

موضوع: داروهای ضد جنون

گردآورندگان: دکتر مجید دشتی، دکتر مریم دانی، دکتر محسن ذبیحی

شماره تلفن: ۶۲۱۴۱۹۱، ۶۲۱۶۳۵۰، ۶۲۱۵۳۹۳ فاکس: ۶۲۱۱۶۲۶

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - ساختمان شماره ۴ دانشگاه علوم پزشکی (معاونت غذا و دارو)

E.mail: [ydpic@ssu.ac.ir](mailto:ydpic@ssu.ac.ir)

<http://www.ssu.ac.ir>

فهرست مطالب:

| شماره صفحه | موضوع   |
|------------|---|
| ۱          | داروهای ضد جنون                                   |
| ۲          | ضد جنونهای آتیپیک در اسکیزوفرنی                   |
| ۵          | آنتی سایکوتیکهای آتیپیک در اختلال دو قطبی         |
| ۷          | کنترل عوارض جانبی ضد جنونهای آتیپیک               |
| ۸          | ملاحظات تحمل هورمونی و متابولیک ضد جنونهای آتیپیک |
| ۱۳         | ضد جنونهای آتیپیک در کودکان                       |
| ۱۷         | ضد جنونهای آتیپیک در بیماران مسن                  |
| ۲۱         | سوالات برگزیده                                    |

## کنترل عوارض جانبی ناشی از آنتی سایکوتیک های آتیپیک

مقدمه: بیماران با اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی محدوده وسیعی از علائمی را نشان میدهند که به سختی قابل درمان می باشند. تعیین درمانهایی دارویی که بتواند گستره ای از علائم متعدد این بیماریها را هدف قرار داده، الگوی تحمل پذیری قابل کنترلی داشته و به بیمار اجازه عملکرد مؤثری در جامعه بدهد یک چالش قابل توجهی را در پیش رو قرار داده است. آنتی سایکوتیکهای آتیپیک ابزار مهمی برای پزشکان در غلبه بر این امر خطیر می باشند گفته میشود که گوناگونی عوارض جانبی مشاهده شده با آنتی سایکوتیکهای آتیپیک قابل توجه است. افزایش وزن، اختلال عملکرد جنسی، آشفتهگی های خواب، اختلالات متابولیک و نیز اختلالات حرکتی همگی از نگرانیهای بالقوه می باشند ولی به هر حال انتخاب دقیق دارو و اداره صحیح میتواند ریسک این عوارض را به حداقل برساند. در نظر گرفتن نیازهای فردی هر بیمار باعث افزایش پذیرش و تحمل و نیز پیشگیری از عود بویژه در اطفال و افراد مسن میشود که به نظر میرسد نسبت به عوارض جانبی مستعدتر و حساس تر هستند.

### ضد جنونهای آتیپیک در اسکیزوفرنی:

پنج داروی ضد جنون آتیپیک شامل ریسپریدون، اولانزاپین، quetiapine، زیراپازیدون و آری پپرازول به علت طیف وسیعتر اثر بخشی (اثر بهتر روی علائم منفی، خلقی و عملکرد شناختی) و ریسک کمتر علائم اکستراپیرامیدال (خارج هرمی EPS) و دیسکینزی تاردیو (تأخیری) نسبت به ترکیبات سنتی به عنوان گزینه خط اول در درمان اسکیزوفرنی در نظر گرفته میشوند.

الگوی اثر بخشی آنها در مورد علائم مثبت، منفی و آشفته اسکیزوفرنی مشابه است و شواهد، ارجحیت یکی از این عوامل را نسبت به سایرین نشان نمی دهد ولی به هر حال اختلافات قابل توجه و مهمی در الگوی تحمل و پذیرش این داروها مشهود است از این جهت هر کدام از داروهای خط اول میتوانند در هر بیمار برای رسیدن به الگوی تحمل و پذیرش دلخواه دارو انتخاب شوند.

