

کاپلان و سادوک

# خلاصه روان پزشکی

جلد سوم

ویرایش دوازدهم (۲۰۲۲)

تألیف

**دکتر مارسیا ال. وردوین**

نایب رئیس دانشجویی

استاد روان پزشکی

دپارتمان علوم بالینی

کالج پزشکی دانشگاه فلوریدای مرکزی

اورلاندو، فلوریدا

**دکتر رابرت جوزف بولاند**

نایب رئیس آموزشی

دپارتمان روان پزشکی بیمارستان برایام و زنان

دانشیار مدرسه پزشکی هاروارد

بوستون، ماساچوست

**دکتر پدرو روئیز**

استاد بالینی

دپارتمان روان پزشکی و علوم رفتاری میننجر

کالج پزشکی بیلور

ترجمه

**دکتر فرزین رضاعی**

استاد روان پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**دکتر پروین جمشیدیان قلعه شاهی**

عضو هیئت علمی

مؤسسه آموزش عالی

و علوم و فناوری سپاهان

**دکتر محمد منایی**

متخصص روان پزشکی

**دکتر فاطمه هداوندخانی**

دکترای روان شناسی

ویراستار

**دکتر فاطمه هداوندخانی**

**دکتر محسن ارجمند**



 Wolters Kluwer

(با مجوز رسمی ترجمه از انتشارات ولترز کلوور)

# فهرست

## جلد سوم

۵	مقدمه مترجم
۷	<b>بخش ۲: درمان در طول عمر</b>
۷	فصل ۲۱: روان‌داروشناسی
۳۷	۲۱-۱ داروهای ضدروان‌پریشی
۶۷	۲۱-۲ داروهای ضدافسردگی
۱۱۱	۲۱-۳ داروهای تثبیت‌کنندهٔ خلق
۱۴۷	۲۱-۴ داروهای ضداضطراب
۱۶۶	۲۱-۵ داروهای مورد استفاده برای درمان اختلالات خواب
۱۷۱	۲۱-۶ داروهای محرک
۱۷۹	۲۱-۷ داروهای مورد استفاده در درمان اختلال‌های مصرف مواد
۱۹۷	۲۱-۸ داروهای مورد استفاده در تقویت قوای شناختی
۲۰۲	۲۱-۹ داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات جنسی
۲۰۶	۲۱-۱۰ داروهای مورد استفاده در درمان عوارض جانبی داروهای روان‌گردان
۲۲۱	۲۱-۱۱ مکمل‌های تغذیه‌ای و موارد مرتبط
۲۵۰	فصل ۲۲: سایر درمان‌های جسمی
۲۷۸	فصل ۲۳: روان‌درمانی
۳۵۹	فصل ۲۴: توان‌بخشی روان‌پزشکی و سایر مداخلات
۳۷۰	فصل ۲۵: مشاوره با سایر رشته‌ها
۳۷۰	۲۵-۱ روان‌پزشکی رابط - مشاور
۳۷۹	۲۵-۲ روان‌پزشکی سالمندان
۳۸۹	۲۵-۳ فوریت‌های روان‌پزشکی
۴۱۴	فصل ۲۶: سطح مراقبت
۴۲۱	نمایه

## جلد اول

### بخش ۱: روان‌پزشکی بالینی

فصل ۱: ارزیابی و تشخیص در روان‌پزشکی

فصل ۲: اختلالات عصبی رشدی و سایر اختلالات کودکی

فصل ۳: اختلالات عصبی - شناختی

فصل ۴: اختلالات اعتیادی و مصرف مواد

## جلد دوم

فصل ۵: طیف اسکیزوفرنی (روان‌گسیختگی) و سایر اختلالات روان‌پریشی

فصل ۶: اختلالات دوقطبی

فصل ۷: اختلالات افسردگی

فصل ۸: اختلالات اضطرابی

فصل ۹: اختلال وسواسی جبری و اختلالات مرتبط

فصل ۱۰: اختلالات مربوط به ضربه روانی (تروما) و عوامل استرس‌زا

فصل ۱۱: اختلالات تجزیه‌ای (گسستی)

فصل ۱۲: اختلال علامت جسمانی و اختلالات مرتبط

فصل ۱۳: اختلالات خوردن و تغذیه

فصل ۱۴: اختلالات دفعی

فصل ۱۵: اختلالات خواب - بیداری

فصل ۱۶: رفتارها و تمایلات جنسی انسان و کژکاری‌های جنسی

فصل ۱۷: نارضایتی جنسیتی، هویت جنسی و بیماری‌های مرتبط

فصل ۱۸: اختلالات ایذایی، کنترل تکانه و سلوک

فصل ۱۹: اختلالات شخصیت

فصل ۲۰: حالات دیگری که ممکن است کانون توجه بالینی باشند

## جلد چهارم

### بخش ۴: سهم علوم اجتماعی و سایر علوم در

#### روان‌پزشکی

فصل ۳۲: رشد طبیعی و افزایش سن

فصل ۳۳: سهم علوم اعصاب

فصل ۳۴: سهم علوم اجتماعی و رفتاری

فصل ۳۵: تاریخچه روان‌پزشکی

### بخش ۳: سایر مسائل مربوط به روان‌پزشکی

فصل ۲۷: اخلاق و رفتار حرفه‌ای

فصل ۲۸: مسائل حقوقی و قانونی

فصل ۲۹: مسائل پایان عمر و مراقبت تسکینی

فصل ۳۰: روان‌پزشکی جامعه‌نگر

فصل ۳۱: مسائل جهانی و فرهنگی در روان‌پزشکی

حالت «خودکفا» خارج شده و خواننده لازم است قبل از مطالعه کتاب، متن و جداول کتابچه راهنمای DSM-5 را مطالعه کند. باید منتظر ماند و دید که این تغییر چه تأثیری بر استقبال از کتاب خواهد گذاشت. اما این نکته قابل انکار نیست که این ویراست از اهداف نویسندگان اصلی سیناپس که قصد داشتند خلاصه‌ای از درسنامه جامع کاپلان و سادوک ارائه کنند دور شده است و در عین حال برای مرور سریع داوطلبان آزمون‌های جامع مفیدتر است.

تغییر دیگری که در بسیاری مباحث اختلالات بالینی به چشم می‌خورد تغییر ترتیب ارائه مطالب است. در ویراست‌های قبلی همچون همه کتب پزشکی، ابتدا همه‌گیرشناسی و سبب‌شناسی تشریح و سپس نمای بالینی، درمان و پیش‌آگهی ارائه می‌شد. اما در این ویراست همه‌گیرشناسی و سبب‌شناسی به آخر هر مبحث منتقل شده‌اند که در بین کتب پزشکی امری نامعمول است و مشخص نیست هدف مؤلفان از این تغییر چه بوده است. به نظر می‌رسد دغدغه آموزشی مؤلفان در این تغییر نقش داشته است و احتمالاً مباحثی که از نظر ایشان جزء «باید»‌های یادگیری هستند را در ابتدای هر مبحث ذکر کرده‌اند.

