.uk/government/publications/at-a-glance.
54. General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices. 2013; https://www.gmc-uk.org/guidance/ethical_guidance/14316.asp.

المؤثرات النفسية والجراحة

هناك القليل من الدراسات حول تأثيرات الأدوية غير المخدرة على الجراحة وعملية التخدير [1,2]. تعتمد الممارسة إلى حد كبير على الاعتبارات النظرية وتقارير الحالة والخبرة السريرية والرأي الشخصي. وبالتالي فإن أي توجيهات مقدمة في هذا المجال هي تخمينية إلى حد ما. يجب أن يأخذ القرار بشأن الاستمرار في تناول الدواء أثناء الجراحة والفترة المحيطة بالجراحة تن يوضع في الاعتبار عدداً من العوامل المتفاعلة. تتضمن بعض الاعتبارات العامة ما يلي:

- يتعرض لمرضى لخطر استنشاق محتويات معدتهم أثناء التخدير العام. لهذا السبب، عادة ما يتم منعه من تناول الطعام لمدة 6 ساعات على الأقل قبل الجراحة. ومع ذلك، فإن السوائل الصافية تخرج من المعدة خلال ساعتين من تناولها، ولذلك يمكن السماح بالسوائل التي تمكن المريض من تناول الدواء الروتيني لمدة تصل إلى ساعتين قبل الجراحة [3]
- هناك بعض التفاعلات بين الأدوية المستخدمة أثناء الجراحة والأدوية الروتينية التي تشكل مضادات استطباب مطلقة عادةً ما تتم إدارة هذا الأمر بواسطة طبيب التخدير من خلال اختيار أدوية التخدير، ولكن قد يتضمن التوقف المؤقت عن تناول الأدوية المنتظمة. التفاعلات الهامة بين الأدوية المستخدمة أثناء الجراحة والمؤثرات العقلية تشمل ما يلي:
  - قد يؤدي إعطاء Enflurane إلى حدوث نوبات صرع لدى المرضى الذين يتناولون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات [6-4].
  - قد يؤدي Pethidine وغيره من المواد الأفيونية السيروتونينية إلى حدوث تفاعلات "استثارة" مميتة لدى المرضى الذين يتناولون MAOIs وقد يسبب متلازمة السيروتونين في المرضى الذين يتناولون SSRIs [7-4]
  - ادوية التخدير الاستنشاقية (هالوثان، إنفلوران، إلخ) تعمل على إطالة فترة QT [8] ويجب عدم إعطائه عادةً للمرضى الذين يتناولون أدوية تطيل فترة QT والذين لديهم تخطيط القلب فيه تطاول فترة QT.

بالإضافة إلى ذلك:

- تؤدي العمليات الجراحية الكبرى إلى تغيرات فسيولوجية عميقة، والتي تشمل اضطرابات الشوارد وإطلاق الكورتيزول والكاتيكولامينات .
- بعد العملية الجراحية، قد يؤدي الإجهاد الجراحي وبعض العوامل المستخدمة في التخدير إلى ركودة في المعدة او الجهاز الهضمي يشكل عام. لذلك من المحتمل أن يتعرض امتصاص الأدوية عن طريق الفم للخطر

نستمر او لا نستمر؟

بالنسبة للجزء الأكبر، ينبغي الاستمرار في تناول المؤثرات العقلية خلال الفترة المحيطة بالجراحة، بافتراض موافقة طبيب التخدير/طبيب التخدير المعني. يقدم الجدول 13.4 بعض المناقشات حول مزايا استمرار أو عدم استمرار المؤثرات العقلية أثناء الجراحة .

كثيراً ما يتم إيقاف المؤثرات العقلية والأدوية الأخرى (وإن كان ذلك عن طريق الخطأ و/أو دون تفكير) عند المرضى قبل الجراحة لمجرد الالتزام ب "لا شيء عن طريق الفم" [1]. قد يتم تصنيف المرضى على أنهم "لا شيء عن طريق الفم" لعدة أسباب، بما في ذلك التحضير قبل الجراحة، أو فقدان الوعي، أو لإراحة الأمعاء بعد العملية الجراحية أو نتيجة للجراحة نفسها. قد يصاب المرضى أيضاً بعدم تحمل الأدوية عن طريق الفم في أي وقت أثناء إقامتهم في المستشفى، وغالباً ما يكون ذلك بسبب الغثيان والاقياء عندما يتُقرر الاستمرار في تناول أحد المؤثرات العقلية، يجب توضيح هذا القرار بوضوح للطاقم الطبي و الممرضين حتى لا يتم إيقاف العلاج عن غير قصد.

الجدول 13.4 المؤثرات النفسية والجراحة

الدواء أو المجموعة الدوائية	الاعتبارات	الأمان في الجراحة؟	تركيبات بديلة
مضادات الصرع [4,9-11]	▪ النشاط الاكتئابي للجهاز العصبي المركزي قد يقلل من متطلبات التخدير ▪ قد تكون مراقبة مستوى الدواء مطلوبة ▪ قد يتطلب تخفيض جرعة البروبوفول ▪ تم استخدامه قبل الجراحة و له خصائص مسكنة	ربما, عادة ما تستمر باعطاءها للأشخاص المصابين بالصرع	Carbamazepine سائل أو تحاميل متوفر في معظم البلدان: قرص 100 ملغ = تحميلة 125 ملغ الحد الأقصى للتحاميل عبر المستقيم هو 1 ملغ مقسمة على أربع جرعات باليوم. Phenytoin متاح عن طريق الوريد أو بشكل سائل: الجرعة الوريدية = الجرعة الفموية Sodium valproate متاح وريدا أو بشكل سائل الجرعة الوريدية = الجرعة الفموية. قبل سحق الأقراص وخلطها بالماء, تأكد من الاستقرار إما من الإرشادات المحلية أو من شركة الأدوية. الشكل السائل و الأقراص القابلة للتبعثر متوفرة بشكل واسع
مضادات الاكتئاب – MAOIs [3,4,12-16]	▪ خطير, من المحتمل أن يحدث تفاعل مميت مع pethidine و dextromethorphan (قد تحدث متلازمة السيروتونين أو سبات/ تثبيط تنفس) ▪ عمل المخدرات الاستنشاقية يقلل مفعول الحاصرات العصبية العضلية ▪ قد ينتج عن عوامل محرضة للودي أزمة ارتفاع ضغط الدم (تجنب ephedrine , ketamine, , pancuronium) [17] ▪ يعطي كل من Phenylephrine , norepinephrine , epinephrine استجابة مبالغ فيها ▪ يستمر تثبيط MAO لمدة تصل إلى أسبوعين لذا يجب إيقاف الدواء مبكراً ▪ التحويل إلى moclobemide قبل أسبوعين من الجراحة يسمح باستمرار العلاج حتى يوم الجراحة (لاتعطي moclobemide يوم الجراحة)	ربما لا, ولكن الاختيار الدقيق لعوامل التخدير قد يقلل من المخاطر إذا كان الاستمرار ضروريا	لا يوجد

الجدول 13.4 (تكملة)

الدواء أو المجموعة الدوائية	الاعتبارات	الأمان في الجراحة؟	تركيبات بديلة
مضادات الاكتئاب – SSRIs [4-7,15,18-20]	▪ خطر متلازمة السيروتونين إذا أعطي مع fentanyl , pethidine , tramadol , pentazocine ▪ تم الإبلاغ عن نوبات عرضية ▪ قد يؤدي التوقف عن التدخين إلى متلازمة الانسحاب وزيادة خطر الانتكاس ▪ استبعاد مرضى نقص الصوديوم من جميع الجراحات [21] ▪ تفاعلات مختلفة مع الأدوية المستخدمة في الجراحة بما في ذلك منع تحويل الأدوية المفاقمة مثل codeine و oxycodone ▪ Venlafaxine قد يثير الصلابة التي تسببها المواد الأفيونية ▪ يزيد من خطر النزيف في الفترة المحيطة بالجراحة	ربما, ولكن يجب تجنب العوامل الأخرى المؤثرة على هرمون السيروتونين	escitalopram سائل , escitalopram و paroxetine متوفرات في معظم الدول. أستخدمت أقراص mirtazapine القابلة للتبعثر في الفترة حول الجراحة (من أجل الغثيان) [22]
مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات [4-6,15,18,20,23]	▪ دقة يؤدي حصار α1 إلى انخفاض ضغط الدم والتدخل في اثار الإبينفرين و النورادرينالين ▪ العناية ضرورية في الأنشطة التي تزيد من التحفيز الودي (مثل التبيب) [17] ▪ خطر متلازمة السيروتونين (clomipramine ; amitriptyline) إذا ما تم إعطاؤه مع pethidine , pentazocine أو tramadol ▪ العديد من الأدوية تطيل فترة QT لذلك من المرجح حدوث اضطرابات نظم ▪ معظم الأدوية تخفض عتبة النوبة الصرعية ▪ قد يخفض الحرارة ▪ قد تعطي عوامل الودي استجابة مبالغ فيها ▪ تستمر الآثار لعدة أيام بعد الإيقاف لذلك سوف تحتاج إلى إيقافها بعض الوقت قبل الجراحة ▪ قد يزيد كل من Clomipramine , amitriptyline خطر النزف ▪ قد ينخفض التأثير المسكن	غير واضح ، ولكن يجب اختيار عوامل التخدير بعناية توصي بعض السلطات بالتوقف البطيء قبل الجراحة	amitriptylineالسائل متاح. إنه حمضي وقد يتفاعل مع الطعام في المعدة. يمكن فتح كبسولات Dosulepin وخلطها بالماء و هذا افضل من سحق الأقراص. معظم ثلاثية الحلقات لها تأثيرات مخدرة موضعية قوية - من المحتمل أن يسبب الاعطاء عن طريق الفم في شكل سائل تخديرا موضعيا.

(يتبع)

ALGRAWANY

الجدول 13.4 (استكمال)

الدواء أو المجموعة الدوائية	الاعتبارات	هل هو آمن في العمليات؟	تراكيب بديلة
مضادات الذهان[24-28،15،4]	▪ تستخدم بعض مضادات الذّهان بشكل واسع في الممارسة التخديرية. ▪ معظم هذه الأدوية تزيد من خطر حدوث اضطراب النظم. ▪ قد يؤدي حصار ألفا 1 إلى انخفاض ضغط الدم وقد يتدخل في آثار الأبينيفرين والنورأبينفرين. ▪ غالبية الأدوية تخفض من عتبة النوبات. ▪ قد يعزز من انخفاض حرارة الجسم المركزية أثناء العملية. ▪ يوجد بعض الأدلة عن استخدامها بشكلٍ آمن في العمليات[29]. ▪ قد يؤخر الكلوزابين الصحو من التخدير. ▪ قد تؤثر الأدوية المخدرة الغازية على استقلاب الدوبامين. ▪ الأولانزابين السابق للجراحة يخفض من خطر الهذيان[30] كما هو الحال بالنسبة للأريبيبرازول السابق للجراحة. ▪ قد يخفف استخدام مضادات الذهان من الجيل الثاني من الغثيان التال للجراحة.	على الأرجح، عادة ما يكون مستمراً لتجنب حصول نكس.	تتوفر مستحضرات سائلة لبعض مضادات الذهان. يمكن صنع بعض السوائل "الخاصة" للتوصيل الأنفي المعدي. تأكد قبل سحق الأقراص وخلطها مع الماء من الاستقرار إما بالتحقق من الدلائل الارشادية المحلية أو التواصل مع الشركة المصنعة للدواء.
البنزودبازيبينات[4،9]	▪ انخفاض في متطلبات تحريض ومداومة الأدوية المخدرة. ▪ للعديد منها فعالية مطولة (أيام أو أسابيع) ولهذا من الضروري. سحبها بشكل المبكر. ▪ الأعراض الانسحابية ممكنة.	على الأرجح. عادة ما يكون مستمراً.	يتوفر الديازبام بشكل سائل وعضلي ووريدي وشرجي (لا تستخدم الطريق العضلي). يتوفر الميدازولام كسائل شدقي. يتوفر بشكل تحت لساني (استخدم الأقراص العادية) وعضلي ووريدي ولورازيبام.
الليثيوم[3،4،12،15]	▪ يمدد تأثير المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب والغير مزيلة للاستقطاب. ▪ قد يؤدي اضطراب الكهارل المتعلق بالجراحة وانخفاض الفعالية الكلوية إلى ترسب ليثيوم سام. تجنب التجفاف والأدوية المضادة الالتهاب اللاستيروئيدية. ▪ إمكانية ازدياد خطر الإصابة باضطراب النَظم.	آمن على الأرجح في الجراحات الثانوية ولكن عادة ما يتم إيقافه قبل العمليات الرئيسية ومعاودة البدء بها بمجرد عودة الكهارل إلى طبيعتها. الإيقاف التدريجي أمر ضروري – قد لا يقدر تقنيو التخدير هذا الأمر	يتراوح التوافر البيولوجي لليثيوم بين العلامات التجارية. يجب توخي الحذر عند تناول جرعات مكافئة من الأملاح: كربونات الليثيوم 200 مج = سترات الليثيوم 509 مج. يتوفر سترات الليثيوم كسائل وعادة ما يُعطى مرتين يومياً.

(استكمال)

الجدول 13.4 (استكمال)

الدواء أو المجموعة الدوائية	الاعتبارات	هل هو آمن في العمليات؟	تراكيب بديلة
ميثادون[3،9]	▪ قد يقلل من متطلبات الأفيونيات. ▪ قدد يسبب النالوكسون أعراضاً انسحابية. ▪ إن الميثادون يطول من فترة QT ▪ استخدم المنبهات الكاملة فقط عند استخدام الأفيونيات (تجنب البوبرينورفين).	على الأرجح، عادة ما يكون مستمراً.	جرعة عضلية = جرعة فموية.
مودافينيل[35،36]	▪ تشير البيانات المحدودة إلى عدم وجود تداخل مع التخدير. ▪ يحسن من التعافي بعد التخدير.	على الأرجح، البيانات محدودة.	لا يوجد
بريغابالين[37]	▪ البريغابالين قبل العملية يقلل من الغثيان بعد العملية.	نعم	لا يوجد

CNS: الجهاز العصبي المركزي، IM: عضلي، IV: وريدي، MAOI: مثبط أُكسيداز أحادي الأمين، NSAID: الأدوية المضادة الالتهاب اللاستيروئيدية، SSRI: مثبط استرداد السيروتونين الانتقائي، TCA: مضاد الاكتئاب ثلاثي الحلقة.

التدخين

إن فرصة التدخين ضئيلة أو معدومة بالنسبة لعديد من المرضى الذين يخضعون لعمليات جراحية او يتعافون في مستشفى. من المرجح ان يؤثر التوقف المفاجئ للتدخين على الحالة الذهنية وقد يؤدي إلى سمية دوائية إذا استكملت الأدوية نفسية التأثير (انظر باب "التدخين والأدوية نفسية التأثير"، الفصل 11 – الحرائك الدوائية).

تغيير التركيبة

قد يُرغب بطرقٍ وتراكيب بديلة لأسباب عديدة متعلقة بالجراحة. قد يختلف التوافر الحيوي أيضاً عند تغيير الطريق أو التركيبة، لذا من الواجب توخي الحذر لضمان وصف الجرعة والمعاودة المناسبين. يمكن إعطاء مستحضرات فموية في بعض الأحيان عن طريق انبوب أنفي معدي أو بفغر المعدة التنظيري الداخلي بطريق الجلد أو أنبوب فغر الصائم إما كتراكيب سائلة أو كأقراص مسحوقة. قد تتولد مشكلات في التوافر الحيوي بسبب امتصاص الدواء من قبل مادة أنبوب التوصيل.

المخاطر المرتبطة بإيقاف الأدوية نفسية التأثير

- النكس (خاصةً إذا توقف العلاج لأكثر من بضعة أيام)[38]
- تفاقم الحالة: على سبيل المثال: الإيقاف المفاجئ لليثيوم يؤدي إلى تفاقم نتائج الاضطراب ثنائي القطب الفعال[39] كما يفعل التوقف المفاجئ لمضادات الاكتئاب[40] ومضادات الذهان[41]
- الانتحار: قد يزيد إيقاف مضادات الاكتئاب من إمكانية الانتحار.
- الأعراض الانسحابية: قد تعقد هذه الأعراض التشخيص في الفترة المحيطة بالجراحة
- الهذيان: عرض شائع في أولئك الذين أوقفوا استخدام مضادات الذهان[43] ومضادات الاكتئاب[6]

ALGRAWANY

المخاطر المرتبطة بالاستمرار باستخدام الأدوية نفسية التأثير

- إمكانية حدوث تفاعلات (حرائكية دوائية وديناميكية دوائية) مع الأدوية المخدرة والمحيطة بالجراحة
- زيادة في أرجحية النزف (على سبيل المثال مع مثبطات التقاط السيروتونين الانتقائية)[44]
- نقص/ فرط ضغط الدم (يعتمد على الدواء نفسي التأثير)[22،24]
- تأثيرات على درجة حرارة الجسم الأساسية (على سبيل المثال مع الفينوثيازينات)

المراجع

1. Noble DW, et al. Interrupting drug therapy in the perioperative period. Drug Saf 2002; **25**:489–495.
2. Noble DW, et al. Risks of interrupting drug treatment before surgery. BMJ 2000; **321**:719–720.
3. Anon. Drugs in the peri-operative period: 1–stopping or continuing drugs around surgery. Drug Ther Bull 1999; **37**:62–64.
4. Smith MS, et al. Perioperative management of drug therapy, clinical considerations. Drugs 1996; **51**:238–259.
5. Chui PT, et al. Medications to withhold or continue in the preoperative consultation. Curr Anaesth Crit Care 1998; **9**:302–306.
6. Kudoh A, et al. Antidepressant treatment for chronic depressed patients should not be discontinued prior to anesthesia. Can J Anaesth 2002; **49**:132–136.
7. Spivey KM, et al. Perioperative seizures and fluvoxamine. Br J Anaesth 1993; **71**:321.
8. Schmeling WT, et al. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesth Analg 1991; **72**:137–144.
9. Morrow JI, et al. Essential drugs in the perioperative period. Curr Pract Surg 1990; **90**:106–109.
10. Bloor M, et al. Antiepileptic drugs and anesthesia. Paediatr Anaesth 2017; **27**:248–250.
11. Bhosale UA, et al. Comparative pre-emptive analgesic efficacy study of novel antiepileptic agents' gabapentin, lamotrigine and topiramate in patients undergoing major surgeries at a tertiary care hospital: a randomized double blind clinical trial. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2017; **28**:59–66.
12. Rahman MH, et al. Medication in the peri-operative period. Pharm J 2004; **272**:287–289.
13. Blom-Peters L, et al. Monoamine oxidase inhibitors and anesthesia: an updated literature review. Acta Anaesthesiol Belg 1993; **44**:57–60.
14. Hill S, et al. MAOIs to RIMAs in anaesthesia–a literature review. Psychopharmacology (Berl) 1992; **106 Suppl**: S43-S45.
15. Huyse FJ, et al. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. Psychosomatics 2006; **47**:8–22.
16. Bajwa SJ, et al. Psychiatric diseases: need for an increased awareness among the anesthesiologists. JAnaesthesiolClinPharmacol 2011; **27**:440–446.
17. Aroke EN, et al. Perioperative considerations for patients with major depressive disorder undergoing surgery. J Perianesth Nurs 2020; **35**:112–119.
18. Takakura K, et al. Refractory hypotension during combined general and epidural anesthesia in a patient on tricyclic antidepressants. Anaesth Intensive Care 2008; **34**:111–114.
19. Roy S, et al. Fentanyl-induced rigidity during emergence from general anesthesia potentiated by venlafaxine. Can J Anaesth 2003; **50**:32–35.
20. Mahdanian AA, et al. Serotonergic antidepressants and perioperative bleeding risk: a systematic review. ExpertOpinDrug Saf 2014; **13**:695–704.
21. Levine SM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced hyponatremia and the plastic surgery patient. Plast Reconstr Surg 2017; **139**:1481–1488.
22. Chang FL, et al. Efficacy of mirtazapine in preventing intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after orthopaedic surgery*. Anaesthesia 2010; **65**:1206–1211.
23. Kudoh A, et al. Chronic treatment with antidepressants decreases intraoperative core hypothermia. Anesth Analg 2003; **97**:275–279.
24. Kudoh A, et al. Chronic treatment with antipsychotics enhances intraoperative core hypothermia. Anesth Analg 2004; **98**:111–115.
25. Doherty J, et al. Implications for anesthesia in a patient established on clozapine treatment. Int J Obstet Anesth 2006; **15**:59–62.
26. Geeraerts T, et al. Delayed recovery after short-duration, general anesthesia in a patient chronically treated with clozapine. Anesth Analg 2006; **103**:1618.
27. Adachi YU, et al. Isoflurane anesthesia inhibits clozapine- and risperidone-induced dopamine release and anesthesia-induced changes in dopamine metabolism was modified by fluoxetine in the rat striatum: an in vivo microanalysis study. Neurochem Int 2008; **52**:384–391.
28. Parlow JL, et al. Single-dose haloperidol for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine. Anesth Analg 2004; **98**:1072–1076.
29. Kim DH, et al. Adverse events associated with antipsychotic use in hospitalized older adults after cardiac surgery. J Am Geriatr Soc 2017; **65**:1229–1237.
30. Larsen KA, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled
trial. Psychosomatics 2010; **51**:409–418.
31. Mokhtari M, et al. Aripiprazole for prevention of delirium in the neurosurgical intensive care unit: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur J Clin Pharmacol 2020; 76:491–499.