اسکیزوفرنی تازه تشخیص داده شده و اولین حمله ( **first-episode and newly dignosed sizophrenia**): در مقایسه با افرادی که مدت طولانی تری از بیماریشان می گذرد بیماران با اولین حمله اسکیزوفرنی با احتمال بیشتری به درمان پاسخ داده، دچار عوارض جانبی حرکتی بیشتری شده، تمایل کمتری به بحث در مورد علائم شان داشته و بویژه در اثر عوارض جانبی بیشتر دچار آشفتهگی

میگردند ۳-۵ سال اول بیماری یک دوره بحرانی است چون بیشترین میزان تشدید بیماری در این مرحله رخ می دهد. درمان مؤثر در طی این دوره میتواند افت عملکرد را محدود کرده و در دراز مدت منجر به وضعیت قابل کنترل تری شود برای درمان نگهدارنده ایده آل با آنتی سایکوتیکها باید درمان دارویی همراه با درمانهای مناسب تکمیلی روانشناسی و اجتماعی مثل مداخلات رفتاری شناختی، بکارگیری حمایتی و نیز اسکان حمایتی باشد. محرک های بالقوه عود بیماری مثل سوء مصرف مواد باید تشخیص داده شده و به طور مناسبی مورد توجه قرار گیرند.

### بیقراری و خواب آلودگی (Agitation and sedation): تصمیم در مورد درمان بی قراری

و آژیتاسیون باید با در نظر گرفتن امنیت بیمار و افرادی که درگیر زندگی او هستند باشد. معمولاً تجویز دارو در شرایط اورژانسی که بیمار از خوردن دارو اجتناب می نماید مجاز است ولی به هر حال باید به قانون شرایط خاص توجه نمود. بنزودیازپین ها و آنتی سایکوتیکها در حملات آژیتاسیون یک مراقبت استاندارد ایجاد میکنند. آنتی سایکوتیکهای داخل عضلانی را میتوان به تنهایی و یا همراه با بنزودیازپازپین های تزریقی مثل لورازپام در بیماران با آژیتاسیون حاد بکار برد.

در مطالعات بالینی دوزهای منفرد زیرازیدون (۱۰ تا ۲۰ میلی گرم)، اولانزاپین (۱۰ میلی گرم) و آری-پیرازول (۵ تا ۱۵ میلی گرم) بطور قابل توجهی اضطراب را در عرض ۴۵-۳۰ دقیقه کاهش میدهند. فرمولاسیونهای عضلانی زیرازیدون و اولانزاپین بصورت تجاری در دسترس هستند و فرمولاسیون عضلانی آری پیرازول تحت مطالعه است.

هر آنتی سایکوتیک الگوی سدا تیو خاص خود را دارد و از آنجا که اثربخشی و نیز خواب آلودگی خود را از طریق یک فرایند خاص اعمال میکند این نشان میدهد که کنترل آژیتاسیون و خلق، بدون خواب آلودگی ناخواسته دست یافتنی است. خاصیت ضد آژیتاسیونی به اثر ضد جنونی دارو مربوط بوده و تا حدودی از طریق مکانیسم ضد دوپامین ( $D_2$ ) صورت میگیرد در حالیکه اثر خواب آلودگی اصولاً وابسته به تمایل و چسبندگی دارو به گیرنده های هیستامین  $H_1$  است.

کلوزاپین (یک آنتی سایکوتیک آتیپیک قدیمی تر که به علت خطر آگرانولوسیتوز آن کمتر مصرف میشود)، اولانزاپین و *quetiapine* بیشترین تمایل اتصال به گیرنده های  $H_1$  داشته و باعث ایجاد خواب آلودگی متوسط تا قابل توجه میشوند. خواب آلودگی همچنین معمولاً با آنتی سایکوتیکهای با قدرت کم

و با دوز زیاد (مثل quetiapine) در مقایسه با داروهای با دوز کم و قدرت زیاد (مثل ریسپریدون) شایعتر است ولی این یک اصل کلی نیست.

بطور کلی مرتب سازی آنتی سایکوتیکها از نظر قدرت ایجاد خواب آلودگی از حداکثر تا حداقل شامل کلوزاپین، کوتیپین، اولانزاپین، ریسپریدون، زیرازیدون و آری پیرازول است.

**علائم منفی و عصبی شناختی (neurocognition):** در کل درمان ضدجنون، اثرات اندکی روی علائم منفی دارد ولی مطالعات بالینی نشان داده اند که آنتی سایکوتیکهای آتپیک در این مورد نسبت به داروهای سنتی از نظر آماری بطور قابل توجهی بهتر هستند اگرچه اثرات نسبتاً اندک است (۲۵٪ در مقابل ۱۵٪) ولی مهم است چرا که بهبود عملکردی، ارتباط نزدیکی با کنترل علائم منفی و وضعیت شناخت عصبی دارد. بعضی از مطالعات بهبودی در حدود ۲۰-۱۰٪ علائم منفی را با تغییر دارو از نسل یک به نسل دو نشان داده اند.