در ویراست‌های قبلی تلاش شده بود که جامعیت کتاب حفظ شود و رویکردهای مختلف روان‌پزشکی مورد توجه قرار گیرد، اما در این ویراست مباحثی مانند سهم علوم روان‌شناسی اجتماعی و سهم علوم فرهنگی اجتماعی و نظریات شخصیت در هم ادغام شده‌اند و به اواخر کتاب انتقال یافته‌اند که ممکن است مورد نقد طرفداران رویکردهای روان‌پویشی و سایر رویکردهای غیر غالب روان‌پزشکی قرار گیرد. یکی از نکات قابل

کتاب خلاصه روان‌پزشکی کاپلان و سادوک یکی از کتب مرجعی است که سال‌هاست به عنوان منبع برای دانشجویان پزشکی، دستیاران روان‌پزشکی و دانشجویان روان‌شناسی مطرح است و جامعیت و زبان ساده و قابل فهمی که دارد، آن را به کتابی پرتعداد تبدیل کرده است و در آزمون‌های دستیاری و دانشنامه و ارشد و دکترای روان‌شناسی هم بارها آن را منبع اعلام کرده‌اند. ویراست فعلی کتاب شاهد تغییر عمده‌ای است. و آن تغییر نویسندگان و ویراستاران اصلی کتاب است. پس از سال‌ها بنجامین سادوک و ویرجینیا سادوک جای خود را به رابرت بولاند و ماریا وردوین داده‌اند و با توجه به علایق متفاوت این افراد نسبت به نویسندگان قبلی تغییر ساختاری و مفهومی کتاب قابل انتظار بود. دکتر بولاند و دکتر وردوین بیشتر در زمینه آموزش روان‌پزشکی و استفاده از ابزارهای نوین آموزشی کار کرده‌اند و دکتر وردوین علاوه بر آن در زمینه اعتیاد نیز تحقیقاتی داشته است. ذکر این مقدمه از آن جهت بود که بدانیم ویراستاران اصلی کتاب سلیقه متفاوتی با سادوک‌ها دارند و در نتیجه به نظر می‌رسد تغییراتی که در ویراست فعلی می‌بینیم تا حدی ناشی از این مسئله باشد.

در ویراست حاضر جداول DSM-5 و توضیحات آن حذف شده است و مؤلفان جدالی مختصر برای اکثر اختلالات طراحی کرده‌اند که به اختصار ملاک‌های DSM-5 و ICD-10 را مقایسه کرده‌اند و به نظر می‌رسد شبیه جزوات آموزشی برای مرور سریع ملاک‌ها باشد. این تغییر از یک جهت این حسن را دارد که امکان مقایسه دو نظام طبقه‌بندی و مرور سریع را فراهم می‌آورد، اما همان‌طور که مؤلفان اشاره کرده‌اند کتاب از



بسیاری از صاحب‌نظران از سال‌ها پیش معتقد بودند شیوه طبقه‌بندی داروها، مثلاً براساس تأثیر بر یک گیرنده خاص، ارتباط تنگاتنگی با واقعیت طبابت در روان‌پزشکی ندارد.

نکته دیگری که شایان توجه است این است که ویراست قبلی سیناپس که برای اولین بار مطالب DSM-5 را لحاظ کرده بود در بسیاری موارد آشفتگی‌ها و بی‌دقتی‌های عجیبی داشت که نشان از شتاب‌زدگی مؤلفان برای آماده‌سازی کتاب داشت. اما این ویراست به نظر منسجم‌تر می‌رسد و کمتر مطالب متناقض در آن به چشم می‌خورد.

امیدوارم ترجمه کتاب حاضر نقشی هرچند کوچک در به روز نگاه داشتن دانش دانشجویان، دستیاران، روان‌پزشکان و روان‌شناسان کشور ایفا کند و از بزرگان روان‌پزشکی و روان‌شناسی کشور تقاضا دارم همچون گذشته با نقد و تذکرها و دلسوزانه خود مترجمان کتاب را در اصلاح نقایص موجود و حرکت به سمت نثری پاکیزه‌تر یاری کنند.

### **دکتر فرزین رضاعی**

استاد روان‌پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

توجه این ویراست که احتمالاً بازتاب رویکرد مؤلفان است این است که برای اولین بار مبحث روان‌درمانی پس از دارودرمانی قرار گرفته است و رویکردهای مختلف روان‌درمانی براساس تیتروفرعی و شماره از هم تفکیک نشده‌اند. این تغییر شاید براساس مقتضیاتی مانند لزوم کاستن از حجم کتاب انجام شده باشد. شاید زمان آن فرا رسیده که شیوه سنتی تعیین یک یا دو منبع برای آزمون‌های جامع تغییر کند و مانند همه کشورهای پیشرفته برای چنین آزمون‌هایی، بخش‌هایی از کتب مختلف، از جمله برای روان‌درمانی، روان‌پزشکی جامعه‌نگر یا مباحث مربوط به اختلالات جنسی، معرفی شوند. باید بپذیریم با گسترش مرزهای دانش در حوزه‌های مختلف روان‌پزشکی تعیین یک کتاب منبع که همه نیازهای آموزشی گروه‌های فراگیران را برآورده سازد غیرممکن است.

در بخش دارودرمانی تغییر مثبتی که دیده می‌شود این است که مؤلفان داروهای روان‌پزشکی را نه براساس ترتیب الفبایی و اثرات فارماکولوژیک، بلکه براساس کاربرد عمده آنها در اختلالات روان‌پزشکی دسته‌بندی کرده‌اند که این تغییر می‌تواند برای یادگیری دستیاران و دانشجویان بسیار مفید واقع شود. در واقع



## روان داروشناسی

ضدروان پریشی محسوب می‌شوند و هم تثبیت‌کننده خلق هستند. این اصطلاح تا حدود زیادی با اصطلاح ساده «داروهای روان پزشکی» مترادف است و در این کتاب از هر دو اصطلاح به جای هم استفاده می‌شود.

داروهای روان‌گردان همچنین براساس ساختمان شیمیایی (مثل داروهای سه‌حلقه‌ای)، مکانیسم اثر (مثل مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز [MAOI])، تاریخچه (مانند نسل اول، سنتی)، ویژگی‌های منحصر به فرد (غیرمتعارف) یا کاربرد (مانند ضد افسردگی) سازمان‌دهی شده‌اند. مشکل دیگر این است که بسیاری از داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات طبی و عصبی به‌طور متداول برای درمان اختلالات روان‌پزشکی هم به کار می‌روند.

علاوه بر این نامگذاری داروهای روان‌گردان ممکن است گمراه‌کننده باشد. نخستین داروهایی که در درمان اسکیزوفرنیا به کار رفتند آرام‌بخش<sup>۱</sup> نام گرفتند. وقتی داروهای جدیدتر درمان اضطراب عرضه شد، در نظام طبقه‌بندی بین آرام‌بخش‌های اصلی (ماژور) و مینور (فرعی) تمایزی قایل شدند. داروهای ضد افسردگی در ابتدا عبارت بودند از ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAها) و/یا داروهای MAOI. در دهه ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ داروهای ضد افسردگی جدیدی ظهور کردند و برچسب ضد افسردگی‌های نسل دوم یا سوم دریافت کردند. اخیراً داروهای قدیمی مورد استفاده در روان‌پریشی را تحت عنوان نورولپتیک‌های

پیشرفت‌های روان‌داروشناسی همچنان شاخص‌های درمان‌های روان‌پزشکی را به‌طور چشمگیری ارتقا می‌بخشند. آگاهی بیشتر ما از نحوه عملکرد مغز منجر به تولید داروهای مؤثرتر، با سمیت کمتر، توأم با تحمل بیشتر و اختصاصی‌تر شده است. با این حال بالینگر در مقابل این پیچیدگی فزاینده و طیف گسترده‌گزینه‌های درمانی بایستی از عوارض بد بالقوه، تداخلات دارویی (و تداخلات دارو - غذا یا دارو - مکمل) و نحوه درمان پیامدهای ناخواسته یا غیرعمدی، آگاه باشد. داروهای جدیدتر ممکن است نهایتاً منجر به عوارضی شوند که در ابتدا شناسایی نشده بود. اطلاع از آخرین یافته‌های پژوهشی اهمیت فزاینده‌ای دارد زیرا این یافته‌ها متنوع و رو به ازدیادند. درک کامل نحوه درمان عوارض ناشی از دارو (چه از طریق تجویز یک داروی دیگر و چه توسط تعویض داروی اصلی) ضروری است.