32. Jabaley CS, et al. Chronic atypical antipsychotic use is associated with reduced need for postoperative nausea and vomiting rescue in the post anesthesia care unit: a propensity-matched retrospective observational study. Anesth Analg 2020; **130**:141–150.
33. Kaye AD, et al. Perioperative implications of common and newer psychotropic medications used in clinical practice. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2018; **32**:187–202.
34. Attri JP, et al. Psychiatric patient and anaesthesia. Indian JAnaesth 2012; **56**:8–13.
35. Larijani GE, et al. Modafinil improves recovery after general anesthesia. Anesth Analg 2004; **98**:976–981.
36. Doyle A, et al. Day case general anaesthesia in a patient with narcolepsy. Anaesthesia 2008; **63**:880–882.
37. Grant MC, et al. The effect of preoperative pregabalin on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Anesth Analg 2016; **123**:1100–1107.
38. De Baerdemaeker L, et al. Anaesthesia for patients with mood disorders. Curr Opin Anaesthesiol 2005; **18**:333–338.
39. Faedda GL, et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. Arch Gen Psychiatry 1993; **50**:448–455.
40. Baldessarini RJ, et al. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Psychiatry 2010; **167**:934–941.
41. Horowitz MA, et al. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. Lancet Psychiatry 2019; **6**:538–546.
42. Yerevanian BI, et al. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. Acta Psychiatr Scand 2004; **110**:452–458.
43. Copeland LA, et al. Postoperative complications in the seriously mentally ill: a systematic review of the literature. Ann Surg 2008; **248**:31–38.
44. Paton C, et al. SSRIs and gastrointestinal bleeding. BMJ 2005; **331**:529–530.

الفصل 14

منوعات

تعزيز الالتزام بالأدوية

عرّفت منظمة الصحة العالمية (WHO) الالتزام بالعلاج طويل المدى على أنه "مدى توافق تصرفات المرء – تناول الدواء و/أو اتباع حمية و/أو تنفيذ تغييرات في نمط الحياة – مع التوصيات المتفق عليها الصادرة عن مزود رعاية صحية"[1]. وفي المملكة المتحدة بعد ذلك عرفت توجيهات المعهد الوطني للتميز في الرعاية والصحة (NICE) الالتزام كذلك على أنه "مدى مطابقة تصرفات المريض للتوصيات المتفق عليها". الالتزام بالدواء يقتضي التعاون والاتفاق بين المريض والواصف. أوصت NICE باحترام حق المريض بعدم أخذ الدواء مادام يمتلك الأهلية للموافقة[2]. يجب تسجيل أسباب قرار المريض ومخاوف الواصف إذا اعتبر الواصف أن هذا القرار قد يؤدي إلى نتيجةٍ سلبيةٍ. في الحقيقة، أكدت NICE في دلائلها الإرشادية لمعالجة الفصام على الحاجة إلى زيادة البحث في فعالية التدخلات النفسية الاجتماعية في غياب مضادات الذهان الموصوفة[3]. ولكن تحليلاً بعدياً[4] ومراجعةً منهجيةً[5] لهذه التدخلات الديناميكية النفسية - الذين تضمنا دراسات أجريت على مرضى لم تتم مداواتهم - أكدت أفضلية العلاج باستخدام مضادات الذهان. أحدث دراسة منهجية للتدخلات النفسية الاجتماعية في المرضى النفسيين (بانعدام استخدام مضادات الذهان او استخدام جرعات منخفضة منها) وجدت أن تأثير هذه التدخلات مساو للمعالجة بمضادات الذهان[6].

الالتزام بالدوية يتعلق بشكلٍ مباشر بالحصول على نتيجة سريرة أفضل. وجدت دراسة متابعة استمرت 20 عاماً شملت 62250 مريض بالفصام وجود وفيات بالانتحار بنسبة أقل بشكل ملحوظ أثناء استخدام مضادات الذهان بالمقارنة مع انعدام استخدامها وعند اخذ الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب كانت أكثر نتيجةٍ ايجابيةً مرتبطةً بتناول الكلوزابين[7].

بينت WHO بشكل غير مفاجئ أن "قد يكون لزيادة فعالية تدخلات الالتزام أثر أعظم بكثير على صحة المجتمع من أي تحسينات قي علاجٍ طبيٍ محدد".[1] يمكن اختصار ما سبق بقول إننا لا نحتاج إلى أدوية أفضل، بل إلى التزامٍ أفضل.

ALGRAWANY

الالتزام سلوكٌ معقد متأثر بعوامل اساسية مرنة. لذا يمكن تعديل محددات عدم الالتزام من خلال تدخلات مختصةٍ بالمريض ومركزة على العوامل. تعرضت أغلب التدخلات المُعزِّزة للالتزام للنقد بسبب كونها غير مبنية على هيكلية نظريةٍ سليمة وافتقارها للدقة المنهجية[8]. غالباً لا يمكن تكرار الدراسات منخفضة الجودة ولا نتائجها في بيئات مختلفة. تم تسليط الضوء على هذه الظاهرة أيضًا من خلال أحدث مراجعة كوكرين لتدخلات الالتزام عندما ذكرت أن 11 دراسة فقط من أصل 182 ورقة بحثية متضمنة كانت لديها أدنى خطر للتحيز.[9]

معدل عدم الالتزام بالأدوية

تخلص مراجعات الالتزام بشكلٍ عام إلى أن ما يقارب 50% من الأشخاص لا يأخذون أدويتهم كما وصفت وأن هذه النسبة متشابهة عبر الاضطرابات الجسدية والعقلية المزمنة.[9] ولكن قد يكون ذلك مبالغة في التبسيط لأنه من المحتمل أن نسبة صغيرة جدًا فقط من المرضى ملتزمون تمامًا بالعلاج فغالبية المرضى ملتزمون بشكلٍ جزئي على درجات مختلفة وقليل منهم لا يأخذ أي أدوية على الإطلاق بمحض إرادتهم.[10]

هناك بعض الاختلاف في معدلات الالتزام بمرور الزمن وعبر البيئات. فمثلاً ما يصل إلى 25% من مرضى الفصام بعد 10 أيام من تخريجهم من المشفى غير ملتزمين بشكلٍ جزئي أو كلي ويرتفع هذا الرقم ليصل إلى 50% بعد عام و75% بعد عامين.[11] أفادت دراسات أخرى أن 25.8% يوقفون أدويتهم بشكلٍ كامل خلال عام من تخريجهم من المشفى.[12] قد يصل معدل عدم الالتزام في بعض بيئات العناية الصحية النفسية إلى 90%.[13] يحدث قدر كبير من سوء الالتزام دون علم الواصف. في إحدى الدراسات[14] تعرف الواصفون على نصف الأشخاص الذين كانوا غير ملتزمين فقط. في دراسة أخرى[14] 35% من المرضى المحالين لعلاج الفصام المقاوم كانت لديهم تركيزات في البلازما أقل من المعدل العلاجي وكان لدى الكثير منهم مستويات بلازما معدومة.[13]

تأثير عدم الالتزام

يعد سوء الالتزام بالأدوية عامل خطر رئيسي يؤدي إلى نتائج أسوأ بما في ذلك النكس لدى الأشخاص المصابين بالفصام[16-18] واضطراب ثنائي القطب[19] والاكتئاب[20،22]. كما يتم فقدان فوائد صحية أوسع، فمثلاً مرضى الاكتئاب الذين لا يتناولون مضاد اكتئاب معرضون لخطر احتشاء عضلة القلب بنسبة أعلى بـ 20% من أولئك الذين يتناولونه.[21] قد يؤدي عدم الالتزام بالأدوية إلى عوقب وخيمة يمكن الوقاية منها عن طريق تنفيذ المراقبة الروتينية. في الواقع فإن تحليل البيانات التي تم جمعها كجزء من التحقيق الوطني السري في الانتحار وجرائم القتل المرتكبين من قبل الأشخاص الذين يعانون من مرض عقلي بيَّن أن مزودي الرعاية الطبية الذين لديهم سياسة معمول بها لكيفية التعامل مع المرضى الذين لا يتناولون أدويتهم كما وُصفت كان لديهم حالات انتحار أقل بـ 20% من المزودين الذين ليس لديهم سياسة من هذا النوع.[22] بطبيعة الحال، فإن العامل الرئيسي الذي يساهم في تفاقم النتائج لدى الأفراد ذوي الالتزام السيء هو الطريقة التي يتم فيها إيقاف الدواء - غالبًا بشكل مفاجئ ودون مراقبة. ثبت أن الإيقاف الفجائي لأغلب الأدوية نفسية التأثير يؤدي إلى تفاقم التشخيص (انظر الأبواب التي تكلمت عن إلغاء التوصيف).

استراتيجيات تحسين الالتزام

تظهر المراجعات المنهجية أن التدخلات المختصة بالمريض ذات احتمالية أكبر في تحسين الالتزام لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات عقلية خطيرة.[23] بالإضافة إلى ذلك، قامت NICE بمراجعة أدلة الالتزام ضمن نطاق من الحالات الصحية وتوصلوا إلى عدم إمكانية التوصية بتدخلٍ محدد واحد يصلح لكل المرضى.

يرجى ملاحظة أن القليل من الدراسات في هذا المجال قامت بتطويع مرضى غير ملتزمين على وجه التحديد (معدل الرفض لدى هؤلاء المرضى مرتفع في الغالب) ونادراً ما يتم تعريف العوائق المحددة التي تحول دون الالتزام. قد يكون حجم التأثير الصغير الذي شوهد في العديد من الدراسات مجرد نتيجة لهذا النهج غير المركز. توفر هيكلية تخطيط التدخل (IM)[24] مساراً واضحاً للتعرف على محددات عدم الالتزام ولاختيار الأساليب المسندة بالدليل من أجل تغيير العوامل الرئيسية المسببة. يوفر IM الأساس للتدخلات المستهدفة والمرتكزة على المريض والقابلة للتنفيذ.

التخطيط للتدخلات

المرحلة الأولى – التعرف على ميسرات عدم الالتزام.[25،26] هنا تم إدراج بعض العوامل الشائعة تحت كل فئة.

محددات عدم الالتزام بالأدواء					
عدم الالتزام المتعمد					
العوامل المتعلقة بالمرض	**العوامل المتعلقة بالعلاج**	**العوامل السريرية والمتعلقة بالتنظيم**	**العوامل المتعلقة بالمريض**	**العوامل المتعلقة بالبيئة**	**عدم الالتزام الغير متعمد**
عدم وجود الحافز. سوء البصيرة الوهم بالعظمة العجز المعرفي اضطراب التفكير	التأثيرات الجانبية معتقدات مختلة	التحالف العلاجي انعدام المراجعة وقت الاستشارة المحدود	الإنكار البصيرة الاعتلال المشترك الإعاقات والحوائل الجسدية	معتقدات العائلة المعتقدات الثقافية المعتقدات الدينية	النسيان نمط الحياة الفوضوي

المرحلة الثانية – ربط محددات عدم الالتزام بالتدخلات المسندة بالدليل[27]

التدخلات المحسنة للالتزام	
عدم الالتزام المتعمد	**عدم الالتزام الغير متعمد**
التثقيف النفسي هو أساس كل تدخلات الالتزام، ولكنه ليس فعالاً على الأغلب دون المكونات المغيرة للسلوك. يوفر التثقيف معلوماتٍ كلامية ومكتوبة. **مقابلة تحفيزية** لتحديد الأهداف	تبسيط نظام الجرعة. التدخلات الصيدلية – المساعدات على تناول الأدوية.

(مستكمل)

ALGRAWANY

(مستكمل)

التدخلات المحسنة للالتزام	
عدم الالتزام المتعمد	**عدم الالتزام الغير متعمد**
معالجة الالتزام لاستكشاف المعتقدات المختلة عن الدواء أو المرض وتوفير المعلومات ووضع الأهداف. هذا يتطلب المزيد من الوقت والعديد من الجلسات. **العلاج السلوكي المعرفي** للتخلص من أو التحكم بالأعراض المتبقية التي تمنع الالتزام. لمعالجة المعتقدات المختلة حول العلاج. **العلاج المعرفي** للمساعدة في العجز المعرفي لدى المرضى النفسيين وذوي اضطراب التفكير. **اليقظة** للمساعدة في الأعراض. **مراقبة التأثيرات الجانبية** بشكل منتظم ودوري. **التحالف العلاجي** – يميل المرضى لإرضاء الأطباء المعالجين المسؤولين عنهم. يسمح السلوك غير الحكمي والانفتاح من جانب الطبيب المعالج للمرضى بالتعبير عن أفكارهم وسلوكياتهم المختلة. **التدخل من قبل العائلة:** التثقيف النفسي والعلاج الأسري.	ربط تناول الدواء بالأنشطة اليومية. على سبيل المثال: تناول الفطور أو تنظيف الأسنان أو قبل وقت النوم. استخدام التكنولوجيا: خدمات المراسلة والبريد الالكتروني والهاتف. **التدخل الصيدلي** لدى الأشخاص الذين يعانون من إعاقة جسدية (مثلاً فتح القوارير).

المرحلة الثالثة – تقييم الالتزام بالدواء[28،29]

طرائق التقييم	المتغيرات المُقاسة	الإيجابيات	السلبيات
مباشرة (موضوعية)			
تحليل الدم	مستويات الدواء/البلازما المُستقلبة	دقيق	غزوي مكلف الاختلافات بين الأشخاص: المُستقلبات السريعة أو البطيئة غير موثوق لكل الأدوية (انظر المناقشة في النص المرفق) النتيجة الصفرية هي الوحيدة الممكن تفسيرها بشكل قطعي
غير مباشرة (لا موضوعية)			
عدّ الحبات	عدد الأقراص الناقصة	بسيطة في استخدامها (مفيدة في التجارب السريرية)	تحتاج عملاً جهيداً عند تطبيقها سريرياً هنالك أدلة قوية على أن عدّ الحبات يبخس من مستويات الالتزام بشكلٍ كبير[14]
قاعدة بيانات إلكترونية – سجلات سريرية \صيدلية	سوابق عدم الالتزام سجلات صرف الأدوية وجمعها (مثلاً نسبة حيازة الدواء – MPR)	يمكن الوصول إليها بسهولة يسهل التعرف فيها على المرضة الغير ملتزمين غير مكلفة لا غزوية	ليست دليلاً موثوقاً على تناول الدواء، فهي تظهر الجمع والحيازة فقط

ALGRAWANY

(مستكمل)

طرائق التقييم	المتغيرات المُقاسة	الإيجابيات	السلبيات
مبلغ عنها ذاتياً	مقاييس تقييم مصادقٌ عليها (استبيانات) (مثلاً مقياس تقييم الالتزام الدوائي – MARS)	سهلة الاستخدام غير مكلفة	عرضة للتحيز في الإبلاغ الميول إلى إرضاء الأطباء تغالي من الالتزام بشكلٍ هائل لا موضوعية
أجهزة المراقبة الالكترونية (مثلاً نظام مراقبة الحدث الدوائي – MEMS)[14]	عدد المرات التي تم فتح حاوية الدواء فيها والنسبة (المقدرة) من الجرعات التي تم إزالتها	واحدة أكثر الأساليب دقةً موضوعية توفر معلوماتٍ إضافية عن سلوك تناول الدواء	مكلفة حاويات كبيرة ليست دليلاً على ابتلاع الدواء – وانما هي دليل عن فتح الحاوية يشعر المرضى وكأنه يتم مراقبتهم

يرجى الملاحظة أنه بإمكان تحاليل الدم أن توفر مستوى بلازما دقيقٍ لبعض الأدوية أو مُستقلباتها في وقت أخذ العينات ولكنها لا توفر أي معلومات عن أنماط سلوك تناول الدواء أو مستويات الالتزام أو العوامل التي قد تغير الالتزام.[29]

في حالة بعض مضادات الذهان كالكلوزابين والأولانزابين والريسبيريدون قد تكون تحاليل الدم مفيدةً في تقييم مستويات البلازما بشكلٍ مباشر. من الضروري ملاحظة أن مستويات البلازما لهذه الأدوية التي تم تحقيقها بجرعة ثابتة تتراوح بعض الشيء ومن غير الممكن تحديد عدم الالتزام الجزئي بشكلٍ دقيق (أي يتم الكشف بسهولة عن عدم الالتزام التام ولكن قد يصعب ملاحظة الفرق بين الالتزام الجزئي والتام).