داروهایی که در درمان اختلالات روان‌پزشکی به کار می‌روند گاهی داروهای روان‌گردان<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند. این داروها اغلب براساس کاربرد بالینی اصلی‌شان توصیف می‌شوند نظیر داروهای ضد افسردگی، داروهای ضد روان‌پریشی، تثبیت‌کننده‌های خلق، اضطراب‌زداها، داروهای خواب‌آور، تقویت‌کننده‌های شناختی و محرک‌ها. مشکل این روش طبقه‌بندی آن است که در بسیاری موارد، داروها کاربردهای متعددی دارند. برای مثال داروهایی نظیر مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها) هم ضد افسردگی هستند و هم ضد اضطراب و یا آنتاگونیست‌های سروتونین - دوپامین (SDAها) هم

1- psychotropic

2- tranquilizer

## عوامل مربوط به دارو فارما کودینامیک (پوش داروشناسی)

هم عوامل ژنتیک و هم عوامل محیطی بر پاسخ فرد و تحمل پذیری نسبت به داروهای روان گردان مؤثرند. بنابراین دارویی که در بسیاری از بیماران دچار یک اختلال بخصوص مؤثر نیست، ممکن است در برخی از بیماران به طور چشمگیری سبب بهبود علائم شود. در این موارد شناسایی خصوصیات که پیش‌بینی‌کننده کاندیداهای بالقوه آن دارو هستند اهمیت می‌یابد، اما در اغلب موارد این مطلب مبهم باقی می‌ماند.

وجه افتراق داروها، حتی داروهای متعلق به یک خانواده دارویی عبارت‌اند از: تفاوت‌های ظریف در ساختمان مولکولی، نوع تعامل با سامانه‌های عصب - رسانه‌ای (نوروترانسمیتری)، تفاوت‌های فارماکوکینتیک، وجود یا فقدان متابولیت‌های فعال و اتصال به پروتئین. این تفاوت‌ها در کنار خصوصیات بیوشیمیایی هر بیمار، مسئول نیمرخ اثربخشی، تحمل پذیری و ایمنی و نسبت خطر به فایده برای آن بیمار هستند. این متغیرهای متعدد که برخی از آنها به درستی شناسایی نشده‌اند، پیش‌بینی قطعی اثرات دارو را دشوار می‌سازند. با این همه، آگاهی از ماهیت هر ویژگی احتمال موفقیت درمان را افزایش می‌دهد. اثرات بالینی داروها را در قالب مفاهیم فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک بهتر می‌توان درک نمود. فارماکوکینتیک به این می‌پردازد که بدن با دارو چه می‌کند و فارماکودینامیک به اثرات دارو در بدن می‌پردازد. فارماکوکینتیک کاری را که بدن با دارو می‌کند توصیف می‌کند، در حالی که فارماکودینامیک کاری را که دارو با بدن می‌کند توصیف می‌کند.

بررسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را بایستی با توجه به تنوع موجود در بیماران از لحاظ نحوه بروز اثرات بالینی دارو انجام شود. بیماران از لحاظ پاسخ درمانی به دارو و تجربه عوارض جانبی با همدیگر تفاوت دارند. روز به روز این نکته بیشتر روشن می‌شود که این تفاوت‌ها تا حدود زیادی پایه ژنتیکی دارند. در پژوهش‌های فارماکوزنتیک تلاش می‌شود نقش ژنتیک در پاسخ‌های دارویی شناسایی شود.

ملاحظات عمده فارماکودینامیک عبارت‌اند از مکانیسم‌های گیرنده، منحنی دوز - پاسخ، شاخص درمانی و توسعه تحمل، وابستگی و پدیده‌های محرومیت. مکانیسم اثر دارو در ذیل مباحث فارماکودینامیک تشریح می‌شود.

سستی، متعارف یا تیبیک می‌نامند و داروهای جدیدتر نورولپتیک‌های غیرمتعارف نامیده می‌شوند.

در این فصل ابتدا مفاهیم کلی روان‌داروشناسی مورد استفاده در کاربرد داروهای روان گردان مرور خواهند شد. سپس دسته‌های اصلی این داروها بررسی می‌شوند. برای این منظور، همان روش اولیه طبقه‌بندی داروها که قبلاً شرح داده شد مورد استفاده قرار خواهد گرفت. یعنی داروها براساس کاربرد اصلی آنها طبقه‌بندی خواهند شد. همچنین در بسیاری از موارد، علاوه بر استفاده از نام عمومی (ژنریک) داروها، از نام تجاری آنها استفاده شده است. با این حال، در عمل، اغلب داروهای روان گردان در حال حاضر به شکل فرآورده‌هایی با نام عمومی در دسترس هستند و تعداد کمی از بیماران این داروها را با نام تجاری دریافت می‌کنند. به علاوه نام‌های تجاری به کار رفته در این کتاب، مربوط به ایالات متحده هستند و شرکت‌های دارویی در سایر کشورها، ممکن است این داروها را با نام تجاری دیگری تولید کنند.

## انتخاب دارو

هر چند تمامی داروهای مورد تأیید FDA (اداره دارو و غذای ایالات متحده) در زمینه اختلال مورد کاربرد مجموعاً اثربخشی یکسانی دارند، اما خصائص داروشناختی و اثربخشی و عوارض آنها در تک تک بیماران تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. بنابراین مؤثر بودن یک دارو فقط تا حدودی قابل پیش‌بینی بوده و به متغیرهایی در بیمار بستگی دارد که به خوبی شناسایی نشده‌اند. با این همه ممکن است برخی داروها به طور منحصر بفردی در گروه‌های خاصی از بیماران مفید باشند، اما به صورت کلی برتری خاصی از آنها مشاهده نشود. هیچ دارویی در همه موارد مؤثر نیست و در هیچیک از اختلالات روان پزشکی عمده، شواهد موجود برتری قاطع هیچ داروی واحدی را نشان نداده‌اند. تنها استثنای این قضیه کلوزاپین (کلوزاریل) است که از سوی FDA برای درمان موارد مقاوم اسکیزوفرنیا تأیید شده است.

تصمیم‌گیری برای انتخاب دارو و استفاده از آن برحسب هر مورد و بسته به قضاوت فردی پزشک صورت می‌گیرد. سایر عوامل مؤثر در انتخاب دارو عبارت‌اند از خصوصیات دارو و ماهیت بیماری. هر یک از این مؤلفه‌ها بر احتمال فرجام موفقیت‌آمیز تأثیر می‌گذارند.

صورت انفوزیون آهسته به بیمار داده شود می‌تواند تأثیر سریع و چشمگیری در رفع علائم افسردگی داشته باشد. مثال دیگر، آنتی‌بیوتیکی به نام مینوسیکلین (Solodyn) است که اثرات ضد افسردگی آن به اثبات رسیده است. این مثال در کنار یافته‌های دیگر، نشان می‌دهد که سیستم ایمنی و پاسخ‌های التهابی ممکن است اساس برخی موارد بیماری‌های خلقی باشند.

با این همه گزارش‌های مربوط به مکانیسم اثر داروها را بیستی در جایگاه واقعی خود دید. توضیحات تأثیر داروهای روان‌گردان که بر عناصر سیناپسی متمرکزند، نوعی ساده‌انگاری یک رشته رویدادهای پیچیده هستند. اگر صرف افزایش یا کاهش سطح فعالیت عصب - رسانه‌ها مسئول اثرات بالینی داروها بود، در آن صورت تمام داروهایی که چنین تغییراتی ایجاد می‌کردند فواید مشابهی به بار می‌آوردند؛ اما در عمل اینگونه نیست. کنش‌های مبهم متعدد، که چندین مرحله از مکان‌گیرنده‌های نورونی فاصله دارند، احتمالاً مسئول اثرات درمانی داروهای روان‌گردان هستند. فرض بر این است که این عناصر پایین‌دستی<sup>۱</sup> باز نمود دلایل واقعی ایجاد بهبود بالینی بر اثر مصرف داروها هستند. در جدول ۱-۲۱ واژه‌نامه اصطلاحات مرتبط با تعاملات دارو - گیرنده ارائه شده است.