مراقبة الالتزام وتقييم المواقف المتخذة تجاه الدواء

يفضل الأطباء النفسيون بشكلٍ عام اللجوء للسؤال المباشر على استخدام الوسائل الأكثر غزوية/موضوعية في تقييم الالتزام ولهذه قد لا يتم اكتشاف الالتزام الجزئي أو عدم الالتزام.[30] توصي NICE بوجوب سؤال المريض بطريقة غير حُكمية عما إذا قد فاتته أي جرعة خلال فترةٍ زمنيةٍ محددة مثل الأسبوع الماضي.[2]

يتوفر عدد من مقاييس التصنيف وقوائم المراجعة الذين يساعدون في توجيه وبناء النقاش حول المواقف المتخذة تجاه الدواء. أكثرها استخداماً هو جرد المواقف المتخذة تجاه الدواء (DAI)[31] والذي يتكون من مزيج من العبارات الإيجابية والسلبية حول الدواء - 30 عبارة بشكلها الكامل و10 عباراتٍ بشكلها المختصر - صُممت لكي يتم إكمالها من قبل المريض الذي ببساطة يتفق أو يختلف مع كل عبارة. النتيجة الإجمالية هي مؤشرٌ لإدراك المريض العام للتوازن بين الفوائد والمضار المرتبطة بتناول الدواء وبالتالي تشير إلى الالتزام المحتمل. لقد ثبت أن المواقف المتخذة تجاه الدواء المُقاسة باستخدام DAI تشكل مؤشراً مفيداً للامتثال مع مرور الوقت.[32] تضمن قوائم المراجعة المتوفرة الأخرى تقييم مقياس تأثيرات الدواء (ROMI)[33] واستبيان المعتقدات المتعلقة بالدواء[34] ومقياس تقييم الالتزام الدوائي (MARS).[18]

ALGRAWANY

أدوات المساعدة في تناول الدواء

قد تكون "أدوات المساعدة في الامتثال" التي تحتوي على حجرات تتسع حتى أربع جرعات من عدة أدوية كل يوم مفيدةً في حالة المرضى الذين لديهم دوافع واضحة لتناول الدواء ولكنهم يجدون صعوبة في ذلك بسبب عدم التنظيم أو العجز المعرفي. وجب التنويه بأن 10% فقط من المرضى الغير ملتزمين يقولون بأنهم ببساطة نسوا تناول الدواء[35] ولا تعوض أدوات المساعدة في تناول الدواء عن قصر البصيرة أو الافتقار للدافع لتناول الدواء. بعد الأدوية غير مستقرة عند إزالتها من الحزمة النفطة ووضعها في أدوات المساعدة في الامتثال. تتضمن هذه الأدوات التراكيب القابلة للتشتت والتي توصف عادةً للمرضى الغير ملتزمين. علاوة على ذلك، فإن الأدوات المساعدة في تناول الدواء تتطلب عمالة كثيرة (غالية) لملئها وقد يكون تغيير الوصفات في وقتٍ قصير أمراً صعباً وعملية ملء هذه الأجهزة عرضةً للأخطاء على وجه الخصوص.[36]

مضادات الذهان المدخرية / مديدة التأثير

أظهرت التحاليل البعدية للتجارب السريرة أن المخاطر النسبية والمطلقة للنكس في العلاج المتكرر المدخري كانت أقب بنسبة 30% و10% على الترتيب من النسبة عند استخدام العلاج الفموي.[37،38] توصي NICE بكون المدخرات خياراً للمرضى المعروفين بكونهم غير ملتزمين في العلاج الفموي و/أو أولئك الذين يفضلون هذه الطريقة لتلقي الدواء.[3]
ولكن يجدر ذكر أن نقل مريضٍ غير ملتزم في مضادات الذهان الفموية إلى التراكيب القابلة للحقن مديدة التأثير لا يتطرق إلى محددات عدم الالتزام لدى هذا الشخص. وقد تم تسليط الضوء على هذا من خلال مراجعة منهجية حديثة أفادت بمعدل توقف اعلى 50% من أولئك الذين تم وصفهم لمستودعات الجيل الثاني.39 وصف مضادات الذهان طويلة المفعول لا "تعالج" عدم الالتزام، لكنها تمنع التوقف المفاجئ للدواء وعواقبه (جميع المستودعات توفر انخفاضًا بطيئًا في مستويات البلازما) ويوفر اليقين بشأن مستوى الالتزام (الحقن إما معطى أو لا).
ربما لا يتم استخدام المستودعات بشكل كافٍ، على سبيل المثال، وجدت دراسة أمريكية أن مستحضرات المستودعات تم وصفها لأقل من واحد من كل خمسة مرضى يعانون من حلقة حديثة من عدم الالتزام.[40]
البديل عن المستودعات هو استخدام مضادات الذهان طويلة المفعول عن طريق الفم باعتبارها كينفلوريدول، التي يمكن إعطائها إسبوعياً.[41] الادارة الخاضعة للإشراف تتجنب للمحاقن لكنها لا توفر نفس المستوى من اليقين بشأن الامتثال بعلم أنّ مرضى المؤسسة أحيانا يظهرون الإخفاء عند الحديث عن الأدوية الفموية.
في الولايات المتحدة الأمريكية تمت الموافقة على استخدام Abilify MyCite. هذه نسخة من أريبيبرازول تترافق مع جهاز استشعار إرسال مضمن في التركيبة قادر على تأكيد أنه تم أخذ القرص الدوائي. الأدلة على فعاليته ضئيلة.[42]

الحوافز المالية

هناك أدلة من التجارب الخاضعة للرقابة في عدد من مجالات الأمراض التي تدعم إمكانية الحوافز المالية لتعزيز الالتزام بالدواء. الدفع للأشخاص بغرض تناول أدويتهم أمر مثير للجدل للغاية، على الرغم من أن بعض الأطباء وجدوا هذه الاستراتيجية فعالة في تحسين الالتزام. لا يمكن الحفاظ على التأثير في تجربة معشاة ذات شواهد بعد 6 حتى 24 شهرًا من المتابعة بعد إيقاف الدفع وتم تحقيق الالتزام الكامل في 28% فقط من المرضى الذين يتلقون الحوافز.[43] وقد أظهرت التجارب المعشاة ذات الشواهد الأخرى أيضًا

زيادة كبيرة في الالتزام خلال فترة التجربة العلاجية والانخفاض في المتابعة عندما توقفت المدفوعات.[43] تقديم الحوافز المالية لم تخفض دوافع المرضى للعلاج.[45] مراجعة منهجية لأثار قبول الحوافز المالية للسلوكيات المتعلقة بالصحة رفعت المخاوف حول صحة وموثوقية هذه التدخلات نظرا لمحدودية منهجيتها.[46]

المراجع

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting
adherence. Clinical Guideline [CG76]. 2009 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/chapter/introduction.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical Guidance [CG178]. 2014 (last checked March 2019); https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.
4. Malmberg L et al. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: Cd001360.
5. Mueser KT et al. Psychodynamic treatment of schizophrenia: is there a future? *Psychol Med* 1990; **20**:253–262.
6. Cooper RE et al. Psychosocial interventions for people with schizophrenia or psychosis on minimal or no antipsychotic medication: a systematic
review. *Schizophr Res* 2019; 225: 15–30.
7. Taipale H et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; **19**:61–68.
8. Zullig LL et al. Moving from the trial to the real world: improving medication adherence using insights of implementation science. *Annu Rev Pharmacal Toxicon* 2019; **59**:423–445.
9. Nieuwlaat R et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd000011.
10. Masand PS et al. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; **11**:147–154.
11. Leucht S et al. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; **67** Suppl 5:3–8.
12. Zhou Y et al. Factors associated with complete discontinuation of medication among patients with schizophrenia in the year after hospital discharge. *Psychiatry Res* 2017; **250**:129–135.
13. Cramer JA et al. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatry Serv* 1998; **49**:196–201.
14. Remington G et al. The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophora Res* 2007; **90**:229–237.
15. McCutcheon R et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand* 2018; **137**:39–46.
16. Morken G et al. non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalization in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008; **8**:32.
17. Knapp M et al. non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004; **184**:509–516.
18. Jaeger S et al. Adherence styles of schizophrenia patients identified by a latent class analysis of the Medication Adherence Rating Scale (MARS): a six-month follow-up study. *Psychiatry Res* 2012; **200**:83–88.
19. Lang K et al. Predictors of medication nonadherence and hospitalization in Medicaid patients with bipolar I disorder given long-acting or oral antipsychotics. *J Med Econ* 2011; **14**:217–226.
20. Mitchell AJ et al. Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry. *Adv Psychiatr Treat* 2007; **13**:336–346.
21. Scherrer JF et al. Antidepressant drug compliance: reduced risk of MI and mortality in depressed patients. *Am J Med* 2011; **124**:318–324.
22. Appleby L et al. National confidential inquiry into suicide and homicide by people with mental illness. 2013; http://www.bbmh.manchester.ac.uk/cmhr/research/centreforsuicideprevention/nci/.
23. Nose M et al. Systemic review of clinical interventions for reducing treatment non-adherence in psychosis. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2003; **12**:272–286.
24. Kok G et al. A taxonomy of behavior changes methods: an intervention mapping approach. *Health Psychol Rev* 2016; **10**:297–312.
25. Pedley R et al. Qualitative systematic review of barriers and facilitators to patient-involved antipsychotic prescribing. *Br J Psych Open* 2018; **4**:5–14.
26. Semahegn A et al. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic
review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020; **9**:17.
27. Hartung D et al. Interventions to improve pharmacological adherence among adults with psychotic spectrum disorders and bipolar disorder: **a systematic review. *Psychosomatics* 2017;** 58**:101–112**.

ALGRAWANY

28. Forbes CA et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. Curr Med Res Opin 2018; 34:1613–1625.
29. Anghel LA et al. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. Med Pharm Rep 2019; 92:117–122.
30. Vieta E et al. Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder
from eight European countries. J Affect Disord 2012; 143:125–130.
31. Hogan TP et al. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. Psychol Med 1983; 13:177–183.
32. O'Donnell C et al. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. BMJ 2003; 327:834.
33. Weiden P et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. Schizophr Bull 1994; 20:297–310.
34. Horne R et al. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. Psychology and Health 1999; 14:1–24.
35. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2002; 63:1121–1128.
36. Barber ND et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. Qual Saf Health Care 2009; 18:341–346.
37. Leucht C et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia–a critical systematic review and meta-analysis of randomised longterm trials. Schizophr Res 2011; 127:83–92.
38. Leucht S et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379:2063–2071.
39. Gentile S. Discontinuation rates during long-term, second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a systematic review. Psychiatry Clin Neurosci 2019; 73:216–230.
40. West JC et al. Use of depot antipsychotic medications for medication nonadherence in schizophrenia. Schizophr Bull 2008; 34:995–1001.
41. Soares BG et al. Penfluridol for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2006:Cd002923.
42. Cosgrove L et al. Digital aripiprazole or digital evergreening? A systematic review of the evidence and its dissemination in the scientific literature and in the media. BMJ Evid Based Med 2019; 24:231–238.
43. Priebe S et al. Financial incentives to improve adherence to antipsychotic maintenance medication in non-adherent patients: a cluster randomised controlled trial. Health Technol Assess 2016; 20:1–122.
44. Noordraven EL et al. Financial incentives for improving adherence to maintenance treatment in patients with psychotic disorders (money for medication): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Psychiatry 2017; 4:199–207.
45. Noordraven EL et al. The effect of financial incentives on patients' motivation for treatment: results of 'Money for Medication', a randomised controlled trial. BMC Psychiatry 2018; 18:144.
46. Hoskins K et al. Acceptability of financial incentives for health-related behavior change: an updated systematic review. Prev Med 2019; 126:105762

إعادة بدء تناول الأدوية النفسية بعد فترة من عدم الامتثال

سيناريو شائع عندما يتم قبول مريض في المستشفى هو أنهم لم يلتزموا بأدويتهم لفترة من الوقت قبل القبول. السؤال السريري حول ما إذا كان يجب إعادة بدء تناول الدواء وبأي جرعة هو أمر معقد. يجب تحقيق توازن بين خطر ظهور أعراض الانسحاب والانتكاس مقابل خطر حدوث تفاعلات دوائية سلبية عند إعادة تقديم الأدوية بسرعة كبيرة. هناك قليل من الأدلة المنشورة في هذا المجال، حيث تأتي معظم التوجيهات (من مصادر غير مصرَّح عنها) من الشركات المصنعة، لذلك يجب اتباع التوجيهات أدناه بحذر.

ملخص لخصائص المنتج (SPCs) وغيرها من الوثائق التنظيمية الرسمية عادةً ما لا تتناول هذا السيناريو السريري، ولكن ورقات المعلومات الخاصة بالمرضى الرسمية غالبًا ما تقوم بهذا. توجه هذه الورقات بالإجماع بأنه لا يجب بأية حال إعطاء جرعة مضاعفة لتعويض جرعة مفقودة. وتقدم الغالبية العظمى من التوجيهات فقط حول ما يجب فعله إذا تم تفويت جرعة واحدة. في هذه الحالة، توجه بعض الورقات بتناول الجرعة المفقودة لاحقًا (شرط ألا تكون قريبة جدًا من الجرعة التالية)، بينما يوصي البعض الآخر بتخطي الجرعة المفقودة تمامًا والبدء من جديد بالجرعة التالية.

في حال تفويت أكثر من جرعة واحدة، فإن السؤال الأول هو ما إذا كان الدواء مناسباً للمريض. يشير عدم الامتثال في كثير من الأحيان إلى عدم الارتياح من جانب المريض. إذا كان هذا دواء ذو نصف عمر قصير أو يتطلب معايرة لفترة طويلة، فقد لا يكون مناسبًا إعادة وصفه لمريض غير ملتزم بشكل متكرر. بالمثل، إذا كان المريض مسموماً بالكحول أو المخدرات، فقد يكون من غير المعقول إعادة تناول الأدوية في ذلك الوقت. اكتشف ما إذا كانت هناك أسباب خاصة لعدم الالتزام. في حالات اضطرابات الفصام والاضطرابات الفصامية–المزاجية، ضع في عين الاعتبار إذا ما كانت الحقن طويلة المفعول مناسبة.

فيما يتعلق بالسؤال حول ما إذا كان يجب إعادة بدء تناول الدواء بنفس الجرعة أم إعادة ضبطه من جرعة أقل، فإن الوقت منذ آخر جرعة هام للغاية. إذا مضى أكثر من أسبوع أو أسبوعين، فإن جميع الأدوية ستحتاج على الأرجح إلى إعادة بدء كأنها علاج جديد (على الرغم من أنه بالنسبة للكثير من الأدوية التي لا تتطلب ضبطًا فإن ذلك يعني البدء من جديد بنفس الجرعة كما كان سابقًا). الاستثناءات الوحيدة هي صيغ الحقن طويلة المفعول والأدوية الفموية ذات نصف عمر طويل مثل أريبيبرازول، كاريبرازين وبينفلوريدول.

الجدول 14.1 يلخص توصياتنا. تحتوي الأدوية في العمود الأول على قضايا سلامة خاصة تستلزم إعادة المعايرة بعد المدة المحددة. يُفترض أن الأدوية في العمود المتوسط آمنة لأن الجرعة القصوى عادةً لا تزيد عن أعلى جرعة بدء موصى بها. يُفترض أن الأدوية في العمود الأيمن آمنة لإعادة بدء التناول بالجرعة السابقة لأن دواءً مشابهًا يظهر في العمود المتوسط، لأن التجارب السريرية تشير إلى أنها آمنة أو لأن المخاطر المرتبطة بإعطاء جرعات عالية غير مُعايرة يُفترض أن تكون منخفضة.

لاموتريجين

تم ربط لاموتريجين بتفاعلات جلدية قاتلة، خاصةً مع جرعات بدء عالية. لذلك، تنص معلومات المنتج من الشركة المصنعة على أنه إذا مرت خمسة أضعاف من نصف الحياة منذ آخر جرعة لاموتريجين تم إعطاؤها، يجب تعديل جرعة لاموتريجين كما لو كانت لأول مرة. نصف الحياة في الأفراد الأصحاء الذين لا يتناولون أي دواء آخر حوالي 33 ساعة.

ALGRAWANY

يتأثر هذا بواسطة الأدوية الأخرى وتكون حوالي 14 ساعة عند تناوله مع الأدوية التي تحفز تكوين الجلوكورونيدات مثل الكاربامازبين أو الفينيتوين. تزداد نصف الحياة إلى حوالي 70 ساعة عند تناوله مع الفالبروات. هذا يعني أن الوقت قبل الحاجة إلى إعادة المعايرة بالكامل يختلف بين 3 و7 أيام، اعتمادًا على الأدوية الأخرى الموصوفة.

جدول 14.1 إعادة تناول الأدوية بعد توقف العلاج الفموي لمدة حتى أسبوعين (البيانات المستخلصة من وثائق التنظيم الأوروبية (SPCs))

الأدوية التي تتطلب إعادة المعايرة			الأدوية التي عادة ما تكون آمنة لإعادة بدء الجرعة السابقة	الأدوية التي من المحتمل أن تكون آمنة لإعادة بدء الجرعة السابقة
الدواء	الوقت الذي بعده يجب إعادة المعايرة	توجيهات إضافية		
Clozapine	48 ساعة	انظر 'إعادة بدء الكلوزابين بعد فترة توقف في العلاج' في الفصل 1	Acamprosate Asenapine Fluoxetine Haloperidol Isocarboxazid Lofepramine Methylphenidate Phenelzine Sulpiride Tranylcypromine Valproate	Antipsychotics (باستثناء clozapine, quetiapine and risperidone) Carbamazepine Cholinesterase inhibitors CNS stimulants Disulfiram Lithium (يُنصح بالمعايرة إذا تغيرت وظيفة الكلى) MAOIs Memantine Naltrexone مضادات اكتئاب أخرى (ولكن احذر من فقدان التحمل للتأثيرات المهدئة) Pregabalin SSRIs TCAs (ولكن احذر من فقدان التحمل للتأثيرات المهدئة والمخفضة للضغط)
Lamotrigine	3-7 أيام	انظر النقاش في النص		
Methadone	3 أيام	انظر 'الإدمان على المواد الأفيونية' في الفصل 4		
Buprenorphine	3 أيام			
Paliperidone الحقن طويلة المفعول	تعتمد على التركيبة	انظر 'حقن باليبريدون بالميتات طويلة المفعول' في الفصل 1		
Aripiprazole الحقن طويلة المفعول	>5 أسابيع إذا تم تفويت الجرعة الثانية و الثالثة	انظر 'حقن أريبيبرازول طويلة المفعول' في الفصل 1		
	>6 أسابيع في العلاج المزمن			

CNS, الجهاز العصبي المركزي؛ MAOI, مثبط المونوآمين أكسيداز؛ SSRI, مثبط عود التقاط السيروتونين الانتقائية؛ TCA, مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات.

References

1. Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd. Summary of Product Characteristics. Lamotrigine 25mg Tablets. 2019; https://www.medicines.org.uk/emc/product/4736/smpc.

2. EMC. https://www.medicines.org.uk/emc/; accessed June 2020

التأثيرات البيوكيميائية والدموية للعقاقير النفسية:

تقريبًا جميع العقاقير النفسية لها تأثيرات جانبية بيوكيميائية أو دموية يمكن اكتشافها باستخدام اختبارات الدم الروتينية. على الرغم من أن العديد من هذه التغييرات ذات طابع فردي وليس لها أهمية سريرية، إلا أن غيرها، مثل ندرة المحببات المرتبط بأدوية مثل الكلوزابين، سيتطلب رصدًا منتظمًا لتعداد الدم الكامل. بشكل عام، عندما يمتلك دواء ما آثاراً جانبية بيوكيميائية/دموية بمعدل وقوع عالٍ أو تأثير نادر ولكن مهدد للحياة، تطلب المراقبة المنتظمة كما هو موضح في أقسام أخرى.

بالنسبة لأدوية أخرى، تكون التأثيرات الجانبية المرتبطة بالمختبر نادرة نسبيًا (الانتشار عادةً أقل من 1%)، وغالبًا ما تكون قابلة للعكس عند التوقف عن استخدام الدواء المفترض المحرض لها وغالبًا ما لا تكون ذات أهمية سريرية. يجب أيضًا ملاحظة أن التعقيد الطبي، والعلاج المتعدد، وتأثيرات الأدوية غير الموصوفة بما في ذلك المخدرات والكحول قد تؤثر أيضًا على المعايير البيوكيميائية والدموية

في بعض الحالات، عندما يكون غير واضحاً وجود ترابط زمني واضح بين بدء استخدام الدواء وبدء التغييرات المخبرية، فيجب الأخذ بعين الاعتبار سحب العلاج وإعادة النظر باختيار الدواء المعني. عندما يوجد شك بشأن سببية ومدى أهمية التأثير، يجب دائمًا استشارة المصدر المناسب لنصائح الخبراء.

الجداول 14.2 و 14.3 تلخص هذه الأدوية التي تم تحديد تأثيراتها البيوكيميائية والدموية، مع المعلومات المجمعة من مصادر متنوعة. في العديد من الحالات، الأدلة محدودة على هذه التأثيرات المختلفة، وتم الحصول على المعلومات بشكل أساسي من تقارير الحالات، وسلاسل الحالات، والمعلومات المقدمة من قبل الشركات المصنعة. للحصول على مزيد من التفاصيل حول كل دواء بمفرده، يُشجع القارئ على استشارة القسم المناسب في الإرشادات بالإضافة إلى مصادر أخرى متخصصة، خاصة الأدبيات المتعلقة بالأدوية الفردية.