## عوارض جانبی

عوارض جانبی، خطرات غیرقابل اجتناب درمان دارویی محسوب می‌شوند. هرچند داشتن دانش دائرةالمعارفی در مورد همه عوارض احتمالی داروها غیرممکن است، اما بالینگران تجویزکننده باید با عوارض شایع‌تر و نیز پیامدهای طبی وخیم‌تر داروها آشنا باشند. هیچ کتاب یا سندی، از جمله بروشور داروها، حاوی فهرست کاملی از رویدادهای احتمالی ناشی از درمان دارویی نیست.

ملاحظات عوارض عبارت‌اند از احتمال بروز عارضه، اثر آن بر کیفیت زندگی بیمار، سیر زمانی و علت ایجاد آن. همانطور که هیچ دارویی سبب بهبود بالینی قطعی در همه بیماران نمی‌شود، هیچ عارضه‌ای، صرف‌نظر از میزان شیوع آن، در همه بیماران بروز نمی‌کند. در مواردی که اختلالات طبی هم‌زمان یا سابقه‌واکنش جانبی مشابه در گذشته خطر

پاسخ بالینی به یک دارو، از جمله بروز عوارض جانبی، حاصل تعامل بین دارو و استعداد بیمار برای بروز این اثرات است. مطالعات فارماکوژنتیک برای شناسایی پلی‌مورفیسم ژنتیکی مرتبط با تفاوت‌های فردی در پاسخ درمانی و حساسیت ابتلا به عوارض جانبی آغاز شده است.

## مکانیسم‌ها

مکانیسم‌هایی که از طریق آنها اکثر داروهای روان‌گردان اثرات درمانی خود را اعمال می‌کنند هنوز به درستی شناخته نشده است. توضیحات استاندارد معطوف به اثرات داروها در تغییر غلظت‌های سیناپسی دوپامین، سروتونین، نوراپی‌نفرین، هیستامین، گاما- آمینوبوتیریک اسید (GABA) یا استیل‌کولین هستند. این تغییرات را ناشی از اثر آگونیستی یا آنتاگونیستی بر گیرنده، تداخل در بازجذب عصب - رسانه، تقویت آزادسازی عصب - رسانه‌ها (نورو ترانس‌میترها) یا مهار آزمیمی می‌دانند. هر دارویی ترکیبی از این اثرات یا شکل تغییر یافته‌ای از آنها را داراست. برای مثال دارویی ممکن است آگونیست گیرنده خاصی باشد و در نتیجه فعالیت زیستی اختصاصی آن گیرنده را تحریک کند و یا ممکن است اثرات آنتاگونیستی داشته باشد و فعالیت زیستی گیرنده را مهار کند. برخی داروها، آگونیست نسبی هستند، زیرا قادر نیستند گیرنده مربوطه را به‌طور کامل فعال کنند. برخی داروهای روان‌گردان توسط مکانیسم‌هایی غیر از تداخل با گیرنده اثرات بالینی خود را اعمال می‌کنند. برای مثال لیتیوم (اسکالیت) می‌تواند از طریق مهار مستقیم آزمیم اینوزیتول-۱- فسفاتاز اثر خود را اعمال کند. برخی اثرات ارتباط نزدیکی با یک اثر سیناپسی اختصاصی دارند. مثلاً وجه مشترک بسیاری از داروهایی که روان‌پریشی را درمان می‌کنند انسداد گیرنده دوپامین نوع ۲ (D<sub>2</sub>) است. به همین ترتیب آگونیست‌های بنزودیازپینی به مجموعه گیرنده‌ای متصل می‌شوند که حاوی گیرنده‌های بنزودیازپین و گابا است.

شاهد دیگر بر این مدعا که مکانیسم‌های اثر داروهای روان‌گردان هنوز کامل شناخته نشده است، این یافته است که داروهای فاقد اثر مستقیم بر عصب - رسانه‌های تک آمینی می‌توانند تأثیر قابل ملاحظه‌ای در درمان بیماری‌های روان‌پریشی داشته باشند. برای مثال کتامین (کتالار) یک داروی بی‌هوشی مؤثر بر گلو تامات است، چنانچه این دارو به

1- downstream elements



تعامل گیرنده	تعریف	مثال‌ها و ملاحظات
آگونیسست (آگونیسست کامل)	دارویی که به گیرنده خاصی متصل شده و اثر مشابه اثرات معمول عصب - رسانه تولید می‌کند. اغلب برای درمان انواعی از اختلالات و بیماری‌ها که در آن‌ها عصب - رسانه اصلی حذف شده یا کاهش یافته، داروها به صورت آگونیسست گیرنده‌ها طراحی می‌شوند.	آگونیسست‌های کامل عبارت‌اند از مواد افیونی نظیر مورفین، متادون، اکسی‌کدون، هیدروکدون، هروئین، کدئین، میپیدین، پروپوکسی فن و فنتانیل. بنزودیازپین‌ها به صورت آگونیسست مجموعه گیرنده گابا عمل می‌کنند.
آنتاگونیسست	ترکیبی که به گیرنده متصل شده و سبب مهار یا انسداد اثر ماده دیگری (آگونیسست) در مکان گیرنده می‌شود.	فلومازنیل آنتاگونیسست رقابتی گیرنده بنزودیازپین است. فعالیت در مکان بازشناسی بنزودیازپین واقع در مجموعه گیرنده گابا/ بنزودیازپین را مهار می‌کند. این ماده خالص‌ترین آنتاگونیسستی است که تولید شده است. داروهای مورد استفاده در درمان اسکیزوفرنی گیرنده‌های دوپامینی D2 را مهار می‌کنند. مثال‌های آنتاگونیسست‌های مواد افیونی عبارت‌اند از نالترکسون و نالوکسون.
آگونیسست نسبی (آگونیسست مختلط)	ماده‌ای که به یک گیرنده تمایل ترکیبی دارد (حتی زمانی که گیرنده را کامل اشغال کرده است) اما در گیرنده مزبور پاسخ دروشناختی نسبی ایجاد می‌کند. آگونیسست‌های نسبی اغلب از نظر ساختمان مولکولی شبیه آگونیسست‌ها هستند. وقتی غلظت عصب - رسانه در حد پایینی است، آگونیسست‌های نسبی همچون آگونیسست عمل می‌کنند. به همین دلیل است که این داروها گاهی آگونیسست‌های مختلط نامیده می‌شوند.	بوپرنورفین یک آگونیسست نسبی است که اثرات و عوارض مواد افیونی تیبیک نظیر نشنگی و تضعیف تنفسی را ایجاد می‌کند، اما اثرات حداکثر آن کمتر از آگونیسست‌های کامل نظیر هروئین و متادون است. بوپرنورفین در دوزهای پایین اثرات آگونیسستی کافی ایجاد می‌کند که افراد معتاد به مواد افیونی را قادر به قطع ماده مخدر کرده و در این حالت فرد معتاد علائم محرومیت کمتری تجربه می‌کند.
آگونیسست معکوس	آگونیسست معکوس عاملی است که به همان گیرنده آگونیسست متصل می‌شود اما اثرات دارویی متضادی ایجاد می‌کند.	در حال حاضر چندین آگونیسست معکوس در تحقیقات بالینی در دست تولید هستند. یک نمونه ویژه آن R015-4513 است که آگونیسست معکوس خانواده بنزودیازپین‌ها است. این دارو و بنزودیازپین‌ها هر دو به مکان اتصالی گابا بر روی نورون‌ها متصل می‌شوند، هر چند R015-4513 اثرات متضادی دارد و بجای اثرات ضداضطراب و رختزایی بنزودیازپین‌ها سبب بروز اضطراب شدید می‌شود. آگونیسست‌های معکوس کانابینوئید سبب کاهش اشتها می‌شوند که این نقطه مقابل اثرات اشتهاآور کانابیس (حشیش) است.