جدول 14.2 تلخيص للتغيرات الكيميائية المرتبطة بالعقاقير النفسية:

المؤشرات	النطاق المرجعي[10]	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
Alanine Aminotransferase (ALT)	إناث: ≥34 وحدة/لتر ذكور: ≥45 وحدة/لتر (قد يكون أعلى لدى الأشخاص البدينين)	**مضادات الذهان:** asenapine, benperidol,cariprazine,clozapine, haloperidol,loxapine,olanzapine, phenothiazines,quetiapine, risperidone/paliperidone **مضادات الاكتئاب:** agomelatine, bupropion, MAOIs, mianserin, mirtazapine, SNRIs, SSRIs (especially paroxetine and sertraline), TCAs, trazodone, vortioxetine **حالات القلق/منومات:** barbiturates, benzodiazepines, buspirone, clomethiazole, promethazine, suvorexant, tasimelteon, zolpidem **مُثَبِّتاتُ المزاج:** carbamazepin lamotrigine, valproate **أخرى:** alcohol, atomoxetine, beta-blockers, caffeine, cocaine, disulfiram, naltrexone, opioids, و المنبهات (سوء الاستخدام)	Vigabatrin

ALGRAWANY

الجدول 14.2 (مواصلة)

المؤشرات	النطاق المرجعي[10]	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
البومين	35–50 جم/لتر (ينخفض تدريجيا بعد سن الأربعين)	قد تكون البيلة الألبومينية الصغرى سمة للمتلازمة الاستقلابية التالية لاستخدام الأدوية النفسية (خصوصًا الفينوثيازين، الكلوزابين، الأولانزابين وربما الكويتابين)	الاستخدام المزمن للأمفيتامين أو الكوكايين
الفوسفاتاز القلوية	50–120 وحدة/لتر	باكلوفين، مثبطات بيتا، بنزوديازبينات، كافيين (استخدام زائد/مزمن)، كاربامازبين، سيتالوبرام، الكلوزابين، ديسولفيرام، دولوكستين، غالانتامين، هالوبريدول، لوكسابين، ميمانتين، مودافينيل، نورتريبتيلين، أولانزابين، فينيتوئين، سيرترالين، توبيرامات، ترازودون، فالبينازين، فالبروات؛ كما يرتبط أيضًا بالأدوية المسببة للخلل في الجهاز العصبي المتحرك NMS	البوبرينورفين، الفلوكسيتين (في الأطفال)، الزولبيدم (نادراً)
الأمونيا	11–32 مكرومول/لتر (تزداد بعد تناول الطعام وممارسة التمارين)	الباربيتورات، كاربامازبين، التدخين التبغي، توبيرامات، فالبروات (قد تظهر مع علامات اعتلال الدماغ)	غير معروف
الأميليز	28–100 وحدة/لتر	الكحول (حاد)، دونيبيزيل، الأفيونات، برجابالين، رفاستجمين، مُثَبِّطَاتُ إعادة امتصاص السيروتونين (نادرًا) **الأدوية المرتبطة بالتهاب البنكرياس:** الكحول، كاربامازبين، الكلوزابين، الأولانزابين، فالبروات	غير معروف
أسبارتات أمينوترانسفيراز (AST)	إناث: ≤34 وحدة/لتر ذكور: ≤45 وحدة/لتر	كما هو الحال مع ألانين ترانسفيراز؛ باكلوفين. ملاحظة: يُفضل استخدام ALT كمؤشر لضرر الكبد.	تريفلوبرازين، فيغاباترين
بيكاربونات	22–29 ملمول/لتر	سوء استخدام الملين	سوء استخدام الأدوية المسببة لمتلازمة إفراز هورمون ال ADH (SIADH): جميع مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان (الكلوزابين، هالوبريدول، الأولانزابين، فينوثيازين، بِمُوذْ/بالبيريدُن، كوئيتابين)؛ كاربامازبين؛ كما يُرتَبِط بالأدوية المسببة للحماض الاستقلابي (الكحول، الكوكايين، توبيرامات، زونيساميد)

(يتبع)

الجدول 14.2 (مواصلة)

المؤشرات	النطاق المرجعي[10]	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
البيليروبين	≥21 ميكرومول/لتر (إجمالي)	الأميتريبتيلين، الأتوموكستين، مضادات الاكتئاب، الكاربامازيبين، الكلورديازيبوكسيد، الكلوربرومازين، السيتالوبرام، الكلوميثيازول، الكلوزابين، الديسولفيرام، الإميبرامين، الفلوفينازين، اللاموتريجين، الميبروبامات، الميلناسيبران، الأولانزابين، فينوثيازين، الفينيتوئين، البروميثازين، سيرترالين، فالبينازين، فالبروات؛ كما يُرتَبِط بالأدوية المسببة لركودة صفراوية / ضرر كبدي	الباربيتورات
البروتين الارتكاسي C	<10 ملغ/لتر	البوبرينورفين (نادرًا)؛ كما يُرتَبِط بالأدوية المسببة لالتهاب عضلة القلب (الكلوزابين)	غير معروف
الكالسيوم	2.20–2.60 ملمول/لتر (إجمالي، معدل) 1.15–1.34 ملمول/لتر (أيونية)	الليثيوم (نادر)	الباربيتورات، الكاربامازيبين، هالوبريدول، فالبروات
الترانسفيرين ناقص الكربوهيدرات (CDT)	≥1.5%	الكحول (مستويات الترانسفيرين ناقص الكربوهيدرات بنسبة 1.6–1.9% تشير إلى تناول كمية كبيرة؛ المستوى ≤ 2% يشير إلى تناول كمية زائدة)	غير معروف
الكلور	95–108 ملمول/لتر	الأدوية المسببة لحماض استقلابي بزيادة الكلور : التوبيرامات، زونيساميد	الأدوية المسببة لمتلازمة إفراز هورمون المضاد للإبالة (SIADH): جميع مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان (الكلوزابين، هالوبريدول، الأولانزابين، فينوثيازين، بِمُودْ/پالیپیریدُن، كوئيتابين)؛ الكاربامازيبين؛ سوء استخدام الملينات
الكولسترول (إجمالي)	≥5.2 ملمول/لتر (عادةً مقارنة بحدود العمل الموصى بها بدلاً من النطاقات المرجعية)	مضادات الذهان، خصوصًا تلك التي تُشتَبِه في تسببها في متلازمة الاستقلاب (فينوثيازين، الكلوزابين، الأولانزابين وكوئيتابين). نادرًا: أريبيبرازول، مثبطات بيتا (تأثيرات إضافية مع الكلوزابين)، الكاربامازيبين، الديسولفيرام، دولوكستين، ميمانتين، ميرتازابين، مودافينيل، فينيتوئين	برازوسين، أدوية الغدة الدرقية

ALGRAWANY

(يتبع)

الجدول 14.2 (مواصلة)

المؤشرات	النطاق المرجعي[10]	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
كيناز الكرياتين	الإناث: 25–200 وحدة/لتر الذكور: 40–320 وحدة/لتر (نطاق للقوقازيين؛ قد يكون أعلى في الجماعات العرقية الأخرى)	بريميلانوتيد، بريكسيبرازول، كاريبرازين، كلونيدين، الكلوزابين (عند ارتباطه بالنوبات الصرعية)، الكوكايين، ديكسامفيتامين، دونيبيزيل، أولانزابين، بريغابالين؛ كما يُرتبط بالأدوية المسببة لمتلازمة NMS و SIADH ؛ أدوية تعطى عن طريق الحقن العضلي	غير معروف
الكرياتينين	الإناث: 55–100 ميكرومول/لتر الذكور: 60–120 ميكرومول/لتر	الكلوزابين، الليثيوم، لوراسيدون، ثيوريدازين، فالبروات، الأدوية المرتبطة بانحلال العضلات (البنزوديازبينات، ديكسامفيتامين، بريغابالين، ثيوريدازين)؛ كما يُرتبط بالأدوية المسببة لتأثيرات سلبية على الكلى ومتلازمة NMS و SIADH	غير معروف
الفيريتين	الإناث: 15–150 ميكروغرام/لتر الذكور: 30–400 ميكروغرام/لتر (تزداد مع التقدم في العمر)	الكحول (بشكل حاد وفي أمراض الكبد الكحولية)	غير معروف
جاما غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)	الإناث: ≥38 وحدة/لتر الذكور: ≥55 وحدة/لتر (الحدود تكون مضاعفة في الأشخاص من أصول أفريقية)	**مضادات الاكتئاب:** ميرتازابين، SSRIs (باروكستين وسيرترالين مشتبه بهم)، TCAs، ترازودون، فِنلافَاكسين **أدوية مضادة للصرع/مُثبِّتات للمزاج:** كاربامازبين، لاموتريجين، فينيتوئين، فينيتوئين **مضادات الذهان:** بِنْپيريدُول، كلوربرومازين، كلوزابين، فلوفنازين، هالوبريدول، أولانزابين، كوئيتابين **أخرى:** الكحول، الباربيتورات، كلوميثيازول، ديكسامفيتامين، مودافينيل، تدخين التبغ	غير معروف
الجلوكوز	صائمًا: 2.8–6.1 ملمول/لتر عشوائيًا: <11.1 ملمول/لتر	**مضادات الاكتئاب:** *MAOIs، *SSRIs/SNRIs، *TCAs **مضادات الذهان:** كلوربرومازين، كلوزابين، هالوبريدول*، أولانزابين*، كوئيتابين وغيرها **مواد تعاطى المخدِّرات:** أمفيتامين، ميثادون، المخدِّرات **أخرى:** باكلوفين، مُثَبِّطات بيتا*، بُبرُبيُنُ*، كافيين* (عند مرضى السكر)، كلونيدين، دونيبيزيل، جابابنتين، گَلاَنْتامين، ليثيوم*، نيكوتين، منشطات تشبه الأعصاب، أدوية الغدة الدرقية، فالبنازين	الكحول؛ نادرًا مع دولوكستين، هالوبريدول، بريغابالين، TCAs. قد تؤدي الأدوية المُرَتَبطة بمتلازمة الاستقلاب إلى زيادة أو انخفاض في مستوى الجلوكوز
HbA_{1c}	20–39 ميلّ مول/مول		الليثيوم، MAOIs، SSRIs

الجدول 14.2 (مواصلة)

المؤشرات	النطاق المرجعي[10]	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
لاكتات ديهيدروجيناز	90–200 وحدة/لتر (تزداد المستويات تدريجياً مع التقدم في العمر)	البنزوديازيبينات، الكلوزابين، الميثادون، الـTCAs (خاصة الإميبرامين)، الفالبروات، كما يُرتبط بالأدوية المسببة لمتلازمة NMS	غير معروف
البروتين الشحمي: HDL	>1.2 مليمول/لتر	الكاربامازبين، النيكوتين، الفينوباربيتال، الفينيتوئين	مضادات بيتا، أولانزابين، الفينوثيازينات، الفالبروات
البروتين الشحمي: LDL	>3.5 مليمول/لتر	مضادات بيتا، الكافيين (مختلف عليه)، الكاربامازبين، كلوربرومازين، الكلوزابين، الإيلوبريدون، الممانتين، الميرتازابين، الموداڤينيل، أولانزابين، الفينوثيازينات، كوئتيابين، ريسبريدون/باليبريدون، ريفاستجمين، فينلافاكسين	برازوسين
الفوسفات	0.8–1.5 مليمول/لتر	ديكسامفيتامين؛ كما يُرتبط بالأدوية المسببة لمتلازمة NMS	الكاربامازبين، الليثيوم، الميانسيرين، التوبيرامات
البوتاسيوم	3.5–5.3 مليمول/لتر	مضادات بيتا، الليثيوم	الكحول، ديسولفيرام، الكافيين، الكوكايين، هالوبريدول، الليثيوم، الميانسيرين، برغابالين، رابوكستين، ريفاستجمين، أكسجانات الصوديوم، منشطات تشبه الأعصاب، التوبيرامات، زونيسامايد؛ قد يكون أحد أعراض اضطرابات الهذيان
البرولاكتين	طبيعية: <350 وحدة/لتر غير طبيعية: >600 وحدة/لتر	**مضادات الاكتئاب:** خصوصًا الأموكسابين، MAOIs و TCAs؛ يُشتبه أيضًا بـ SSRIs وفِنلافَاكسين **مضادات الذهان:** أميسولپريد، هالوبريدول، پيموزيد، ريسپيريدون/پاليبريدون، سولپيريد وغيرها (أريپيپرازول[†]، آسينابين، بركْسيپرازول، كاريپرازين، كلوزابين، لوراسيدون، أولانزابين، كوئيتابين وزبراسيدون لها تأثيرات ضئيلة على مستوى البرولاكتين) **أخرى:** البنزوديازيپينات، بُسپيرُونُ، دِيُتْرَابينازين، الأفيويدات، رامِلْتِئُونُ، تِتْرَابينازين، فالبِنازين	أريپيپرازول، أدوية الدوبامين المُحَفِّزَة، بيرِينْزِپين
البروتين (الكلي)	60–80 غرام/لتر	غير معروف	أولانزابين (نادراً)

(يتبع)

ALGRAWANY

الجدول 14.2 (مواصلة)

المؤشرات	النطاق المرجعي[10]	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
الصوديوم	133–146 مليمول/لتر	الليثيوم (في حالة الجرعة الزائدة)	**مضادات الاكتئاب:** خصوصًا SSRIs/SNRIs؛ وغيرها متورطة أيضًا **مضادات الذهان:** جميعها (عن طريق SIADH) **مثبتات المزاج:** الكاربامازبين، الليثيوم، الفالبروات **أخرى:** البنزوديازبينات، الكلونيدين، دونيبيزيل، الميمانتين، ريفاستجمين يجب النظر في انخفاض مستوى الصوديوم عند أي مريض يتناول مضادات اكتئاب ويظهر عليه الارتباك، الاختلاجات أو النعاس
التستوستيرون	الذكور: 9.9–27.8 نانومول/لتر الإناث: 0.22–2.9 نانومول/لتر	ديازيبام	الأفيونات، راميلتيون
TSH	0.3–4.0 ميليون/لتر	أريبيبرازول، الكاربامازبين، الليثيوم، كوئتيابين، ريفاستجمين، سيرترالين، الفالبروات (بشكل طفيف)	الموكلوبامايد، أدوية الغدة الدرقية
الثيروكسين	حر: 9–26 بيكومول/لتر كلي: 60–150 نانومول/لتر	نادرًا؛ الأمفيتامين (استخدام مفرط)، الموكلوبامايد، بروبرانولول	الباربيتورات، الكاربامازبين، ليوثيرونين، الليثيوم (يسبب انخفاض إفراز T4)، الأفيونات، فينيتوئين. نادرًا ما يُشتبه به: أريبيبرازول، كلوزابين، كوئتيابين، ريفاستجمين، سيرترالين
ثلاثيات الغليسريد			غير معروف
الترايودوثايرونين	حر: 3.0–6.8 بيكومول/لتر؛ كلي: 1.2–2.9 نانومول/لتر	الهروئين، الميثادون	T3 الحر: الفالبروات؛ T3 الكلّي: الكاربامازبين، الليثيوم، بروبرانولول
حمض البول (اليوريك)	الإناث: 0.16–0.36 ميليمول/لتر الذكور: 0.21–0.43 ميليمول/لتر (تزداد مع التقدم في العمر)	الكحول (حاد)، الكافين (إيجابية كاذبة)، كلوزابين، ليفودوبا، أولانزابين، بيندولول، پرازوسين، توپيرامات، زونيساميد	سيرترالين (بشكل طفيف)
اليوريا	2.5–7.8 ميليمول/لتر (تزداد مع التقدم في العمر)	الكاربامازبين، ليفودوبا؛ نادرًا مع أدوية تتعلق بمتلازمة الحساسية للأدوية المضادة للصرع وانحلال العضلات	غير معروف

* قد تكون مرتبطة أيضًا بانخفاض مستويات السكر في الدم.

† قد تكون مرتبطة أيضًا بمستويات برولاكتين دون المعدل الطبيعي.

الجدول 14.3 ملخص للتغيرات الهيماتولوجية المرتبطة بالأدوية النفسية

المؤشرات	النطاق المرجعي	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعل	23–33 ثانية	الفينوثيازينات (خصوصا كلوربرومازين)	مودافينيل (نادر)
الأسسات	$0.0–0.1 \times 10^9$ / لتر	كلوزابين، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (خصوصًا ديسيبرامين)	غير معروف
الحمضات	$0.04–0.40 \times 10^9$ / لتر	أموكسابين، مثبطات بيتا، بوبريون، بوسبيرون، كاربامازيبين، كلورال هيدرات، كلوربرومازين، كلونازيبام، كلوزابين، دونيبيزيل، فلوفينازين، هالوبريدول، لوكسابين، ميبروبامات، مابروتيلين، مثيلفينيديت (استخدام بشكل حقن فقط)، مودافينيل، نالتريكسون (إعطاء عبر الوريد)، أولانزابين، بروميثازين، كوئتيابين، ريسبيريدون/باليبريدون، مثبطات امتصاص للسيروتونين، مضادات اكتئاب ثلاثية الحلقة، تترازيبام، تريبتوفان*، فالبروات، فينلافاكسين؛ قد تكون أيضًا سمة للأدوية التي تسبب متلازمة فرط الحساسية	غير معروف
معدل تثفيل كريات الدم الحمراء	الإناث: 1–12 ملم/ساعة الذكور: 1–10 ملم/ساعة (تزداد مع التقدم في العمر)	كلوزابين، دكسامفيتامين، ليفومبرومازين، مثبطات امتصاص للسيروتونين	بوبرينورفين
هيموغلوبين	الإناث: 115–165 جم/لتر الذكور: 130–180 جم/لتر	كلوزابين، التستوستيرون، التدخين	أريبيبرازول، الباربيتورات، بوبرينورفين، بوبروبيون، كاربامازيبين، كلورديازبوكسايد، كلوربرومازين، دونيبيزيل، دولوكستين، غالانتامين، مثبطات أكسدة للأمين المحول، الممانتين، مثيلفينديت، مأانسيرين، فينيتوئين، بروميثازين، ريفاستجمين، ترامادول، تريفلوبيرازين، فيجاباترين
الخلايا اللمفاوية	$1.5–4.5 \times 10^9$ / لتر	نالتركسون، المُأفِّديات، التدخين، الفالبروات؛ قد تكون أيضًا سمة للأدوية التي تسبب متلازمة فرط الحساسية	الكحول (المزمن)، كلورال هيدرات، كلوزابين، الليثيوم، ميرتازابين (بشكل نادر)

(يتبع)

ALGRAWANY

الجدول 14.3 (مواصلة)

المؤشرات	النطاق المرجعي	الأدوية المبلغ عنها بزيادة مستويات المؤشر	الأدوية المبلغ عنها بخفض مستويات المؤشر
MCH	27–32 بيكوغرام	الأدوية المرتبطة بفقر الدم كبير الخلايا (مثل جميع أدوية مكافحة الصرع، أكسيد النيتروس)	لا يعرف
متوسط تركيز هيموجلوبين الخلية	320–360 غرام/لتر		
MCV	80–100 فيمتولتر	الكحول	
الخلايا وحيدة النوى	0.2–0.8 × 109/لتر	هالوبريدول	لا يعرف
العدلات	2.0–7.5 × 109/لتر (قد تكون أقل في الأشخاص من أصل إفريقي بسبب نقص العدلات العرقي الطبيعي)	بوبريون، كاربامازبين، سيتالوبرام، كلوربرومازين، كلوزابين، دولوكستين، فلوكستين، فلوفينازين، هالوبريدول، لاموتريجين، ليثيوم، مابروتيلين، أولانزابين، كوئتيابين، ريسبيريدون/باليبريدون، ريفاستجمين، تيوتيكسين، ترازودون، فينلافاكسين	**العوامل المرتبطة بنقص العدلات:** أموكسابين، أريبيبرازول، الباربيتورات، كاربامازبين، كلورديازبوكسايد، كلوربرومازين، كلوزابين، الكوكايين (مغشوش)، ديازيبام، فلوفينازين، هالوبريدول، مأبروبامات، مأنسيرين، ميرتازابين، أولانزابين، پيرنزپين، برومثازين، ريسپيريدون/باليبريدون، المضادات للاكتئاب ثلاثية الحلقة (خصوصًا الإمبرامين)، ترانيلسيبرامين، فالپروات **العوامل المرتبطة بانخفاض عدد الخلايا البيضاء:** أميتريپتيلين، أموكسابين، آسنابين، بوبريون، كاربامازبين، كاريبرازين، كلوربرومازين، سيتالوبرام، كلوميپرامين، كلونازيپام، كلوزابين، دولوكستين، فلوكستين، فلوفينازين، غالانتامين، هالوبريدول، لاموتريجين، لورازيپام، لماتيپيران، لوراسيدون، ممانتين، مأبروبامات، مأنسيرين، ميرتازابين، مودافينيل، أكسيد النيتروژين (الغاز الضاحك)، أولانزابين، أكسازيپام، فينيلزين **العوامل المرتبطة بانخفاض عدد العدلات:** سيرترالين، ترازودون، فالپروات
حجم خلايا الدم المكدسة	إناث: 0.37–0.47 لتر/لتر ذكور: 0.40–0.52 لتر/لتر	كلوزابين (نادرًا) ، التستوستيرون	البنزوديازبينات (نادرًا) ، بوبرينورفين ، نالتركسون ، فيغاباترين

(يتبع)

الجدول 14.3 (تتمة)

المقياس	المجال المرجعي	أدوية مُبلغ عنها أنها ترفع من مستويات	أدوية مُبلغ عنها أنها تُخفّض من مستويات
الصفيحات	$150–450 \times 10^9$ /L	Lamotrigine, +lithium	Alcohol, barbiturates, beta-blockers, benzodiazepines, bupropion, buspirone, carbamazepine, chlordiazepoxide, chlorpromazine, clonazepam, clonidine, clozapine† , cocaine, diazepam, donepezil, duloxetine, fluoxetine, fluphenazine, lamotrigine, meprobamate, methadone, methylphenidate, mirtazapine, naltrexone, nitrous oxide, olanzapine, pirenzepine, promethazine, quetiapine, risperidone/ paliperidone, rivastigmine, sertraline, TCAs, tranylcypromine, trazodone, trifluoperazine, valproate, venlafaxine, ziprasidone; قد تكون أيضًا تظاهر لمتلازمة فرط الحساسية الناتجة عن هذه الأدوية. **الأدوية التي تترافق مع ضعف تكدس الصفيحات الدموية:** chlordiazepoxide, citalopram, diazepam, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, piracetam, sertraline, valproate
زمن البروثرومبين PT \ النسبة المعيارية الدولية INR	زمن البروثرومبين: 10-13 ثانية النسبة المعيارية الدولية: 0.8-1.2	Chloral hydrate, disulfiram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, valproate أيضاً الأدوية التي تتداخل مع الوارفرين.	Barbiturates, carbamazepine, phenytoin, tiotixene
تعداد الكريات الحمراء	الذكور: $4.5–6.5 \times 10^{12}$/L الإناث: $3.8–5.8 \times 10^{12}$/L	Lithium, testosterone	Buprenorphine, carbamazepine, chlordiazepoxide, chlorpromazine, donepezil, haloperidol, meprobamate, phenytoin, quetiapine, trifluoperazine

ALGRAWANY

الجدول 14.3 (تتمة)

المقياس	المجال المرجعي	أدوية مُبلغ عنها أنها ترفع من مستويات	أدوية مُبلغ عنها أنها تُخفّض من مستويات
سعة توزيع الكريات الحمراء	11.5–14.5%	**الأدوية التي تترافق مع فقر الدم مثل:** carbamazepine, chlordiazepoxide, citalopram, clonazepam, diazepam, lamotrigine, memantine, mirtazapine, sertraline, tranylcypromine, trazodone, valproate, venlafaxine	**غير معروف**
تعداد الخلايا الشبكية	0.5–2.5% أو 50–100 × 109 /L	**غير معروف**	Carbamazepine, chlordiazepoxide, chlorpromazine, meprobamate, phenytoin, trifluoperazine **الأدوية المسببة/المرافقة بعدم تنسج الخلايا الحمراء النقية:** carbamazepine, clozapine, valproate

*التقارير السابقة عن متلازمة كثرة الأيوزينيات–الآلام العضلية ربما كانت بسبب ملوث من عامل مسبب وحيد

†قد يرفع أو يخفض المستويات.

‡لاحظ أنه في حالات نادرة ترافق clozapine بـ "قلة العدلات الكاذبة في الصباح" مع مستويات أقل من العدلات الجائلة.

نظرًا لأن تعداد العدلات قد يُظهر تنوّع باختلاف أوقات اليوم، تكرار فحص FBC قد يكون مفيدًا في وقت لاحق من اليوم.

المراجع

1. BMJ Group and Pharmaceutical Press. British National Formulary 2020; https://www.medicinescomplete.com.
2. Aronson J. Meyler Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Elsevier Science; 2015.
3. Foster R. Clinical Laboratory Investigation and Psychiatry. A Practical Handbook. New York: Informa 2008.
4. Oyesanmi O, et al. Hematologic side effects of psychotropics. Psychosomatics 1999; 40: 414–421.
5. Stubner S, et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. Pharmacopsychiatry 2004; 37 Suppl 1:S70-S78.
6. Pharmaceutical Press. Martindale: the Complete Drug Reference (online) 2020; https://www.medicinescomplete.com.
7. LiverTox: clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852.
8. Medicines Complete. AHFS Drug Information 2020; https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current.
9. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs 2020; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf.
10. Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. Analyte Monographs Alongside the National Library of Medicine Catalogue 2020; http://www.acb.org.uk/whatwedo/science/amalc.aspx.

ملخص الآثار الجانبية النفسية للأدوية غير النفسية

من المعترف به بشكل متزايد أن الأدوية غير النفسية يمكن أن تسبب نطاقًا واسعًا من الأعراض النفسية.[1]

ما يصل إلى ثلثي الأدوية لها آثار جانبية نفسية محتملة يتم إدراجها في لصاقة على المنتج[2] على الرغم من أن الدليل يدعم في معظم الحالات محدودية العلاقة السببية. الآثار الجانبية النفسية توصف بشكل سيئ في مرحلة التجارب السريرية، غالبا ما تصبح واضحة فقط خلال مرحلة المراقبة ما بعد التسويق.[3] ونظرا لهذا عند وجود شك، يجب تشخيص وتدبير الآثار الجانبية النفسية المشتبه بها على أساس كل حالة على حدة. وكإرشاد عام، تظهر الآثار الجانبية النفسية لغير المؤثرات العقلية في الجدول 14.4.

للأدوية والعوامل الفردية غير المدرجة في الجدول، ينبغي الرجوع إلى مصادر إضافية للمعلومات والأدب الطبي للدواء.

لاحظ أن الآثار الجانبية النفسية للأدوية المستخدمة في الطب النفسي وأدوية فيروس نقص المناعة البشرية والصرع تم تلخيصها في مكان آخر في المرجع.

الجدول 14.4 ملخص للتفاعلات الدوائية الجانبية النفسية للأدوية غير النفسية[4–7]

الدواء	الأثر الجانبي النفسي	ملاحظات
مثبطات النزيم المحوّل للأنجيوتنسين		
مثل: Captopril, lisinopril	التعب, الهلوسة, الهذيان, اضطرابات المزاج	الكابتوبريل يرتبط بقوة مع تأثيرات المزاج. الآثار الجانبية النفسية محدودة بشكل عام.
المسكّنات		
الأفيونات	التهدئة, انزعاج, الارتباك, تغيرات المزاج بما في ذلك النشوة ، اضطرابات النوم ، الهلوسة والذهان ، الهذيان والاعتماد	التفاعلات الدوائية النفسية شائعة نسبيا مع المواد الأفيونية. في حالات نادرة تم الإبلاغ عن ذهان أثناء السحب من المواد الأفيونية[8]
شادات 5-HT	التعب والقلق ونوبات الهلع	اضطرابات النوم (الأرق و نعاس، أحلام غير طبيعية، الكوابيس) والقلق والهذيان و حالات الارتباك والاكتئاب و الإثارة والأعراض الذهانية (على سبيل المثال. الهلوسة والتفكير في الانتحار)
الصادات الحيوية		
Cephalosporins, penicillins, quinolones: fluoroquinolones, tetracyclines	اضطرابات النوم (الأرق و نعاس ، أحلام غير طبيعية ، الكوابيس) والقلق والهذيان و حالات الارتباك والاكتئاب و الإثارة والأعراض الذهانية (على سبيل المثال. الهلوسة والتفكير في الانتحار)	جميع المضادات الحيوية يمكن أن تسبب الهذيان. المرضى الذين يعانون من حالة طبية مستبطنة يمكن أن تكون أكثر عرضة لخطر حدوث الآثار الدوائية الجانبية النفسية. من الكينولونات، السيبروفلوكساسين يسبب معظم الآثار الدوائية الجانبية النفسية، بما في ذلك اضطرابات المزاج والإثارة وارتباك. بداية الآثار الجانبية النفسية يمكن أن تكون سريعة، على سبيل المثال: بعد جرعة واحدة.

(يُتبع)

ALGRAWANY

الجدول 14.4 (تتمة)

الدواء	الأثر الجانبي النفسي	ملاحظات
مضادات الملاريا		
Chloroquine, mefloquine	الذهان بما في ذلك الهلوسة، نوبات الهلع، التفكير ومحاولة الانتحار، قلق، اكتئاب، عدم الارتياح والارتباك. الأحلام غير الطبيعية/الكوابيس شائعة مع الميفلوكين.	تبدأ الأعراض في وقت مبكر من العلاج. ينبغي نصح المرضى بوقف العلاج إذا تطورت هذه الأعراض وطلب المساعدة الطبية. التفاعلات الدوائية النفسية هي أكثر شيوعا مع الميفلوكين من الكلوروكين. الآثار النفسية يمكن أن تحدث حتى بعد التوقف عن الدواء. لا ينبغي وصف الميفلوكين للمرضى الذين لديهم تاريخ أو تشخيص نفسي فعال.
مضادات الباركنسونية		
Levodopa	الهلوسة البصرية، والاكتئاب، هوس خفيف، اضطرابات النوم، أحلام غير طبيعية، ضعف معرفي، والإثارة، والذهان، هذيان.	
شادات الدوبامين	التهدئة، والإثارة النفسية الحركية، القلق، تعذر الجلوس، اضطرابات النوم والذهان والضعف المعرفي والهذيان والهلوسة البصرية	وترتبط هذه مع الآثار السلبية النفسية بشكل أكبر من الليفودوبا
Amantadine	انخفاض التركيز، واضطرابات النوم، هلوسة بصرية، التهيج، القلق، الاكتئاب، النشوة، التعب، الذهان، هذيان	
Selegiline (مثبط مونو أمينو اكسيداز- ب)	اضطرابات النوم، الإثارة، ذهان	تشمل المستقلبات الأولية ليفامفيتامين
الأدوية القلبية الوعائية		
حاصرات بيتا	التعب، التهدئة، اضطرابات النوم والكوابيس، الضعف المعرفي، والاكتئاب، الهلوسة والذهان والهذيان.	الاضطرابات أكثر شيوعًا مع حاصرات بيتا المحبة للدهون (مثل بروبرانولول، ميتوبرولول) من حاصرات بيتا المحبة للماء (مثل أتينولول، سوتالول، نادولول). البروبرانولول يرتبط بشكل أكثر شيوعاً بأعراض الاكتئاب. ولكن حتى مع هذا الدواء، فإن العلاقة السببية لم يتم تأكيدها بشكل واضح. النتائج حول الآثار النفسية ملتبسة من العديد من التجارب السريرية.

الجدول 14.4 (تتمة)

الدواء	الأثر الجانبي النفسي	ملاحظات
حاصرات قنوات الكالسيوم (مثل: diltiazem, amlodipine)	تغيرات المزاج, الخمول, انزعاج, الهوس ، الذهان ، الهذيان ، تعذر الجلوس	الارتباط السببي ليس مؤكد بشكل واضح
الستاتينات[9-11] (simvastatin, atorvastatin)	الضعف المعرفي، وضعف الذاكرة والاكتئاب، العجز العاطفي والتهيج ، واضطراب النوم	الارتباطات السببية بين الستاتينات وتغيرا المزاج والنوم لم يتم تأكيدها في المراجعات المنهجية للتجارب السريرية. الستاتينات تعبر الحاجز الدموي الدماغي: سيمفاستاتين لديه أعلى نفاذية. التبديل للستاتينات المحبة للماء (مثل برافاستاتين، روسوفاستاتين) قد تم اقتراحه في الحالات المشتبه فيها من التفاعلات (الآثار) النفسية المعتدلة إلى الشديدة.
الستيروئيدات القشرية		
القشرانيات السكرية (betamethasone, prednisolone, prednisone)	اضطرابات المزاج, التفكير في الانتحار, النشوة والإثارة واضطرابات النوم والذهان والهذيان والخرف والاضطراب المعرفي.	يوجد علاقة السببية واضحة. بدء التفاعلات الدوائية النفسية غالبا ما يكون مفاجئ بشكل شديد، وخلال أول 1–2 أسبوع من بدء العلاج. الأعراض تستجيب بشكل عام لتخفيض الجرعة وقد تم الإبلاغ عنها بالترافق مع عدة طرق للإعطاء (بما في ذلك الفم والحقن و استنشاقها)، على الرغم من أنها ربما تكون أقل شيوعاً مع الاستنشاق. الأعراض عادة تتراجع عند التوقف التدريجي، رغم أن مدة الأعراض تختلف بشكل كبير.
أدوية أخرى		
أدوية العلاج الكيميائي (5-fluorouracil, asparaginase, bortezomib, ifosfamide, vincristine)	الأكثر شيوعًا: الضعف المعرفي والهذيان والذهان بشكل أقل شيوعًا: الاكتئاب، القلق والتفكير في الانتحار	تقريبا جميع أدوية العلاج الكيميائي تترافق بشكل كبير مع التفاعلات الدوائية النفسية التي قد تكون متعددة العوامل في الأصل (أي ثانوية لتقدم المرض، ADRs و الشدة النفسية). التغيرات المعرفية المرتبطة بعلاج السرطان تشمل صعوبة في: الوظائف التنفيذية، تعدد المهام،استدعاء الذاكرة قصيرة الأمد والانتباه. يبدو أن التغييرات المعرفية تعتمد على الجرعة، وبعض الأدوية (الميثوتريكسيت، فلودارابين، سيتارابين، 5–فلوروبوراسيل، سيسبلاتين)، ترتبط مع تأثيرات المعرفية أسوأ.
Cimetidine	ضعف إدراكي، هذيان	

ALGRAWANY

الجدول 14.4 (تتمة)

الدواء	الأثر الجانبي النفسي	ملاحظات
انترفيرون الفا وانترفيرون بيتا	الاكتئاب، وفقدان فعالية مضادات الاكتئاب الفعالة سابقًا، التفكير في الانتحار، الهذيان، أعراض نفسية غير محددة. يوجد تقارير لحالات نادرة من الذهان و الهوس مع الإنترفيرون α	التفاعلات الدوائية النفسية غير واردة نسبيا مع الإنترفيرون β ولكن تم الإبلاغ عنها على نطاق واسع بشكل كبير مع الإنترفيرون α. الاكتئاب المرتبط بالإنترفيرون ألفا يستجيب لمضادات الاكتئاب، استخدمها بحيث أن تكون وقائية. مؤشرات حيوية تشخيصية جديدة تم التحقق منها للتنبؤ بالمرضى الذين من المحتمل أن يطوروا تفاعلات نفسية مرتبطة بالإنترفيرون α
Isotretinoin[12]	اكتئاب, أفكار انتحارية, ذهان	يوجد تقارير متفرقة عن التفاعلات الدوائية النفسية ولكن هناك علاقة سببية بين العلاج بالايزوتريتينوين والاكتئاب والقلق، تغيرات المزاج، أو التفكير في الانتحار / لم يتم تأكيد الانتحار. بالإضافة لذلك، مراجعة منهجية حديثة وجدت أن علاج حب الشباب يحسن أعراض الاكتئاب.[13] ردود الفعل النادرة والمميزة لا يمكن أن يتم استبعادها؛ إذا حدثت ينبغي وقف الدواء. الخطر ليس أعلى في أولئك الذين لديهم محاولات انتحار سابقة والتي ليست بسبب الجرعة أو مدة العلاج.

التشخيص التفريقي للآثار الجانبية النفسية

هناك مجموعة واسعة من العوامل المربكة التي تؤدي إلى تعقيد تشخيص (وربما أيضًا معرفة التشخيص).
الآثار الجانبية النفسية. على سبيل المثال، المرض الجسدي، الأدوية المشتركة الموصوفة، والأدوية غير الموصوفة، والأمراض العقلية الموجودة مسبقًا قد تؤثر جميعها على العرض/الشكاية السريرية والنتيجة.
العوامل التي تحدد احتمالية وجود علاقة سببية بين الأدوية والآثار الجانبية النفسية موضحة في المربع 14.1.
لمزيد من دعم اتخاذ القرارات السريرية، يمكن استخدام مقياس Naranjo لتقييم الاحتمالية
من أي تفاعل جانبي يتعلق بالأدوية (الجدول 14.5).
على الرغم من توقف الأدوية غير المؤثرة عقلياً المتهمة، ولكنها تستطب في بعض الحالات؛ تتطلب مثل هذه القرارات اعتبارات فردية خارجة عن نطاق هذا الكتاب.

الجدول 14.5 معايير مقياس Naranjo لاحتمالية التفاعلات الدوائية النفسية الجانبية

الأسئلة	نعم	لا	غير معروف
1. هل هناك تقارير سابقة قاطعة عن رد الفعل هذا؟	+1	0	0
2. هل ظهرت التفاعلات الجانبية النفسية بعد إعطاء الدواء المشتبه به؟	+2	−1	0
3. هل تحسنت التفاعلات الجانبية النفسية للدواء عند توقف الدواء؟	+1	0	0
4. هل ظهرت التفاعلات الجانبية النفسية مع إعادة الإعطاء؟	+2	−1	0
5. هل هناك أسباب بديلة للتفاعلات الجانبية النفسية؟	−1	+2	0
6. هل ظهر التفاعل عند إعطاء الدواء الوهمي؟	−1	+1	0
7. هل تم كشف الدواء في الدم بمستويات سامة؟	+1	0	0
8. هل كان التفاعل للدواء أكثر خطورة عند زيادة الجرعة، أو أقل خطورة عندما تم تخفيض الجرعة؟	+1	0	0
9. هل كان لدى المريض تفاعل مشابه لنفس الدواء أو لأدوية مشابهة للدواء في أي إعطاء سابق؟	+1	0	0
10. هل تم تأكيد التفاعل الجانبي بأي دليل موضوعي؟	+1	0	0
درجة الاحتمالية: ≥9 مؤكدة؛ 5–8 محتمل؛ 1–4 ممكن؛ ≤0 مشكوك فيه			

المربع 14.1 العوامل التي تحدد احتمالية وجود علاقة سببية بين الأدوية و الآثار الجانبية النفسية[4،15]

- العلاقة الزمنية المؤقتة بين التعرض للأدوية والآثار الجانبية النفسية.
- دليل على الآثار الجانبية النفسية محددة التي تحدث مع الدواء المشتبه فيه
- الآلية الدوائية المنطقية للتأثير الجانبي النفسي (مثل منبهات الدوبامين والذهان).
- وجود تفسيرات بديلة للأعراض (مثل المرض العقلي الموجود مسبقًا، أمراض نفسية جديدة، أدوية أخرى)
- استجابة الأعراض لانسحاب الدواء
- تأثير إعادة الإعطاء بنفس الدواء

ALGRAWANY

المراجع

1. Rudorfer MV, et al. Assessing Psychiatric Adverse Effects during Clinical Drug Development. Pharmaceut Med 2012; 26:363–394.
2. Smith DA. Psychiatric side effects of non-psychiatric drugs. S DJ Med 1991; 44:291–292.
3. Holvey C, et al. Psychiatric side effects of non-psychiatric drugs. Br J Hosp Med (Lond) 2010; 71:432–436.
4. Gupta A, et al. Adverse psychiatric effects of non-psychotropic medications. BJ Psych Advances 2016; 22:325–334.
5. Huffman JC, et al. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. Dialogues Clin Neurosci 2007; 9:29–45.
6. Munjampalli SK, et al. Medicinal-Induced Behavior Disorders. Neurol Clin 2016; 34:133–169.
7. Parker C. Psychiatric effects of drugs for other disorders. Medicine 2016; 44:768–774.
8. Maremmani AG, et al. Substance abuse and psychosis. The Strange Case of Opioids. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18:287–302.
9. Ott BR, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med 2015; 30:348–358.
10. Swiger KJ, et al. Statins, mood, sleep, and physical function: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70:1413–1422.
11. Tuccori M, et al. Neuropsychiatric adverse events associated with statins: epidemiology, pathophysiology, prevention and management. CNS Drugs 2014; 28:249–272.
12. Liu M, et al. Neurological and Neuropsychiatric Adverse Effects of Dermatologic Medications. CNS Drugs 2016; 30:1149–1168.
13. Huang YC, et al. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2017; 76:1068-1076.e1069.
14. Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30:239–245.
15. World Health Organisation and Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2004; http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf

للإطلاع أكثر

Bangert MK, et al. Neurological and psychiatric adverse effects of antimicrobials. CNS Drugs 2019; 33:727–753.