(آن) باشد. در نمونه‌های اخیر برخی از شایع‌ترین عوارض داروهای TCA ناشی از مهار گیرنده‌های موسکارینی استیل‌کولین یا گیرنده‌های هیستامین هستند. اگر بیمار نسبت به این اثرات حساس باشد، باید داروهای دیگری که فاقد این ویژگی‌ها هستند تجویز شوند. در مواردی که عوارض جانبی تظاهر مکانیسم اثر دارو هستند، بروز عوارض ممکن

بروز عارضه‌ای را در بیمار افزایش می‌دهد، معقول آن است که تجویز دارویی را مدنظر قرار دهیم که معمولاً با بروز آن عارضه همراه نیست. عوارض جانبی ممکن است حاصل همان اثر دارویی باشند که مسئول اثرات درمانی دارو است و یا ممکن است ناشی از خصلت دیگری از دارو (بدون ارتباط با اثرات درمانی

استیونس - جانسون (لاموتریژین [لامیکتال])، نارسایی کبد (نفازدون [سروزون])، سکنه مغزی (فلزین [ناردیل]) و بلوک قلبی (تیوریدازین [میلاریل])، به‌طور کلی خطر عوارض تهدیدکننده حیات در داروهای روان‌گردان پایین است. داروهایی که با چنین خطراتی همراهند بایستی به‌طور دقیق‌تر مورد پایش قرار گیرند و پزشک تجویزکننده بایستی به این مسئله توجه کند که آیا منافع بالینی بالقوه، بروز خطر عوارض اضافی را توجیه می‌کند یا خیر. هر دارویی که با خطر جدی همراه است (که این خطر در هشدار جعبه سیاه درج می‌شود) عموماً کمتر از آنچه که در صورت فقدان این خطر ممکن بود مصرف شود مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در مورد هالوپریدول (Haldol) و سایر آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین (DRAs)، بروز عوارض طولانی‌مدت نظیر دیس‌کینزی دیررس به خوبی به اثبات رسیده است. شواهد نوظهور همچنین حاکی از آن است که مصرف آنتاگونیست‌های دوپامین با افزایش اندک خطر سرطان پستان همراهند که این خطر با دوزهای تجمعی بالاتر ارتباط دارد. در مواردی که دارویی با خطری جدی همراه است، پایش طبی دقیق‌تر درمان دارویی ضرورت دارد. از آنجا که مصرف داروهای روان‌گردان رایج نظیر داروهای SSRI و آنتاگونیست‌های سروتونین - دوپامین تنها از دهه ۱۹۸۰ یا ۱۹۹۰ شروع شده است، در مورد اثرات بلندمدت آنها قطعیت کمتری وجود دارد، اما شواهد نشان نداده که عوارض جانبی صرفاً محدود به تداوم عوارض مشهود در دوره اولیه درمان باشد. همچنین باید به خاطر داشت که اکثر داروهای نیز که در درمان اختلالات طبی مزمن مصرف می‌شوند، از شروع مصرف آنها زمانی طولانی نمی‌گذرد تا در مورد عوارض طولانی‌مدت شناسایی نشده آنها مطمئن باشیم.

### افکار خودکشی و درمان ضدافسردگی

مسئله خودکشی مرتبط با داروهای ضدافسردگی به اخبار خط اول تبدیل شده‌اند؛ نتیجه یک تحلیل کارآزمایی‌های کوتاه‌مدت (۴ تا ۱۶ هفته) با کنترل دارونما در مورد ۹ داروی ضدافسردگی جدید حاکی است بین مصرف دارو و بروز افکار خودکشی در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان کمتر از ۲۴ سال ارتباطی وجود دارد. داده‌های این کارآزمایی‌ها که بیش از

است گریزناپذیر باشد. بنابراین مهار بازجذب سروتونین توسط داروهای SSRI می‌تواند سبب تهوع و کژکاری جنسی شود. داروهای مهارکننده D2 که در درمان روان‌پریشی به کار می‌روند می‌توانند عوارض خارج هرمی (اکستراپیرامیدال) ایجاد کنند. اثرات آگونیستی درگیرنده‌های بنزودیازپینی سبب آتاکسی و خواب‌آلودگی روزانه می‌شود. در این موارد اغلب برای افزایش تحمل داروی اصلی داروهای دیگری به رژیم دارویی اضافه می‌شوند.

### سیر زمانی

عوارض جانبی از نظر زمان شروع و طول مدت با همدیگر تفاوت دارند. برخی عوارض از همان ابتدای درمان ظاهر شده و سپس به سرعت برطرف می‌شوند. تهوع ناشی از داروهای SSRI یا ونلافاکسین (Effexor) و رخوت ناشی از میرتازاپین (Remeron) مثال‌هایی خوبی از عوارض زودرسی هستند که با گذشت زمان تخفیف می‌یابند. عوارض زودرس و در عین حال پایدار عبارت‌اند از خشکی دهان که همراه با مهار بازجذب نورآدرنژیک یا اثرات ضد موسکارینی دیده می‌شود. برخی عوارض در مراحل دیررس‌تری بروز می‌کنند (عوارض جانبی دیررس) و گاهی درست نقطه مقابل عوارض زودرس هستند. برای مثال بیماران معمولاً در اوایل درمان با داروهای SSRI وزن از دست می‌دهند، اما با گذشت زمان وضعیت برعکس شده و دچار افزایش وزن می‌شوند.

به همین ترتیب فعال‌سازی یا سرآسیمگی اولیه ممکن است جای خود را به خستگی یا بی‌احساسی مداوم بدهد. از آنجا که اکثر داده‌ها در مورد داروهای جدید حاصل مطالعات کوتاه‌مدت هستند، عموماً با طول مدت ۸ هفته، در بروشورهای دارویی و توصیفات مربوط به دارو بر عوارض زودرس بیش از حد تأکید شده است. بالینگران بایستی قسمت‌های "نامه به سردبیر" در مجلات علمی و سایر منابع اطلاعات را دنبال کنند تا آگاهی خود از نیمرخ واقعی عوارض دارو را به روز نمایند.

عوارض جانبی از نظر تأثیر بر رعایت درمان<sup>۱</sup> و احتمال بروز صدمه به بیمار با هم متفاوتند. عوارض جانبی بسته به آستانه تحمل بیمار و تأثیر آن بر کیفیت زندگی وی، می‌توانند به قطع دارو منجر شوند. نمونه‌های عوارض جانبی وخیم عبارت‌اند از: آگرانولوسیتوز [کلوزاپین [کلوزاریل]]، سندرم



خودکشی در ایالات متحده کاهش یافته و مناطقی در ایالات متحده که میزان تجویز SSRI در آنها بالاتر است با بیشترین میزان کاهش خودکشی روبرو بوده‌اند. به ازای هر ۱۰ درصد افزایش میزان تجویز این داروها، میزان خودکشی ایالات متحده ۳ درصد کاهش یافته بود.

مطالعه دیگری که در آن ۵۸۸ پرونده بیماران ۱۰ تا ۱۹ ساله بررسی شده بود نشان داد ۱ درصد افزایش مصرف داروهای ضدافسردگی با کاهش میزان خودکشی در حد ۰/۲۳ مورد در هر صد هزار نفر نوجوان در سال همراه بوده است. با توجه به میزان مختصر این خطر (اگر واقعاً موجود باشد) سؤال مهم‌تر این است که آیا ممکن است در نتیجه اقدامات نامناسب FDA برخی بیماران افسرده درمان بالقوه حیاتبخش خود را دریافت نکرده باشند؟ مطالعات همه‌گیرشناختی در چندین کشور، از جمله آمریکا، نشان داده‌اند که کاهش تجویز داروهای ضد افسردگی به کودکان افسرده باعث افزایش نرخ خودکشی در این گروه‌های جمعیتی شده است.

### اختلالات حرکتی ناشی از دارو

اختلالات حرکتی ناشی از داروها معمولاً در ارتباط با مصرف داروهای روان‌گردان هستند. این اختلالات، هر چند بیش از همه به دنبال مصرف داروهای مسدودکننده گیرنده دوپامین نوع ۲ (D<sub>2</sub>) رخ می‌دهند، ولی فعالیت حرکتی غیرطبیعی ممکن است به دنبال مصرف سایر انواع داروها نیز ایجاد شود. گاه به دشواری می‌توان تشخیص داد که اختلالات حرکتی موجود ناشی از عوارض نامطلوب دارویی هستند یا علامتی از بیماری زمینه‌ای محسوب می‌شوند. برای مثال، اضطراب می‌تواند نمای ناآرامی (آکاتیزیا) را تقلید کند و محرومیت از الکل یا بنزودیازپین‌ها می‌تواند موجب بروز لرزش شود. انجمن روان پزشکی آمریکا تصمیم گرفته‌واژه نوروپیتیک را در موارد بحث راجع به عوارض جانبی داروهای ویژه درمان روان‌پریشی - آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین (DRAs) و ضد روان‌پریشی‌های نسل دوم (SGAs) - حفظ کند، با این استدلال که این واژه در اصل برای اشاره به تأثیر این داروها در ایجاد حرکات غیرطبیعی به کار رفته بود. باید توجه کرد که عبارات SGA و SDA اغلب به جای یک‌دیگر برای اشاره به داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۴۴۰۰ بیمار را دربر می‌گرفتند، نشان داد میانگین خطر افکار یا رفتار خودکشی (انتحاری) در خلال چند ماه نخست درمان با داروهای ضدافسردگی ۴ درصد بوده که این میزان ۲ برابر خطر در گروه دارونما بوده است. در این کارآزمایی‌ها هیچ‌گونه خودکشی به وقوع نپیوست. این تحلیل همچنین در گروه سنی ۲۵ تا ۶۵ سال افزایش در خطر خودکشی را نشان نداد. در این مطالعه ضدافسردگی‌ها سبب کاهش افکار و رفتار خودکشی در افراد بالای ۶۵ سال شدند.

پس از نشر عمومی این اخبار، در اکتبر ۲۰۰۴، FDA درخواست نمود در مورد تمام داروهای ضدافسردگی قدیمی و جدید، هشدارهای جعبه سیاه اضافه شود (منظور از جعبه سیاه جدیدترین هشدارهایی است که در برچسب داروی تجویزی درج می‌شود). این اقدام زنگ خطر را نزد والدین و پزشکان به صدا درآورد و سبب تبلیغات فراوانی از سوی وکلای قصور حرفه‌ای گردید. مهمتر از همه، تجویز داروهای ضدافسردگی برای نوجوانان کاهش یافت، اما میزان آن در مورد بزرگسالان، یعنی پس از سال‌های رشد و نمو، ثابت باقی ماند.

مطالعه بزرگی که در مورد بیماران دنیای واقعی انجام شد و در ژانویه ۲۰۰۶ در مجله روان‌پزشکی آمریکا منتشر گردید، تردیدهای زیادی در مورد رابطه داروهای ضدافسردگی و افکار خودکشی و درست بودن تصمیم FDA برای تغییر برچسب این داروها به وجود آورد. در این مطالعه موارد خودکشی و بستری شدن به دلیل اقدام به خودکشی در پرونده پزشکی ۶۵۱۰۳ عضو یک شرکت بیمه غیرانتفاعی در Pacific Northwest بررسی شد و حدود ۵۰۰,۰۰۰ نفر از افرادی که در فاصله ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۳ داروی ضدافسردگی دریافت کرده بودند را در بر می‌گرفت. این مطالعه نشان داد: (۱) داروهای ضدافسردگی جدید نسبت به داروهای قدیمی‌تر با سرعت و میزان بیشتری سبب کاهش خطر خودکشی می‌شوند و (۲) احتمال اقدام به خودکشی یا خودکشی موفق در ماه قبل از شروع درمان دارویی بیش از ۶ ماهه پس از شروع آن است.

این نخستین بار نیست که یک مدرک معتبر، ارتباط معنادار بین مصرف داروهای ضدافسردگی و افزایش خطر خودکشی را نقض کرده است. جان‌مان از دانشگاه کلمبیا داده‌های جمعیتی ارائه نمود که نشان می‌دهد از سال ۱۹۸۷ (پیش از عرضه فلوکستین به عنوان نخستین SSRI) میزان

بیشتر در معرض خطر این عارضه هستند، هرچند در تمام سنین دیده می‌شود.

سبب‌شناسی. پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک به علت انسداد گیرنده‌های دوپامینی نوع ۲ (D<sub>2</sub>) در هستهٔ دمدار واقع در پایانهٔ نورون‌های دوپامینی نیگرواستریاتال ایجاد می‌شود. همهٔ داروهای ضدروان‌پریشی، به ویژه داروهای پر قدرت که فعالیت آنتی‌کولینرژیک کمی دارند و بیش از همه هالوپریدول (هالدول) می‌توانند موجب بروز این علائم شوند.

تشخیص‌های افتراقی. عبارت‌اند از: پارکینسونیسم ایدیوپاتیک، سایر علل عضوی پارکینسونیسم و افسردگی که می‌تواند همراه با علائم پارکینسونیسم باشد. کاهش فعالیت روانی حرکتی و تظاهر چهره‌ای کند (blunted)، علائم افسردگی و نیز پارکینسونیسم نهان‌زاد (ایدیوپاتیک) هستند.

درمان. پارکینسونیسم را می‌توان با داروهای آنتی‌کولینرژیک مانند بنزتروپین (Cogentin)، آمانتادین (Symmetrel) یا دیفن‌هیدرامین (Benadryl) درمان نمود (جدول ۳-۲۱). داروهای آنتی‌کولینرژیک را باید پس از ۴ تا ۶ هفته قطع کرد تا بروز تحمل نسبت به اثرات پارکینسونی ارزیابی شود؛ حدود نیمی از بیماران مبتلا به پارکینسونیسم ناشی از داروهای نورولپتیک به ادامهٔ درمان با داروهای آنتی‌کولینرژیک نیاز خواهند داشت. حتی پس از قطع داروهای ضدروان‌پریشی نیز ممکن است علائم پارکینسونی تا ۲ هفته ادامه یابد که این زمان در بیماران سالمند ممکن است به ۳ ماه نیز بالغ شود. در مورد این بیماران، پزشک می‌تواند داروهای آنتی‌کولینرژیک را پس از قطع داروهای ضدروان‌پریشی و تا برطرف شدن کامل علائم پارکینسونی ادامه دهد.

#### سندرم نورولپتیک بدخیم

تشخیص، نشانه‌ها و علائم. سندرم نورولپتیک بدخیم یک عارضه تهدیدکننده حیات است که می‌تواند در هر مقطعی از سیر درمان با داروهای ضدروان‌پریشی بروز کند.