وصف الأدوية خارج الاستطبابات المرخصة ("off-label" وصف أو استخدام غير مرخّص للأدوية المرخّصة)

يتم منح ترخيص المنتج عندما تقبل السلطات التنظيمية بأن الدواء المعني أثبت فعاليته في علاج اضطراب محدد، بالإضافة إلى ملف تعريف مقبول للآثار الجانبية نسبة إلى شدة الاضطراب الذي يتم علاجه وغيره من العلاجات المتاحة. الاستطبابات المرخصة محضَّرة بشكل خاص، ومبينة في ملخص خصائص المنتج، وقد تكون مختلفة بالنسبة للتركيب التجاري والتركيب العام لنفس الدواء.[1] في الولايات المتحدة، يوجد قانون لوضع العلامات على المنتجات مشابه لترخيص الاتحاد الأوروبي.

إن قرار الشركة المصنعة بالسعي للحصول على ترخيص للمنتج لاستطباب معين هو تجاري أساساً؛ تتم مقارنة المبيعات المحتملة مقابل تكلفة إجراء التجارب السريرية اللازمة. ويترتب على ذلك أن الأدوية قد تكون فعالة خارج نطاق استطباباتها المرخصة لحالات المرض المختلفة، والفئات العمرية، وجرعات ومدة العلاج. بغياب ترخيص منتج رسمي أو العلامات الرسمية ببساطة يعني غياب التجارب السريرية الداعمة لفعالية الدواء في هذه المناطق. في حالات أخرى (مثل سيرترالين أو كيتيابين في اضطراب القلق العام) هناك أدلة كافية ولكن لم تطلب الشركة المصنعة الحصول على ترخيص. لكن الأهم من ذلك هو أنه من الممكن أيضًا أن تكون التجارب قد أجريت ولكن أعطت نتائج سلبية أو ملتبسة. غالبًا ما يفترض الأطباء أن الأدوية ذات التأثير المماثل ستكون فعّالة بالمثل بالنسبة لاستطباب معين، وقد يكون هذا في كثير من الحالات صحيح. على سبيل المثال، مدى فعالية أريبيبرازول وأولانزابين وكيتيابين وريسبيريدون في تقليل الأعراض السلوكية والنفسية BPSD لدى الأشخاص المصابين بالخرف

بشكل مشابه،[2] ومع ذلك، في الاتحاد الأوروبي، تم ترخيص الريسبيريدون فقط لهذا الاستطباب.

إن وصف الدواء ضمن ترخيصه أو تصنيفه لا يضمن أنَّ المريض لن يتعرض للأذى. وبالمثل، فإن الوصف خارج الترخيص لا يعني أن نسبة الخطر إلى الفائدة ستكون عالية تلقائيًا. في مثال BPSD المذكور أعلاه، من الواضح أن الريسبيري لا يمكن تحمله أفضل من مضادات الذهان الأخرى.2

الوصف خارج الترخيص، الذي يطلق عليه عادة "off–label"، يضع مسؤوليات إضافية على واصف الدواء، الذين ومن المتوقع أن يكونوا قادرين على إثبات أنهم تصرفوا وفقًا لهيئة محترمة الرأي الطبي (اختبار بولام)[3]

وأن عملهم يتحمل التفسير المنطقي (اختبار بوليثو).[4] وقد تم استبدالهما فعلياً، أو على الأقل تم توضيحهما من خلال قرار قضية الاستئناف الصادر عن مجلس الصحة في مونتغمري ضد لاناركشاير[5] التي أعلنت:

"يحق للشخص البالغ ذو العقل السليم أن يقرر أيًا من الخيارات المتاحة، إن وجدت أشكال العلاج التي سيخضع لها المريض، ويجب الحصول على موافقة المريض قبل العلاج حيث يتم التدخل في سلامة المريض الجسدية. ولذلك فإن الطبيب تحت واجب اتخاذ العناية المعقولة للتأكد من أن المريض على علم بأي مخاطر مادية تنطوي عليها في أي علاج موصى به، وفي أي علاجات بديلة أو مختلفة منطقية. اختبار الأهمية النسبية هو امكانية – وفي ظروف الحالة المعينة– أن يهتم الشخص العاقل في موقف المريض بالمخاطر، أو ما إذا كان الطبيب على علم، أو ينبغي له، على نحو معقول أن يكون على علم بأن المريض المعني من المحتمل أن تهمّه (تؤثر عليه) هذه المخاطر".

وبالتالي، في المملكة المتحدة على الأقل، يقع على عاتق واصف الدواء واجب توعية المريض بأي مخاطر مادية مرتبطة بوصف أي دواء وتوضيح البديل منه.

ALGRAWANY

يسمح المجلس الطبي العام للأطباء بوصف أدوية خارج نطاق التسمية ولكن فقط عندما يكون الواصف مقتنعًا بوجود أدلة أو خبرة كافية لدعم الفعالية والسلامة.

في الولايات المتحدة الأمريكية، من القانوني الوصف خارج التسمية "ضمن علاقة مشروعة بين ممارس الرعاية الصحية والمريض.[7]

يُعدُّ تسويق الاستخدام خارج التسمية محظوراً، ولكن قد يتم تقديم المعلومات بعد طلب غير مرغوب فيه.[8]

تم تقدير أن الوصفات الطبية خارج التسمية تمثل 13% من جميع الوصفات الطبية لحالات الصحة العقلية في الولايات المتحدة الأمريكية.[9]

لقد تم اقتراح أن الوصفات الطبية خارج التسمية في الطب النفسي أقل احتمالية أن تكون مدعومة بقاعدة ذات دليل قوي من الوصفات الطبية خارج التسمية في مجالات الطب الأخرى.

في الطب النفسي، غالبًا ما تؤثر الدراسات الصغيرة (ضعيفة) (مع مجالات ثقة واسعة) على الممارسة، خاصة فيما يتعلق بالأمراض المقاومة للعلاج (يمكن العثور على العديد من الأمثلة في هذا المنشور). عندما يتم الجمع بين هذه الدراسات الصغيرة على شكل تحليل تلوي، غالبًا ما يتم العثور على عدم تجانس كبير مما يشير إلى انحياز في النشر (أي عدم نشر بعض الدراسات السلبية). ولذلك قد يتم دمج العلاجات في "العادات والممارسات الروتينية في حالة عدم وجود أي من الأدلة الداعمة للفعالية و/أو التحمل، وقد يستمر استخدام هذه العلاجات في بعض الأحيان على الرغم من النتائج التي توصلت إليها الدراسات والتحليلات التلوية اللاحقة، الكبيرة، الحاسمة والسلبية. يعد استخدام أحماض أوميغا 3 الدهنية في مرض انفصام الشخصية مثالًا جيدًا على ذلك. من الأمثلة على انتشار واسع النطاق لوصف المؤثرات العقلية خارج التسمية off–label في الحالات الصحية غير العقلية هو دواء أميتريبتيلين – 93% من وصفات الرعاية الأولية في المملكة المتحدة هي خارج التسمية.[11]

مجموعة الاهتمامات الخاصة بعلم الأدوية النفسية في الكلية الملَكية للأطباء النفسيين

نشر بيانًا إجماعيًا حول استخدام الأدوية المرخصة للاستخدامات غير المرخصة[12]

الذي تم تحديثه في عام 2017[13] لاحظوا أن الاستخدام غير المرخص شائع لدى البالغين بشكل عام

الطب النفسي مع دراسات مقطعية تبين أن ما يصل إلى 50٪ من المرضى يوصف لهم دواء واحد على الأقل خارج شروط ترخيصه. كما لاحظوا أن انتشار هذا النوع من الوصفات الطبية من المرجح أن يكون أعلى لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا أو أكثر من 65 عامًا، عند الأشخاص الذين يعانون من عجز في التعلم، عند النساء الحوامل أو المرضعات

في هؤلاء المرضى الذين يتم الاعتناء بهم في مراكز الطب النفسي الشرعي. وفيما يلي ملخص للتوصيات الرئيسية الواردة في بيان الإجماع:

قبل وصف "خارج التسمية:"

- استبعد البدائل المرخصة (على سبيل المثال، التي أثبتت عدم فعاليتها أو عدم تحملها بشكل جيد).
- التأكد من الإلمام بجميع الأدلة للاستخدام غير المرخص المطلوب. إذا لم تكن متأكدا، اطلب المشورة من طبيب آخر (وربما صيدلي متخصص).
- دراسة وتوثيق المخاطر والفوائد المحتملة للعلاج المقترح. شارك تقييم المخاطر هذا مع المريض ومقدمي الرعاية إن أمكن. وثّق المناقشة وموافقة أو عدم قدرة المريض على الموافقة.
- إذا كانت مسؤولية الوصف سيتم تقاسمها مع الرعاية الأولية، فتأكد من أنّ تقييم المخاطر ومشكلات موافقة المريض تمت مُشاركتها مع الطبيب العام.
- مراقبة الفعالية والآثار الجانبية؛ ابدأ بجرعة منخفضة وقم بزيادة الجرعة ببطء.
- فكر في نشر الحالة لإضافتها إلى وسط المعرفة.
- سحب أي علاج غير فعال أو عندما تفوق المخاطر الناشئة الفوائد.
- كلما كان الاستخدام غير المرخص تجريبيًا، كلما زادت أهمية الالتزام بالدليل أعلاه.

أمثلة على الاستخدام المقبول للأدوية خارج تراخيص/تسميات منتجاتها

يقدم الجدول 14.6 أمثلة على الاستخدامات الشائعة غير المرخصة للأدوية في ممارسة الطب النفسي.

جميع هذه الأمثلة ستفي بمعايير بولام وبوليثو من حيث المبدأ. من المستحيل إعداد قائمة شاملة للاستخدامات غير المرخصة حيث أنَّ: قاعدة الأدلة تتغير باستمرار ولأن خبرة وتجربة الواصفين مختلفة. يمكن تبرير إستراتيجية معينة في أيدي متخصص في علم الأدوية النفسية بناءً على مركز إحالة ثالثي ولكن سيكون تبريره أكثر صعوبة إذا بدأه شخص مع اهتمام خاص بالعلاج النفسي الذي نادرًا ما يصفه.

الجدول 14.6 أمثلة على الاستخدامات الشائعة غير المرخصة للأدوية في ممارسة الطب النفسي

الدواء	الاستخدام غير المرخص	معلومات إضافية
مضادات الذهان من الجيل الثاني	مرض ذهاني غير الفُصام	تختلف الاستطبابات المرخصة بشكل ملحوظ، وفي معظم الحالات من غير المرجح أن تعكس الاختلافات الحقيقية في الفعالية بين الأدوية.
Clozapine	اضطراب ثنائي القطب	أدلة جوهرية لدعم الفعالية عندما فشلت العلاجات التقليدية في السيطرة على الأعراض.
Cyproheptadine	تعذر الجلوس	بعض الأدلة تدعم الفعالية في هذا الاضطراب وصعوبة علاج الآثار الجانبية لمضادات الذهان.
Fluoxetine/Sertraline	اضطراب القلق العام	أدلة داعمة كبيرة
Ketamine (racemate)	الاكتئاب المعند على العلاج	أدلة جوهرية مع كل من racemate و الأيزومر S
Melatonin (circadin)	الأرق عند الأطفال	يغطي الترخيص البالغين > 55 عامًا فقط. ربما يكون أفضل من تركيبات الميلاتونين غير المرخصة
Methylphenidate	اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه لدى الأطفال دون 6 سنوات ممارسة سريرية مؤكدة.	سلوك إيذاء النفس في الأشخاص الذين يعانون من عجز التعلم قاعدة الأدلة محدودة مقبولة في أيدي المتخصصين.
Naltrexone	سلوك إيذاء النفس في الأشخاص الذين يعانون من عجز التعلم	قاعدة الأدلة محدودة مقبولة في أيدي المتخصصين.
Sodium valproate	العلاج والوقاية من اضطراب ثنائي القطب.	الممارسة السريرية مؤكدة. أدلة من مستحضرات الفالبروات الأخرى

لاحظ أن بعض الأدوية ليس لديها ترخيص من المملكة المتحدة لأي استطباب. مثالان شائعان من الأمثلة الموصوفة في ممارسة الطب النفسي تركيبات الإطلاق الفوري للميلاتونين (المستخدم لعلاج الأرق لدى الأطفال والمراهقين) والبيرنزبين (المستخدم لعلاج الإلعاب الناجم عن كلوزابين). الوعي بقاعدة الأدلة وتوثيق الفوائد المحتملة والآثار الجانبية وموافقة المريض ذات أهمية خاصة هنا.

المراجع

1. Datapharm Communications Ltd. Summary of product characteristics. Electronic Medicines Compendium 2020; http://www.medicines.org.uk/emc.
2. Maher AR, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 306:1359–1369.
3. Bolam v Friern Barnet Hospital Management Committee. The Weekly Law Reports 1957; 1:582.

ALGRAWANY

4. Bolitho v City and Hackney Health Authority. The Weekly Law Reports 1997; 3:1151.

5. British and Irish Legal Information Institute. Montgomery (Appellant) v Lanarkshire Health Board (Respondent) (Scotland) 2015; http://www.bailii.org/uk/cases/UKSC/2015/11.html.
6. General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices 2013; https://www.gmc-uk.org/guidance/ethical_guidance/14316.asp.
7. Buckman Co. v. Plaintiffs' Legal Comm. 531 U.S. 341 2001; https://www.law.cornell.edu/supct/html/98-1768.ZO.html.
8. FindLaw. Off-label use promotion is protected free speech 2012; https://blogs.findlaw.com/second_circuit/2012/12/off-label-use-promotionis-protected-free-speech.html.
9. Vijay A, et al. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. PLoS One 2018; 13:e0198363.
10. Epstein RS, et al. The many sides of off-label prescribing. ClinPharmacolTher 2012; 91:755–758.
11. Wong J, et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. BMJ 2017; 356:j603.
12. Royal College of Psychiatrists. College Report 142. Use of licensed medicines for unlicensed applications in psychiatric practice 2007; http://www.rcpsych.ac.uk/publications/collegereports/cr/cr142.aspx.
13. Royal College of Psychiatrists Psychopharmacology Committee. Use of licensed medicines for unlicensed applications in psychiatric practice. 2nd edition. College Report CR210 2017; http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR210.pdf

للإطلاع أكثر

Frank B, et al. Psychotropic medications and informed consent: a review. Ann Clin Psychiatry 2008; 20:87–95. General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices. 2013. http://www.gmc-uk.org/guidance/ethical_guidance/14316.asp. Sharma, et al. BAP position statement: off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents. J Psychopharmacol 2016; 30:416–421.

قانون الصحة العقلية في إنجلترا وويلز

قانون الصحة العقلية لعام 1983 (MHA) بصيغته المعدلة بموجب قانون الصحة العقلية لعام 2007 هو التشريع داخل إنجلترا وويلز، والذي يوفر إطارًا لاحتجاز وعلاج الأشخاص الذين يعانون من اضطراب عقلي في المستشفى. كما يسمح بالإشراف على الأشخاص في المجتمع.

توفر الإرشادات هنا ملخصًا سريعًا للأقسام التي من المحتمل أن تصادف الواصفون في عملهم اليومي. وهي ليست قائمة شاملة. يحتوي القانون على كود قانوني للممارسة للأطباء وينص الفصل 25 من الكود على إرشادات مفصلة حول قواعد العلاج من القانون.1

يمكن الوصول إلى قانون الصحة العقلية MHA على www.legislation.gov.uk.

أقسام الاعتقال المدني والطب الشرعي

المادة 2	القبول للتقييم الذي يستمر لمدة تصل إلى 28 يوما
المادة 3	القبول للعلاج الذي قد يستمر لمدة تصل إلى 6 أشهر وقابل للتجديد
المادة 36	وإحالته إلى المستشفى لتلقي العلاج
المادة 37	أمر المستشفى الصادر عن المحاكم (يعمل مثل S3)
النظرية 37	تعامل كما لو كنت خاضعًا لـ S37. يستخدم هذا المصطلح بشكل غير رسمي في ظل عدد من الظروف المختلفة. أحد الأمثلة على ذلك هو حالة مريض تم احتجازه مسبقًا بموجب S47/49 وانتهاء صلاحية أمر التقييد الخاص به
المادة 38	أمر المستشفى المؤقت
المادة 41	أمر التقييد: أمر صادر عن المحكمة العليا بتقييد الإخراج. يرافق S37 وهو مكتوب بالشكل S37/41
المادة 47	نقل إلى مستشفى السجناء
المادة 49	أمر تقييد يصاحب عادةً S47 (مكتوب باسم S47/49)
المادة 48	ينطبق على السجناء غير المحكوم عليهم الذين يحتاجون إلى علاج عاجل ويرافقه S49 (مكتوب بـ S48/49)
المادة 58	يتطلب العلاج موافقة أو رأيًا ثانيًا، يرجى ملاحظة أنه بموجب القانون فإن الطبيب المسؤول هو الذي يشغّل العملية S58

ومن المهم أن نلاحظ أن صلاحية العلاج بموجب المادة 58 هي فقط لعلاج اضطراب عقلي. يخضع العلاج الجسدي (بشكل عام) للقواعد الطبيعية للموافقة، أو، إذا كان الشخص يفتقر إلى القدرة، سلطة قانون القدرة العقلية؛

عادة ما يكون RC هو استشاري المريض.

خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الاحتجاز، يجوز للطبيب المسؤول إعطاء الأدوية (مع أو بدون موافقة) لشخص تحت أحد أقسام الاحتجاز المذكورة أعلاه لتلقي العلاج من اضطرابهم العقلي. وبعد ذلك يجب الحصول على موافقة المريض أو الرأي الثاني.

يبدأ العد التنازلي لثلاثة أشهر عندما يبدأ إعطاء دواء الاضطراب العقلي أثناء احتجاز المريض.

انتبه إلى أن هذا يشمل مريضًا محتجزًا

تحت S2 الذي يتم بعد ذلك تغييره واحتجازه –دون استراحة– بموجب S3.

لأسباب تتعلق بالممارسة، عادة ما يتم حساب قاعدة الثلاثة أشهر من تاريخ الاعتقال الأول.

ALGRAWANY

إذا وافق المريض على العلاج، يقوم RC بملء نموذجT2.

إذا لم يعط المريض الموافقة أو لم يكن له أهلية الموافقة ثانية يتم استدعاء الطبيب الرأي الثاني المعيّن(SOAD) .

يقوم SOAD بعد ذلك بإكمال نموذجT3.

يجب الاحتفاظ بنسخة من النموذجين T2 و T3مع جدول الأدوية الخاص بالمريض الموصى بها في الفقرة 25.75 من قواعد الممارسة.[1]

استكمال النماذج T2 و T3

ويجب ذكر ما يلي في النماذج:

- اسم الدواء أو فئة الدواء
- إذا تم ذكر فئة الدواء، عدد الأدوية المسموح بها في أي وقت
- مسار الإعطاء
- الجرعة القصوى بالرجوع إلى إرشاداتBNF

على سبيل المثال، مضادات الذهان، الجيل الثاني × 1 (عن طريق الفم) ضمن حدود الجرعة القصوى لـBNF .