شایع‌ترین اختلالات حرکتی ناشی از نورولپتیک عبارت‌اند از پارکینسونیسم، دیستونی حاد و ناآرامی (آکاتیسیا) حاد. سندرم بدخیم نورولپتیک اختلالی تهدیدکننده حیات است که اغلب درست تشخیص داده نمی‌شود. دیس‌کینزی دیررس ناشی از نورولپتیک یک عارضه دیررس داروهای نورولپتیک بوده و می‌تواند برگشت‌ناپذیر باشد؛ البته یافته‌های اخیر نشان می‌دهد این سندرم با وجودیکه همچنان جدی و بالقوه ناتوان‌کننده است، اما در بیمارانی که آنتاگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین (DRAs) دریافت می‌کنند کمتر از آنچه قبلاً تصور می‌شد وخیم است. داروهای ضدروان‌پریشی جدید که آنتاگونیست‌های سروتونین - دوپامین (SDA) نامیده می‌شوند، به میزان کمتری اتصال به گیرنده‌های دوپامین را مهار می‌کنند و به همین دلیل احتمال بروز این اختلالات حرکتی با داروهای فوق کمتر است. با این حال، این خطر وجود دارد و هرگاه این داروها تجویز می‌شوند باید مراقب آن بود.

در جدول ۲-۲۱ برخی داروهای مرتبط با اختلالات حرکتی و تأثیر آنها بر گیرنده‌های عصبی مربوطه ذکر شده است.

#### پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک و سایر پارکینسونیسم‌های ناشی از داروها

تشخیص، نشانه‌ها و علائم. علائم پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک و سایر داروها عبارت‌اند از سفتی عضلات (سفتی لوله سربی)، سفتی چرخ‌دنده‌ای، راه رفتن لخلخ‌کنان<sup>۱</sup>، قامت خمیده و آبریزش از دهان<sup>۲</sup>. لرزش پول‌شمار<sup>۳</sup> که در پارکینسونیسم ایدیوپاتیک دیده می‌شود در این اختلال نادر است، ولی ممکن است یک لرزش خشن و منظم، شبیه به لرزش اساسی<sup>۴</sup> وجود داشته باشد. یک لرزش در اطراف دهان ایجاد می‌شود که اصطلاحاً به آن سندرم خرگوش گفته می‌شود؛ این لرزش که بر لب‌ها و عضلات دور دهان اثر می‌گذارد، یکی دیگر از اثرات پارکینسونی است که بر اثر مصرف داروهای ضدروان‌پریشی رخ می‌دهد و در مقایسه با سایر انواع لرزش (ترمور)، معمولاً دیرتر از سایر علائم ایجاد می‌شود.

همه‌گیرشناسی. عوارض پارکینسونی معمولاً طی ۵ تا ۹۰ روز از شروع درمان بروز می‌کنند. مبتلایان سالمند و زنان

1- shuffling gait

2- shuffling gait

3- pill-rolling tremor

4- essential tremor



جدول ۲-۲۱

برخی داروهای مرتبط با اختلالات حرکتی: تأثیر بر گیرنده‌های عصبی مربوطه



انسداد mACH	انسداد 5-HT <sub>2</sub>	انسداد D <sub>2</sub>	نام (نام تجاری)	نوع (نوع فرعی)
				<b>ضد روان پریشی‌ها</b>
بالا	بالا	پایین	کلرپمازین (Thorazine)	فنوتیازین (آلیفاتیک)
بالا	متوسط	پایین	تموریدازین (Mellaril)	فنوتیازین (پیپریدین‌ها)
بالا	متوسط	پایین	مزوریدازین (Serentil)	
متوسط	متوسط	متوسط	تری‌فلوپرازین (Stelazine)	فنوتیازین (پیپرازین‌ها)
پایین	پایین	بالا	فلوفنازین (Prolixin)	
پایین	متوسط	بالا	ترفنازین (Trilafon)	
پایین	متوسط	بالا	تیوتیکسین (Navane)	تیوگزانتین‌ها
متوسط	بالا	متوسط	کلرپروتیون (Taractan)	
پایین	بالا	متوسط	لوکسپین (Loxitane)	دی‌بنزوکسازپین‌ها
پایین	پایین	بالا	هالوپریدول (Haldol)	بوتیروفنون‌ها
—	متوسط	بالا	دروپریدول (Inapsine)	
پایین	متوسط	بالا	پیموزاید (Orap)	دی‌فنیل - بوتیل پیپریدین‌ها
پایین	پایین	متوسط	مولیندون (Moban)	دی‌هیدروایندولون‌ها
بالا	بالا	پایین	کلوزاپین (Clozaril)	دی‌بنزودیازپین‌ها
پایین	بالا	بالا	ریسپریدون (Risperdal)	بنزیسویازول
بالا	بالا	پایین	الانزاپین (Zyprexa)	تی‌انوبنزودیازپین‌ها
پایین	پایین/متوسط	پایین/متوسط	کوئتیاپین (Seroquel)	دی‌بنزوتیازپین‌ها
پایین	بالا	متوسط	زیپراسیدون (Geodon)	بنزیسوتیازولویل‌ها
پایین	بالا	بالا (به‌عنوان آگونیست نسبی)	آریپی پرازول (Abilify)	کینولون‌ها
N/A	N/A	N/A	لیتیوم (Eskalith)	روان‌گردان‌های غیر از داروهای ضد روان پریشی
پایین	پایین	پایین		داروهای ضد تشنج
(متغیر)	(متغیر)	پایین (بجز آموکسپین)		داروهای ضد افسردگی
پایین	متوسط	بالا	پروکلپرازین (Compazine)	داروهای غیر روان‌گردان
—	بالا	بالا	متوکلوپرامید (Reglan)	

D<sub>2</sub>: گیرنده دوپامینی نوع ۲؛ 5-HT<sub>2</sub>: ۵- هیدروکسی تریپتامین نوع ۲؛ mACH: استیل‌کولین موسکارینی؛ N/A: بدون ارتباط

فسفوکیناز، آنزیم‌های کبدی، میوگلوبین پلاسما، و میوگلوبینوری که گاهی با نارسایی کلیوی همراه است.

همه‌گیرشناسی. حدود ۰/۰۱ تا ۰/۰۲ درصد بیماران که با داروهای ضد روان پریشی درمان می‌شوند دچار سندرم

علایم حرکتی و رفتاری این سندرم عبارت‌اند از سفتی عضلانی و دیستونی، آکینزی، موتیسم، تیرگی شعور<sup>۱</sup> و سرآسیمگی (آژی‌تاسیون). علایم دستگاه خودکار (تونوم) در این اختلال شامل تب بالا، تعریق، افزایش نبض و فشارخون (BP) هستند. یافته‌های آزمایشگاهی عبارت‌اند از افزایش تعداد گلبول‌های سفید (WBC) و افزایش سطح کراتینین

1- obtundation



نام ژنریک	نام تجاری	دوز معمول روزانه	موارد کاربرد
داروهای آنتی‌کولینرژیک			
بنزتروپین	Cogentin	۰/۵ تا ۲ میلی‌گرم خوراکی سه بار در روز؛ ۱ تا ۲ میلی‌گرم عضلانی یا وریدی	دیستونی حاد، پارکینسونیسم، آکینزی، نآرامی (آکاتیزیا)
بی‌پریدین	Akineton	۲ تا ۶ میلی‌گرم خوراکی سه بار در روز؛ ۲ میلی‌گرم عضلانی یا وریدی	
پروسیکلیدین	Kemadrin	خوراکی ۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم دو تا چهار بار در روز	
تری‌هگزی‌فیدیل	Tremin, Artane	خوراکی ۲ تا ۵ میلی‌گرم سه بار در روز	
اورفنادرین	Norfex, Disipal	خوراکی ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ تا چهار بار در روز؛ ۶۰ میلی‌گرم وریدی	سندرم خرگوش
آنتی‌هیستامین			
دیفن‌هیدرامین	Benadryl	خوراکی ۲۵ میلی‌گرم چهار بار در روز؛ عضلانی یا وریدی ۲۵ میلی‌گرم	دیستونی حاد، پارکینسونیسم، آکینزی، سندرم خرگوش
آمانتادین	Symmetrel	خوراکی ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز	پارکینسونیسم، سندرم خرگوش، آکینزی
آنتاگونیست‌های بتا-آدرنرژیک			
پروپرانولول	Inderal	خوراکی ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم سه بار در روز	نآرامی (آکاتیزیا)، لرزش
آنتاگونیست‌های آلفا-آدرنرژیک			
کلونیدین	Catapres	خوراکی ۰/۱ میلی‌گرم سه بار در روز	آکاتیزیا (نآرامی)
بنزودیازپین‌ها			
کلونازپام	Klonopin	خوراکی ۱ میلی‌گرم دو بار در روز	آکاتیزیا، دیستونی حاد
لورازپام	Ativan	خوراکی ۱ میلی‌گرم سه بار در روز	
بوسپیرون	Buspar	خوراکی ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	دیس‌کینزی دیررس
ویتامین E	—	خوراکی ۱۲۰۰ تا ۱۶۰۰ IU در روز	دیس‌کینزی دیررس

درمان. علاوه بر درمان حمایتی طبی، رایج‌ترین داروهای مورد مصرف برای این عارضه عبارت‌اند از دانترون (Dantrium) و بروموکریپتین (Parlodel). البته از آمانتادین (Symmetrel) هم گاهی استفاده می‌شود (جدول ۴-۲۱). بروموکریپتین و آمانتادین تأثیر آگونیستی مستقیم روی گیرندهٔ دوپامین دارند و ممکن است بر اثر انسدادی داروی ضد روان‌پریشی روی گیرندهٔ دوپامین غلبه کنند. مصرف داروی ضد روان‌پریشی باید با کمترین دوز مؤثر باشد تا احتمال بروز سندرم نورولپتیک بدخیم کم شود. داروهای

نورولپتیک بدخیم می‌شوند. مردان بیش از زنان و افراد جوان بیشتر از سالمندان به این سندرم مبتلا می‌شوند. در صورت استفاده از اشکال انبارهای<sup>۱</sup> داروهای ضد روان‌پریشی، میزان مرگ‌ومیر این اختلال به ۱۰ تا ۲۰ درصد و حتی بالاتر می‌رسد.

سیر و پیش‌آگهی. علائم معمولاً طی ۲۴ تا ۷۲ ساعت بروز کرده و در صورت عدم درمان، این سندرم ۱۰ تا ۱۴ روز طول می‌کشد. غالباً سندرم نورولپتیک بدخیم در مراحل ابتدایی تشخیص داده نمی‌شود و کناره‌گیری یا سرآسیمگی بیمار ممکن است اشتباهاً ناشی از تشدید روان‌پریشی تصور شود.



مداخله درمانی	مقدار مصرف	میزان تأثیر
آمانتادین	۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز - خوراکی در دوزهای منقسم	به صورت تک‌درمانی یا درمان ترکیبی مؤثر است. میزان مرگ را کم می‌کند.
بروموکریپتین	۲/۵ میلی‌گرم خوراکی ۲ یا ۳ بار در روز. می‌توان تا ۴۵ میلی‌گرم در روز بالا برد.	میزان مرگ را در تک‌درمانی یا درمان ترکیبی کم می‌کند.
لوودوپا/کربی‌دوپا	لوودوپا ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز، وریدی به صورت انفوزیون مداوم	مواردی از بهبود چشمگیر گزارش شده
تشنج‌درمانی الکتریکی (ECT)	نتایج خوبی با درمان یک‌طرفه یا دوطرفه گزارش شده. پاسخ درمانی ممکن است حتی با ۳ جلسه حاصل شود.	وقتی داروها جواب نمی‌دهد می‌تواند مؤثر باشد؛ همچنین برای درمان اختلال روانپزشکی زمینه‌ای مفید است.
دانترولن	۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز برای ۸ روز - سپس ادامه درمان خوراکی برای ۷ روز دیگر	ممکن است ظرف چند دقیقه یا چند ساعت نتایج مفید آن در درمان تکی یا ترکیبی مشاهده شود.
بنزودیازپین‌ها	۱ تا ۲ میلی‌گرم عضلانی به عنوان تست؛ اگر مؤثر بود به خوراکی تغییر یابد؛ اگر علائم بیماری زمینه‌ای به صورت کاتاتونی باشد، تجویز آن را مدنظر قرار دهید.	در موارد مقاوم به داروهای دیگر، اثربخشی آن گزارش شده است.
اقدامات حمایتی	تزریق مایعات وریدی، پتوهای خنک‌کننده، کیسه یخ، تنقیه با آب سرد، اکسیژن، داروهای تب‌بر	اغلب در اوایل بیماری به عنوان اولین اقدامات مفید است.

ترس آور باشد و غالباً منجر به عدم پذیرش درمان دارویی در آینده می‌شود.

همه‌گیرشناسی. به‌طور مشخص این عارضه در اوایل درمان با داروهای نورولپتیک روی می‌دهد. دیستونی حاد در مردان، افراد جوان تر از ۳۰ سال و با مصرف دوزهای بالای داروهای پر قدرت بیشتر دیده می‌شود.

سبب‌شناسی. هرچند تزریق عضلانی داروهای ضد روان‌پریشی پر قدرت شایع‌ترین حالتی است که سبب دیستونی می‌شود، ولی عارضه مذکور می‌تواند به دنبال مصرف هرگونه داروی ضد روان‌پریشی روی دهد. تصور می‌شود مکانیسم بروز این عارضه، افزایش فعالیت دوپامینرژیک عقده‌های قاعده‌ای است و هنگامی روی می‌دهد که سطح داروهای ضد روان‌پریشی در فاصله میان دوزها در CNS افت می‌کند.

پر قدرت مثل هالوپریدول، بیشترین خطر را در بر دارند. ظاهراً داروهای ضد روان‌پریشی که خواص آنتی‌کولینرژیک دارند کمتر موجب سندرم نورولپتیک بدخیم می‌شوند. تشنج‌درمانی الکتریکی (ECT) در درمان این سندرم به کار رفته است.

#### دیستونی حاد ناشی از داروها

تشخیص، نشانه‌ها و علایم. دیستونی‌ها شامل انقباض‌های گذرا یا طولانی عضلات هستند که منجر به حرکات واضحاً غیرطبیعی یا وضعیت‌گیری‌های ناهنجار می‌شوند و شامل موارد زیرند: بحران گردش چشمی<sup>۱</sup>، بیرون زدن زبان، تریسموس (فک بست)، تور تیکولی (کجی گردن)، دیستونی‌های حنجره‌ای - حلقی و وضعیت‌گیری دیستونیک اندام‌ها و تنه. سایر انواع دیستونی عبارت‌اند از: بلفارواسپاسم و دیستونی زبانی - حلقی؛ حالت اخیر سبب نارساگویی (دیزآرتری)، دیسفاژی و حتی اِشکال در تنفس می‌شود که ممکن است منجر به کبود شدن شود. کودکان به‌ویژه احتمال دارد به‌اوپیسستوتونوس، اسکولیوز، لوردوز و حرکات پیچ‌وتابی<sup>۲</sup> دچار شوند. دیستونی می‌تواند دردناک و

1- oculogyric crises

2- writhing