بالنسبة للمريض الذي لديه القدرة والموافقة على العلاج ولا يرغب إلا في تناول دواءً معينًا، فمن المناسب أن يكتب المنسق اسم الدواء بدلا من اسم فئة الدواء علىT2.
على سبيل المثال، أقراص الأولانزابين (*olanzapine*)فقط (عن طريق الفم) ضمن حدود الجرعة القصوى ل BNF.

يمكن كتابة المؤثرات العقلية غير الموجودة في BNF على T2 أو T3 مع الإشارة إليها.

على سبيل المثال، أقراص ميلبيرون (*melperone*) (عن طريق الفم) بحد أقصى 25 ملغ يومياً لعلاج الفصام.

يجب تضمين المواد غير النفسية المستخدمة لعلاج الاضطراب العقلي في القائمة T2 وT3، على سبيل المثال أحماض أوميغا 3 الدهنية (زيوت السمك) في مرض انفصام الشخصية. مضادات المسكارين يستخدم لعلاج فرط الإلعاب وينبغي ان تدرج الآثار الضارة خارج الهرمية لمضادات الذهان.

الترتيب والتحضير لزياراتSOAD

تنص المدونة في الفقرة 25.51 على ما يلي: يجب على الأطباء النظر في طلب المراجعة بواسطة أ صيدلي متخصص في الصحة العقلية قبل الحصول على شهادةSOAD ، خاصة إذا النظام الدوائي للمريض معقد أو غير عادي.

المستشارين القانونيين

يجب على SOADs التشاور مع شخصين قبل إصدار T3
يجب أن تكون احدهما ممرضة. ويجب ألا يكون الآخر ممرضًا أو طبيبًا. يجب أن يكون كلاهما مشاركاً في علاج المريض . ويُعرف هذان الشخصان باسم المستشارين القانونيين. يمكن لصيادلة الصحة العقلية أداء هذا الدور عندما يشاركون في أي مراجعة حديثة ل دواء المريض.

تنص قواعد الممارسة 25.56 على ما يلي:

قد يتوقع المستشارون القانونيون إجراء مناقشة خاصة مع SOAD وإلى أن تؤخذ بعين الاعتبار. المسائل التي قد يتم سؤال الاستشاريين عنها تشمل، على سبيل المثال لا الحصر:

- العلاج المقترح وقدرة المريض على الموافقة عليه؛
- فهمهم لآراء ورغبات المريض في الماضي والحاضر.
- خيارات العلاج الأخرى وطريقة التوصل إلى قرار العلاج؛
- التقدم الذي يحرزه المريض وآراء القائمين على رعايته؛ و
- حيثما كان ذلك مناسبًا، الآثار المترتبة على فرض العلاج على المريض الذي لا يرغب به وأسباب رفض المريض للعلاج.

ما هي الموافقة؟

يحدد قانون 24.34 الموافقة على النحو التالي:

... الإذن الطوعي والمستمر للمريض بأن يُعطى علاجاً معيناً، على أساس المعرفة الكافية للغرض وطبيعة والآثار المحتملة و مخاطر هذا العلاج، بما في ذلك احتمالية نجاحه وأي بدائل له. الإذن الممنوح تحت أي ضغط غير عادل أو غير مبرر لا يعتبر موافقة.

لكي يوافق المريض رسميًا، يجب أن يكون لديه "القدرة" على اتخاذ القرار.

ما هي القدرة؟

ينص قانون القدرات العقلية لعام 2005 على:

- يجب افتراض أن الأشخاص يتمتعون بالقدرة ما لم يثبت افتقارهم إليها؛
- لا يجوز معاملة الأشخاص على أنهم غير قادرين على اتخاذ القرار ما لم يتم اتخاذ كافة الخطوات العملية لمساعدتهم على القيام بذلك ومن ثم لم تجد هذه الخطوات معهم؛ و
- لا ينبغي معاملة الأشخاص على أنهم غير قادرين على اتخاذ القرار لمجرد أنهم اتخذو قرار غير حكيم

يعتبر المريض ناقص القدرة إذا لم يتمكن من:

- فهم المعلومات ذات الصلة حول القرار الذي سيتم اتخاذه

أو

- الاحتفاظ بتلك المعلومات في أذهانهم

أو

- استخدم تلك المعلومات أو وزنها كجزء من عملية صنع القرار

أو

- إيصال قرارهم (بالتحدث أو استخدام لغة الإشارة أو أي وسيلة أخرى).

ALGRAWANY

يحتاج المريض إلى الفشل في نقطة واحدة فقط من النقاط الأربع المذكورة أعلاه حتى يتم اعتباره غير ناجح لديه القدرة. قد تتغير القدرات بمرور الوقت، لذا فإن إعادة التقييم أمر مهم. شخص قد يفتقر إلى القدرة على اتخاذ قرار واحد ولكن ليس على قرار آخر.

المادة 62 العلاج العاجل

إذا كانت هناك حاجة بعد ثلاثة أشهر إلى تناول الدواء بشكل عاجل لعلاج الاضطراب العقلي للمريض ولا يشملها T2 أو T3، ويمكن تطبيق S62.
ينص قانون الممارسة 25.38

ينطبق هذا فقط إذا كان العلاج المعني ضروريًا على الفور من أجل:

- إنقاذ حياة المريض.
- منع التدهور الخطير في حالة المريض، والعلاج يفعل ذلك دون أن يكون لها عواقب جسدية أو نفسية غير مرغوبة لا يمكن معاكستها؛
- تخفيف المعاناة الخطيرة التي يعاني منها المريض، وألا يكون للعلاج عواقب جسدية أو نفسية سلبية لا يمكن التراجع عنها و لا ينطوي على مخاطر جسدية كبيرة؛ أو
- منع المرضى من التصرف بعنف أو أن يشكلوا خطرًا على أنفسهم أو على الآخرين، و تمثل المعالجة الحد الأدنى من التدخل اللازم لهذا الغرض، ليس له عواقب جسدية أو نفسية غير مرغوبة لا يمكن عكسه ولا ينطوي على مخاطر جسدية كبيرة.

يجب على كل صندوق أن يصمم نموذجًا للطبيب المسؤول عن العلاج (عادةً ما يكون استشاري) لتوضيح ماهية العلاج ولماذا هو ضروري على الفور وما هو طول فترة العلاج.

المادة 132 واجب مديري المستشفيات إعطاء المعلومات للمرضى المحتجزين

فيما يتعلق بـ S132 والموافقة على العلاج، فإن مدونة قواعد الممارسة 4.20 تنص على:

يجب إخبار المرضى بما ينص عليه القانون بشأن علاج اضطرابهم العقلي. وخاصة يجب أن يقال لهم في:
- الظروف (إن وجدت) التي يمكن علاجهم فيها دون موافقتهم – والظروف التي يحق لهم فيها رفض العلاج؛
- دور الأطباء الرأي الثاني المعينين (SOADs) والظروف المحيطة والتي قد يكونون متورطين فيها؛ و
- (عند الحاجة) القواعد المتعلقة بالعلاج بالصدمات الكهربائية (ECT) والأدوية المعطاة كجزء من العلاج بالصدمات الكهربائية.

العلاج بالصدمات الكهربائية (ECT).

يتعامل القسم أ 58 مع العلاج بالصدمات الكهربائية. العلاج بالصدمات الكهربائية مسموح به في النماذج:

T4	بالنسبة للبالغين الذين تبلغ أعمارهم 18 عامًا أو أكثر، قد تتم كتابته بواسطة RC أوSOAD
T5	بالنسبة للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا، يجب كتابتهم بواسطة SOAD فقط
T6	للمرضى الذين يعانون من نقص القدرة. ليتم كتابتها بواسطة SOAD فقط

جميع المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا والذين سيخضعون للعلاج بالصدمات الكهربائية، سواء كانوا محتجزين أم لا بموجب قانون MHA، يجب أن يحصلوا على العلاج المصرح به في T5 أو T6. يجب ألا يتلقى المرضى الذين لديهم القدرة على الموافقة العلاج بالصدمات الكهربائية ما لم يحصلوا على موافقة (ومع ذلك، يمكن تجاوز ذلك في حالات الطوارئ بموجب المادة 62 من القانون). لا توجد هناك قاعدة لمدة ثلاثة أشهر فيما يتعلق بالعلاج بالصدمات الكهربائية، وهذا ينطبق أيضًا على الأدوية المقدمة كجزء من العلاج بالصدمات الكهربائية. ومن ثم يجب أن يكون نموذج العلاج بالصدمات الكهربائية موجودًا دائمًا بغض النظر عن التاريخ الأول من الاحتجاز. يجب أن تشير النماذج إلى الحد الأقصى لعدد العلاجات التي يمكن للمريض الحصول عليها (قواعد الممارسة الفقرة 25.23).

مرضى المجتمع

يجب أن يحصل المرضى الحاصلون على أمر العلاج المجتمعي (CTO) على تصريح بالعلاج بأحد الأشكال التالية:

CTO11	كتبه SOAD، بعد شهر واحد من CTO، عندما يفتقر المريض إلى القدرة
CTO12	يكتبه RC عندما يكون لدى المريض القدرة ويوافق على العلاج، بعد شهر واحد على CTO

لا توجد سلطة قانونية لإعطاء المرضى الدواء في المجتمع إذا رفضوا ذلك.

Reference

1. Department of Health. Code of practice: mental Health Act 1983. Updated 31 October 2017. https://www.gov.uk/government/publications/code-of-practice-mental-health-act-1983#history.

ALGRAWANY

مكان إعطاء الحقن العضلي

يعطي الجدول 14.7 مواقع إعطاء الحقن المشار إليها رسميًا في المنتج الفردي حسب ترخيص الاتحاد الأوروبي. قد تكون طرق ومواقع أخرى ممكنة، ولكن التحليل للحركية الدوائية للحقن عبر تلك المواقع غير متوفرة بشكل عام.

الجدول 14.7 موقع إعطاء الحقن العضلي

اسم عام مضاد للذهان وصياغة	موقع (مواقع) إعطاء الحقن
مستودعات مضادات الذهان النموذجية (FGA).	
ديكانوات برومبيريدول(**Bromperidol decanoate**) (متوفر في بلجيكا وألمانيا وإيطاليا و هولندا[1]) (في زيت السمسم)	الحقن العضلي العميق في العضلة الألوية. SPC في بعض البلدان توصي بالتناوب بين الحقن في اليسار والجانب الأيمن لمنع الألم في موقع الحقن[2]
كلوبنتيكسول ديكانوات (**Clopentixol decanoate**) (في زيت نباتي رقيق Viscoleo®)	الحقن العضلي العميق في **المنطقة الألوية**.[4,3]
فلوبنتكسول ديكانوات (**Flupentixol decanoate**) (في زيت نباتي رقيق مشتق من جوز الهند)	الحقن العضلي العميق في **الأرداف الخارجية العلوية**(الظهرانية الألوية) أو **الفخذ الجانبي** (العضلة المتسعة الوحشية).[5]
ديكانوات الفلوفينازين (**Fluphenazine decanoate**) (في زيت السمسم)	الحقن العضلي العميق في **المنطقة الألوية**.[5] ويمكن أيضا أن تحقن على **عضلات السطح الجانبي للفخذ** ولكن هذا استخدام **غير مرخص**. الحقن في العضلة الدالية لا ينصح به من قبل الشركة المصنعة.[6]
فلوسبيريلين (**Fluspirilene**) (متوفر في بعض دول الاتحاد الأوروبي، كندا، الأرجنتين وإسرائيل[7]) (في الزيت النباتي[8])	الحقن العضلي العميق في **العضلة الألوية** (داخل الألوية). بسبب شكله البلوري الدقيق، يحدث تهيج والتهاب قد تحدث الأعراض في موقع الحقن. المصنع توصي بالتناوب بين العضلة الألوية اليسرى واليمنى.[2،9]
ديكانوات هالوبيريدول (**Haloperidol decanoate**) (في زيت السمسم)	الحقن العضلي العميق في **منطقة الألوية** باستخدام إبرة مناسبة، ويفضل أن يكون طولها من 2 إلى 2.5 بوصة، ولا يقل عن مقياس 21 .[5] ويمكن أيضا أن تحقن في **العضلة الدالية** وفقا ل الشركة المصنعة.[10] **على الرغم** من أن هذا الاستخدام **غير مرخص** فإن تجربة واحدة تقترح أنه آمن وفعال.[11]
بيرفينازين ديكانوات (**Perphenazine decanoate**) (في الاستخدام السريري في بلدان الشمال الأوروبي، بلجيكا والبرتغال وهولندا12) (في زيت السمسم)	الحقن العضلي العميق.[12،13] لا توجد معلومات أخرى متاحة.
بيرفينازين إينونثات (**Perphenazine enanthate**) (في الاستخدام السريري في بلدان الشمال الأوروبي، بلجيكا والبرتغال وهولندا12) (في زيت السمسم)	الحقن العضلي العميق في المنطقة **الألوية**.[12،14]

الجدول 14.7 (يتبع)	
اسم عام مضاد للذهان وصياغة	**موقع (مواقع) إعطاء الحقن**
بيبوتيازين بالميتات (Pipotiazine palmitate) (في زيت السمسم)	الحقن العضلي العميق في العضلات في الفخذ أو الأرداف.[15]
زوكلوبينثيكسول ديكانوات (Zuclopenthixol decanoate) (في زيت نباتي رقيق مشتق من جوز الهند)	الحقن العضلي العميق في **الأرداف الخارجية العلوية**(الظهرانية الألوية) أو **الفخذ الجانبي** (العضلة المتسعة الوحشية).[5]
مستودعات مضادات الذهان غير التقليدية (SGA).	
اسم عام مضاد للذهان وصياغة	**موقع (مواقع) إعطاء الحقن**
أريبيبرازول (Aripiprazole) مسحوق ومركبة لتعليق الإفراج لفترة طويلة	الحقن في **العضلات الألوية**[5] الإبرة الموصى بها للحقن بالألوية هي 38 ملم (1.5 بوصة)، إبرة أمان تحت الجلد مقاس 22؛ لمرضى السمنة (مؤشر كتلة الجسم > 28 كجم/م2)، 50 ملم (2 بوصة)، مقياس 21 وينبغي استخدام إبرة السلامة تحت الجلد. الحقن الألوية يجب أن يتم التناوب بين العضلتين الألويتين. الحقن في **العضلات الدالية**[5] الإبرة الموصى بها للحقن بالعضلة الدالية هي 25 ملم (1 بوصة)، إبرة أمان تحت الجلد مقاس 23؛ لمرضى السمنة، يجب استخدام إبرة الأمان تحت الجلد مقاس 38 مم (1.5 بوصة) وقياس 22. يجب أن يتم التناوب بالحقن بين العضلات الدالية. قوارير المسحوق والمركبة والمحقنة المعبأة مسبقًا مخصصة للاستخدام الفردي فقط.[5]
ريبيبرازول لوروكسيل (Aripiprazole lauroxil)	الحقن في العضلة **الدالية** أو **الألوية**.[16]
أولانزابين باموات مونوهيدرات (Olanzapine pamoate monohydrate) مسحوق ومركبة للإفراج لفترة طويلة تعليق	ينبغي إعطاء أولانزابين باموات مونوهيدرات فقط عن طريق الحقن **الألوي** العضلي العميق عن طريق الرعاية الصحية المتخصص المدرب على تقنية الحقن المناسبة وفي المواقع التي يمكن فيها المراقبة والوصول بعد الحقن على الرعاية الطبية المناسبة في حالة الجرعة الزائدة يكون مضمونا.[17]
بالبيريدون بالميتات (Paliperidone palmitate) تعليق طويل الأمد للحقن	يتم حقنه ببطء، في عمق العضلة **الدالية أو الظهرية الألوية** (يجب إعطاء جرعتي التحميل الأوليتين في العضلة الدالية وذلك لتحقيق التركيزات العلاجية بسرعة).[5,18] يجب أن يكون الحقن في حقنة واحدة. الجرعة ينبغي ألا تعطى في الحقن المقسمة.[18]

(يتبع)

ALGRAWANY

الجدول 14.7 (يتبع)

اسم عام مضاد للذهان وصياغة	موقع (مواقع) إعطاء الحقن
بالبيريدون بالميتات (Paliperidone palmitate) تعليق طويل الأمد للحقن كل 3 أشهر	الحقن في **العضلات الدالية**[19] الإبرة المخصصة لإعطاء TREVICTA في العضلة الدالية يتم تحديد العضلات حسب وزن المريض. • بالنسبة لأولئك الذين يبلغ وزنهم ≤90 كجم، الجدار الرقيق مقاس 1½ بوصة، مقاس 22 (0.72 مم × 38.1 ملم) يجب استخدام إبرة. • بالنسبة لأولئك الذين يقل وزنهم عن 90 كجم، فإن الجدار الرقيق مقاس 1 بوصة، وقياس 22 يجب استخدام إبرة مقاس (0.72 مم × 25.4 ملم) ينبغي أن تحقن في وسط العضلة الدالية. يجب أن يتم التناوب بالحقن بين العضلتين الداليتين. الحقن في العضلات **الألوية**[19] الإبرة المستخدمة لحقن TREVICTA في العضلة الألوية هي الجدار الرقيق الذي يبلغ طوله 1½ بوصة، وقياس الابرة 22 (0.72 مم × 38.1 ملم) بغض النظر عن وزن الجسم. ينبغي أن يكون الحقن في الربع العلوي الخارجي للعضلة الألوية. يجب أن يتم التناوب بالحقن بين العضلات الألوية.
ريسبيريدون ميكروسفيريس (Risperidone microspheres) مسحوق ومركبة للإفراج لفترات طويلة تعليق	الحقن العضلي **الدالي أو الألوي** العميق باستخدام إبرة السلامة المناسبة. للحقن في الدالية، استخدم إبرة حقن مقاس 1 بوصة بالتناوب بين الذراعين. ل للحقن في الألوية، استخدم الحقن المتناوب بإبرة 2بوصة بين الأرداف.[20]
الحقن العضلي للتهدئة السريعة	
اسم عام مضاد للذهان وصياغة	**موقع (مواقع) إعطاء الحقن**
أريبيبرازول (Aripiprazole) محلول للحقن	لتعزيز الامتصاص وتقليل التباين، قم بالحقن في **الدالية أو العميقة داخل العضلة الألوية الكبرى،** يوصى بتجنب المناطق الدهنية.[21]
هالوبيريدول (Haloperidol) محلول للحقن	إعطاء الحقن العضلية.[22] ويفضل أن يتم اختيار **العضلة الألوية** عندما يكون حجم الجرعة عالي. ويفضل استخدام **العضلة الدالية** في الجرعات المنخفضة من الحقن. ومع ذلك، لا توجد معلومات حول الحد الأقصى للجرعة لهذه مجموعات عضلية محددة. اختيار الموقع هو حسب تقدير الواصف، وفقا للشركة المصنعة.[23]
لورازيبام (Lorazepam) محلول للحقن	إعطاء الحقن العضلية. يمكن إعطاؤه في مساحة **الفخذ الألوي أو الدالي أو الأمامي** حسب الشركة المصنعة.[24] تخفيف حقنه بنسبة 1:1 بمحلول ملحي عادي أو معقم يوصى باستخدام الماء للحقن BP لتسهيل الأمر الحقن العضلي والامتصاص.[25]

الجدول 14.7 (يتبع)	
اسم عام مضاد للذهان وصياغة	**موقع (مواقع) إعطاء الحقن**
أولانزابين (Olanzapine) مسحوق لمحلول الحقن	قم بالحقن ببطء، في عمق كتلة العضلات. الموقع الدقيق للحقن لم يتم تحديده ويجب أن يكون اختيار موقع العضلات قرار سريري، وفقا للشركة المصنعة.[26] قم بإذابة محتويات القارورة باستخدام 2.1 مل من الماء المعقم الحقن لتوفير محلول يحتوي على حوالي 5 ملغم/مل من أولانزابين. يجب أن يبدو الحل الناتج واضحًا وأصفرًا. يستخدم مباشرة (خلال ساعة واحدة) بعد إعادة التركيب. تجاهل أي جزء غير المستعمل.[27]
بروميثازين هيدروكلوريد (Promethazine hydrochloride) محلول للحقن	عن طريق الحقن العضلي العميق. يمكن إعطاؤه في **الفخذ** أو **الجزء العلوي من الذراع** أو المنطقة **الألوية**. تأكد من أن كتلة العضلات كافية للحجم المحقون.[6]
الحقن العضلية الأخرى	
كلوتيابين (Clotiapine) 40 مجم/4 مل حقن (متوفر في الأرجنتين، بلجيكا، إسرائيل، إيطاليا، لوكسمبورغ، جنوب أفريقيا، إسبانيا، سويسرا وتايوان28)	عن طريق الحقن العضلي.[28] لا توجد معلومات أخرى متاحة.
حقن كلوزابين (Clozapine) في العضل 25 ملغ/مل (غير مرخصة)[29,30]	فقط للإعطاء العضلي العميق في العضلة الألوية. 25 ملغ كلوزابين عضلي = 50 ملغ عن طريق الفم. الحد الأقصى للحجم الذي يمكن حقنه في كل موقع هو 4 مل (100 ملغ). بالنسبة للجرعات التي تزيد عن 100 ملغ يوميًا، قد تكون الجرعة مقسمة وإدارتها إلى موقعين. (يجب أن تكون مواقع الحقن تم تدويرها وفقًا لممارسة IM المعتادة.)

References

1. Purgato M et al. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11:Cd001719.
2. Eumedica. Medical information department - written communication, 2020.
3. Aaes-Jorgensen T et al. Serum concentrations of the isomers of clopenthixol and a metabolite in patients given cis(Z)-clopenthixol decanoate in viscoleo. Psychopharmacology (Berl) 1983; 81:68-72.
4. Chakravarti SK et al. Zuclopenthixol acetate (5% in 'Viscoleo'): single-dose treatment for acutely disturbed psychotic patients. Curr Med Res
Opin 1990; 12:58-65.
5. Janssen UK. Guidance on the administration to adults of oil-based depot and other long-acting intramuscular antipsychotic injections. 2016. http://www2.hull.ac.uk/fhsc/pdf/SOP%20IM%20Injection%205th%20Edition%20SOP%20FINAL.pdf.
6. Sanofi. Medical information department - verbal and written communication, 2017.
7. Abhijnhan A et al. Depot fluspirilene for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2007:Cd001718.
8. Spanarello S et al. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. Curr Clin Pharmacol 2014; 9:310-317.
9. iMedikament.de. IMAP. 2015. https://imedikament.de/imap.
10. Janssen. Medical information department - verbal and written communication, 2017.
11. McEvoy JP et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311:1978-1987.
12. Quraishi S et al. Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2000:Cd001717.
13. Laakeinfo.fi. Peratsin Dekanoaatii injektioneste, liuos 108mg/ml. 2019. https://laakeinfo.fi/Medicine.aspx?m=2333.
14. Starmark JE et al. Abscesses following prolonged intramuscular administration of perphenazine enantate. Acta Psychiatr Scand 1980; 62:154 – 157.

15. South London and Maudsley NHS Foundation Trust. Pipotiazine palmitate. 2015. https://www.slam.nhs.uk/media/12994/pipotiazine-palmitate.pdf.
16. Turncliff R et al. Relative bioavailability and safety of aripiprazole lauroxil, a novel once-monthly, long-acting injectable atypical antipsychotic,

ALGRAWANY

following deltoid and gluteal administration in adult subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; **159**:404 – 410.
17. Eli Lily and Company Limited. Summary of product characteristics. Zypadhera 210mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection. 2020. https://www.medicines.org.uk/emc/product/6429/smpc.
18. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics. Xeplion 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, and 150mg prolonged-release suspension for injection. 2018. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31329.
19. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics. TREVICTA 175mg, 263mg, 350mg, 525mg prolonged release suspension for injection. 2019. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32050.
20. Janssen-Cilag Limited. Summary of product characteristics. RISPERDAL CONSTA 25mg powder and solvent for prolonged-release suspension for intramuscular injection. 2018. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9939.
21. Otsuka Pharmaceutical (UK) Ltd. Abilify 7.5mg/ml solution for injection (intramuscular). 2020. https://www.medicines.org.uk/emc/product/6239/smpc.
22. ADVANZ Pharma. Haloperidol injection BP 5mg/ml. 2017. https://www.medicines.org.uk/emc/product/514.
23. Concordia International. Medical information department – verbal and written communication, 2017.
24. Pfizer. Medical information department – verbal and written communication, 2017.
25. Pfizer Limited. Ativan 4mg/ml solution for injection. 2019. https://www.medicines.org.uk/emc/product/5473/smpc.
26. Lilly UK. Medical information department – verbal and written communication, 2017.
27. Eli Lilly and Company (NZ) Limited. Zyprexa IM inj New Zealand datasheet. 2019. https://medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/z/ZyprexaIMinj.pdf.
28. Carpenter S et al. Clotiapine for acute psychotic illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:Cd002304.
29. Henry R et al. Evaluation of the effectiveness and acceptability of intramuscular clozapine injection: illustrative case series. *Br J Psych Bull* 2020:1 – 5. 44:239 – 243
30. Casetta C et al. A retrospective study of intramuscular clozapine prescription for treatment initiation and maintenance in treatment-resistant psychosis. *Br J Psychiatry* 2020: 217:506 – 513

التركيبات الوريدية في الطب النفسي

يعد الطريق الوريدي (IV) أحد طرق الحقن الرئيسية لإعطاء الدواء خارج الطب النفسي (انظر الجدول 14.8). وتشمل المزايا بداية سريعة للعمل والمعايرة الدقيقة والجرعات الخاصة بالمريض وتجاوز استقلاب الكبد. تفاعلات فرط الحساسية، وانتشار الآثار الضارة، ومخاطر العدوى وارتفاع التكلفة الإجمالية لبعضها كانت هي السلبيات الأكثر إثارة للجدل. على عكس مجالات الطب الأخرى، كان الطريق الوريدي بشكل ملحوظ غير مستغل في الطب النفسي والدليل على ذلك هو التدقيق الذي تجريه عملية الوصف لمرصد الصحة العقلية عام 2013 في المملكة المتحدة – من بين 2172 حلقة مسجلة من الاضطراب الحاد، اقتصر استخدام الدواء الوريدي على حالتين فقط

في حين أن التركيز الرئيسي لتقديم الأدوية النفسية من خلال الطريق الوريدي كانت لتدبير السلوك المضطرب بشكل حاد، تشمل مؤشراته نطاقا واسعا مجموعة من التشخيصات، بما في ذلك الاضطرابات العاطفية والقلق، من بين أمور أخرى. نظرا إلى الرعاية الخاصة والخبرة اللازمة للإعطاء الآمن للتركيبات الوريدية، فتتخذ هذه الاجراءات في الاعتبار بشكل شائع عند فشل الخيارات القياسية في إنتاج التأثير المرغوب فيه وتتخذ في بيئات سريرية خاصة حيث يتوفر طاقم عمل مدرب، والمراقبة المثلى، ومعدات الإنعاش وأجهزة التنفس الصناعي، مثل المستشفى العام. بعض الأدوية لا يجوز إعطاءها إلا عن طريق الوريد (على سبيل المثال البريكسانولون).

الجدول 14.8 الأدوية عن طريق الوريد في الطب النفسي

الدواء	الاستطباب	الفئة	الجرعة[a]	التأثيرات الضارة[b]	التعليقات
Biperiden[3]	تعذر الجلوس	مضادات الكولين محيطي	5ملغ	لا يوجد ملاحظة	ادلة ضعيفة
Brexanolone[4,5] (allopregnanolone)	اكتئاب بعد الولادة	غابا-أ المغير التفارغي الإيجابي	جرعات حسب الوزن مع التوصية بأعلى جرعة 90 μ g/kg/hour	النعاس وجفاف الفم وفقدان الوعي والهبات الساخنة	يستغرق التسريب الوريدي ليكتمل حوالي ال60 ساعة (يومين ونصف)
Citalopram	اكتئاب[7,6]	SSRI	10-20mg	التعب، والأرق، القلق والصداع	لا سلبية خطيرة مبلغ عنها
	مقاومة العلاج للوسواس القهري[8]		20-80mg		
Clomipramine[8-11]	مقاومة العلاج للوسواس القهري[8]	TCA	150-250mg	غثيان، انخفاض ضغط الدم, بطء القلب	تحسن بارز لوحظ في بعض الاحيان
Dexmedetomidine[12.17]	اضطراب حاد	ناهض انتقائي للغاية لمستقبلات ألفا 2 الأدرينالية	0.2-1.4 μ g/kg/hour	بطء القلب، انخفاض ضغط الدم	مناسبة فقط في وحدة العناية المركزية
Diazepam[18]	اضطراب حاد	بنزوديازيبين	5-20mg	تثبيط الجهاز التنفسي	تستخدم على نطاق واسع، على الرغم من ندرة الأدلة المتاحة

(يتبع)

الجدول 14.8 (يتبع)

الدواء	الاستطباب	الفئة	الجرعة[a]	التأثيرات الضارة[b]	التعليقات
Droperidol[19-24]	اضطراب حاد	Butyrophenone (D2 antagonist)	5-10mg	مخاوف تاريخية على إطالة QT تم التنازع عليها في وقت لاحق تقييمات ومراجعات	مزيج مع الميدازولام هو أكثر فعالية من أي منهما IV دروبيريدول هو متفوق على لورازيبام
Haloperidol	اضطراب حاد[24-27]	Butyrophenone (D2 antagonist)	5-10mg	عسرة مقوية عضلية, نقص أكسجة	عدم وجود أدلة قوية حديثة تخطيط قلب ضروري
	هذيان[28-30]		2.5-2ملغ كل 4-8ساعات لـ10ملغ قرص بلع بطيء	فرط التهدئة نقص الحركة	أظهرت أحدث الأدلة تأثيرًا لا يتفوق على العلاج الوهمي في هذيان وحدة العناية المركزة تخطيط القلب ضروري
Ketamine	اضطراب حاد[31-34]	مضادNMDA	1-5mg/kg	لا تأثير على الجهاز التنفسي. قد يزيد من معدل ضربات القلب وضغط الدم	بدعم من الكلية الملكية لطب الطوارئ
	اكتئاب[35-43]		0.5 ملغم/كغم، مخفف في محلول ملحي 0.9%، على مدى 40 دقيقة (الجرعة المطلقة 26-60 ملغ)	لا توجد أحداث سلبية خطيرة. وكان الانفصال شائعا. ارتفاع عابر في ضغط الدم	تدعم أحدث الأدلة عمليات التسريب الأسبوعية وهي أكثر إيجابية من مراجعة كوكرين السابقة (2015)[44]
	الاكتئاب ثنائي القطب[44-45]		0.5mg/kg	تحمل جيد	شير كوكرين (2015)[44] إلى أن الأدلة محدودة، على الرغم من أن دراسة أجريت عام 2018 وجدت أنها آمنة وفعالة
	وهن[46]		0.5mg/kg	خفيفة وعابرة	على ما يبدو آمنة وفعالة
Lorazepam	اضطراب حاد[23]	بنزوديازبين		لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية مهمة	أدنى من دروبيريدول الوريدي
	هذيان[29]		3 ملغ من لورازيبام في 25 مل من محلول ملحي عادي 0.9٪.	من الصعب القول أنه تم إعطاؤه بالاشتراك مع هالوبيريدول	الجمع مع هالوبيريدول أكثر فعالية من هالوبيريدول
Midazolam[20-21-47-48]	اضطراب حاد	بنزوديازبين	2.5-15mg	آمن لكن التثبيط التنفسي محتمل خاصة في الجرعات الاكبر	بروتوكولات الجرعات العالية ليست أكثر فعالية ولكن لديها نسبة حدوث أحداث سلبية أعلى. الجمع مع Droperidol أكثر فعالية

الجدول 14.8 (يتبع)

الدواء	الاستطباب	الفئة	الجرعةa	التأثيرات الضارةb	التعليقات
Nitroprusside[49]	فصام	موسع للأوعية	0.5 ميكروجرام/كجم/ساعة	جيد التحمل	ربما ليست فعالة
Olanzapine[20-22,50-52]	اضطراب حاد	مضادات نفسية غير نوعية	1.25-20 ملغ	نقص الأكسجة, تثبيط الجهاز التنفسي, بطء القلب	آمن مع المراقبة المناسبة
Scopolamine[53] (hyoscine)	اكتئاب	مضادات الكولين	4 ميكروجرام/كجم	لا توجد أحداث سلبية خطيرة. النعاس، عدم وضوح الرؤية، جفاف الفم، الدوار و تم الإبلاغ عن انخفاض ضغط الدم	فعال
Trazodone[54]	اكتئاب	SARI	25 – 100 ملغ في 250 مل من المحلول الملحي	لا توجد أحداث سلبية خطيرة. التخدير, طفح جلدي، دوخة	لا يوجد فرق مقارنة مع كلوميبرامين الوريدي
Valproate	ضطراب حاد[55]	معدل مزاج	20mg/kg	تخدير	فعال مثل هالوبيريدول مع آثار جانبية أقل خطورة
	هوس حاد[56]		500mg		ربما يكون تأثيره أسرع من هالوبيريدول

a نطاق الجرعات كما هو موضح في الدراسات المشمولة

b كما ورد في الدراسات، ولكن ليس على سبيل الحصر

References

1. POMH-UK. Topic 16a. Rapid tranquillisation in the context of the pharmacological management of acutely-disturbed behaviour. Royal College of Psychiatrists, 2017.
2. Patel MX, et al. Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance: de-escalation and rapid tranquillisation. *Journal of Psychopharmacology* 2018; 32:601 – 640.
3. Hirose S, et al. Intravenous Biperiden in Akathisia: an open pilot study. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 2000; 30:185 – 194.
4. Meltzer-Brody S, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet* 2018; 392:1058 – 1070.
5. Kanes S, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2017; 390:480 – 489.
6. Pompili M, et al. Response to intravenous antidepressant treatment by suicidal vs. *Nonsuicidal Depressed Patients. J Affect Disord* 2010; 122:154 – 158.
7. Altamura AC, et al. Intravenous augmentative citalopram versus clomipramine in partial/nonresponder depressed patients: a short-term, low dose, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008; 28:406 – 410.
8. Pallanti S, et al. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:796 – 801.
9. Koran LM, et al. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:396 – 401.
10. Fallon BA, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:918 – 924.
11. Karameh WK, et al. Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 19.
12. Jakob SM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama* 2012; 307:1151 – 1160.

ALGRAWANY

13. Calver L, et al. Dexmedetomidine in the emergency department: assessing safety and effectiveness in difficult-to-sedate acute behavioural disturbance. *Emergency Medicine Journal: EMJ* 2012; 29:915-918.

14. Ahmed S, et al. *Dexmedetomidine Use in the ICU: Are We There Yet? Critical Care (London, England)* 2013; 17:320.

15. Pasin L, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically Ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2014; 28:1459-1466.

16. Riker RR, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama* 2009; 301:489-499.

17. Bielka K, et al. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Annals of Intensive Care* 2015; 5:33.

18. Lerner Y, et al. Acute high-dose parenteral haloperidol treatment of psychosis. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1061-1064. 1010.1176/ajp.1136.1068.1061.

19. Knott JC, et al. Randomized clinical trial comparing intravenous midazolam and droperidol for sedation of the acutely agitated patient in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine* 2006; 47:61-67.

20. Chan EW, et al. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Emergency Medicine* 2013; 61:72-81.

21. Yap CYL, et al. Intravenous midazolam-droperidol combination, droperidol or olanzapine monotherapy for methamphetamine-related acute agitation: subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Addiction* 2017; 112:1262-1269.

22. Taylor DM, et al. Midazolam-droperidol, droperidol, or olanzapine for acute agitation: a randomized clinical trial. *Annals of Emergency Medicine* 2017; 69:318-326.e311.

23. Richards JR, et al. Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: lorazepam versus droperidol. *The Journal of Emergency Medicine* 1998; 16:567-573.

24. Thomas H, Jr., et al. Droperidol versus haloperidol for chemical restraint of agitated and combative patients. *Annals of Emergency Medicine* 1992; 21:407-413.

25. Moller HJ, et al. Efficacy and side effects of haloperidol in psychotic patients: oral versus intravenous administration. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1571-1575.

26. Nielssen O, et al. Intravenous sedation of involuntary psychiatric patients in New South Wales. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31:273-278.

27. MacNeal JJ, et al. Use of haloperidol in PCP-intoxicated individuals. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa)* 2012; 50:851-853.

28. Page VJ, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1:515-523.

29. Hui D, et al. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:1047-1056.

30. Girard TD, et al. Haloperidol and Ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018; 379:2506-2516.

31. The Royal College of Emergency Medicine Guidelines for the Management of Excited Delirium/Acute Behavioural Disturbance (ABD). in M Gillings JG, M Aw-Yong, eds., 2016.

32. Isbister GK, et al. Ketamine as rescue treatment for difficult-to-sedate severe acute behavioral disturbance in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2016; 67:581-587.e581.

33. Le Cong M, et al. Ketamine sedation for patients with acute agitation and psychiatric illness requiring aeromedical retrieval. *Emergency Medicine Journal: EMJ* 2012; 29:335-337.

34. Riddell J, et al. Ketamine as a first-line treatment for severely agitated emergency department patients. *Am J Emerg Med* 2017; 35:1000-1004.

35. Caddy C, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015:Cd011612.

36. Phillips JL, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176:401-409.

37. McGirr A, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychological Medicine* 2015; 45:693-704.

38. Fava M, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Molecular Psychiatry* 2020; 25:1592-1603.

39. Singh JB, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2016; 173:816-826.

40. Rodrigues NB, et al. Safety and tolerability of IV Ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: results from the Canadian rapid treatment center of excellence. *Expert Opinion on Drug Safety* 2020:1-10.

41. Salloum NC, et al. Efficacy of intravenous ketamine treatment in anxious versus nonanxious unipolar treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2019; 36:235-243.

42. Finnegan M, et al. Ketamine versus midazolam for depression relapse prevention following successful electroconvulsive therapy: a randomized controlled pilot trial. *J Ect* 2019; 35:115-121.

43. Grunebaum MF, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175:327-335.

44. McCloud TL, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; CD011611.

45. Zheng W, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression. *J Psychiatr Res* 2018; 106:61-68.

46. Fitzgerald K, et al. Pilot randomized active-placebo controlled double-blind trial of low dose ketamine for the treatment of multiple sclerosisrelated
fatigue (1642). *Neurology* 2020; **94**:1642.

47. TREC G. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *Bmj* 2003; **327**:708-713.

48. Spain D, et al. Safety and effectiveness of high-dose midazolam for severe behavioural disturbance in an emergency department with suspected
psychostimulant-affected patients. *Emergency Medicine Australasia: EMA* 2008; **20**:112-120.

49. Brown HE, et al. Efficacy and Tolerability of Adjunctive Intravenous Sodium Nitroprusside Treatment for Outpatients With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2019; **76**:691-699.

50. Martel ML, et al. A Large Retrospective Cohort of Patients Receiving Intravenous Olanzapine in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2016; **23**:29-35.

51. Cole JB, et al. A Prospective Observational Study of Patients Receiving Intravenous and Intramuscular Olanzapine in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2017; **69**:327-336.e322.

52. Sud P, et al. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Emergency Medicine* 2013; **61**:597-598.

53. Drevets WC, et al. Replication of scopolamine' s antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical
trial. *Biol Psychiatry* 2010; **67**:432-438.

54. Buoli M, et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral
administration. *CNS Spectrums* 2019; **24**:258-264.

55. Asadollahi S, et al. Efficacy and safety of valproic acid versus haloperidol in patients with acute agitation: results of a randomized, doubleblind,
parallel-group trial. *International Clinical Psychopharmacology* 2015; **30**:142-150.

56. Sekhar S, et al. Efficacy of sodium valproate and haloperidol in the management of acute mania: a randomized open-label comparative study. *J Clin Pharmacol* 2010; **50**:688-692.

AL GRA WANY