بعلاوه بیماران اسکیزوفرنی معمولاً در تست های عصبی روانی، عملکرد ضعیفی دارند ولی همچنان وسعت بهبود شناخت با آنتی سایکوتیکهای آتپیک نامعلوم مانده است.

**تبعیت از درمان:** پذیرش یک رژیم آنتی سایکوتیک در بیماران ممکن است حتی تا حد ۵۸٪ نیز پائین باشد. یک پیوند مداوم درمانی با تداوم مراقبت بین بیمار و روانپزشک میتواند در تعیین اهداف درمانی و نیز ارتباط آنها با نتایج درمان کمک کننده باشد این پیوند و همراهی میتواند اطلاعاتی در مورد دلایل احتمالی تبعیت ضعیف بیماران را در اختیار روانپزشک قرار داده و مداخلات بالینی نیز میتواند وسیله ای جهت حل مشکلات بیمار باشد. فرمولاسیونهای دپوی (تاخیری) داروهای آتپیک را میتوان جهت ساده سازی رژیم ها و یا کاهش مشکلات تحمل بیماران بکار برد و از سوی دیگر مداخلات روانی اجتماعی ممکن است دانش بیماران را بهبود بخشیده یا باعث آموزش مهارتهای رفتاری گردد. اقدامات امدادی مصرانه، مثل برنامه پیگیرانه درمان اجتماع، ممکن است در برقراری مجدد درمان در بیمارانیکه تماس با آنها قطع شده مفید بوده و میتواند یک پایش مداوم و دقیق فراهم نماید.

**بهبود عملکردی (functional recovery):** اهداف نهایی برای بیماران با اسکیزوفرنی راجعه بهبود عملکرد و کیفیت زندگی است. علائم منفی و نقص شناختی اصولاً وابسته به عملکرد ضعیف می باشند در حالیکه علائم مثبت کمتر پیش بینی کننده هستند و همان طوری که قبلاً ذکر شد این یک چالش درمانی در اسکیزوفرنی است. ارتقای وضعیت عملکردی همچنین به میزان زیادی وابسته به

مداخلات بازتوانی روانی- اجتماعی مثل بکارگیری حمایتی، اجتماع درمانی پیگیرانه، آموزش مهارت‌های اجتماعی و روان درمانی رفتاری- شناختی می باشد. این اعمال باید به عنوان مکمل درمان دارویی جهت بهبود نتایج عملکردی بیمار بکار روند.

### آنتی سایکوتیک‌های آتپیک در اختلال دوقطبی:

خصوصیات بالینی که جهت تشخیص اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی بکار می روند معمولاً به سادگی با تغییر علائم که در طی دوره هر بیماری رخ میدهند قابل تشخیص هستند از آنجا که این اطلاعات درازمدت به راحتی در دسترس روانپزشکان معالج نیست، باید یک تشخیص ابتدایی بر اساس علائم شاخص مانیک، افسردگی، سایکوتیک یا شناختی گذاشته شود.

اغلب تشخیص‌های اولیه اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی (به ترتیب ۹۲٪ و ۸۳٪) بر اساس ارزیابی مجدد شش ماهه می باشند و بیشترین تغییرات در یک تشخیص سایکوز بعد از ۲۴ ماه در طیف اسکیزوفرنی است از این جهت ارزیابی مداوم هرگونه تغییر در وضعیت بیمار ضروری است.

**درمان دارویی مانیا:** برای بیماران با علائم با شدت کمتر که ممکن است بصورت حملات مانیک ظاهر کند درمان تک دارویی با لیتیوم، والپروات و یا آنتی سایکوتیک‌های آتپیک توصیه میشود. در بیماران با علائم شدیدتر درمان ترکیبی از یک آنتی سایکوتیک آتپیک به همراه لیتیوم و یا والپروات توصیه میگردد. داروهای آنتی سایکوتیک آتپیک (به جز کلوزاپین) برای درمان تک دارویی و یا ترکیبی در مانیای حاد یا حملات مخلوط در بیماران دو قطبی تپ یک تأیید شده اند.

**درمان دارویی افسردگی دوقطبی:** تقریباً ۷۴٪ از تشخیص‌های اولیه افسردگی ماژور پس از ۶ ماه مجدداً تأیید می گردد. در مشاوره اولیه گرفتن سابقه خانوادگی از اختلال افسردگی ماژور در مقابل اختلال دوقطبی در تشخیص افتراقی مفید است. یک شرح حال دقیق میتواند در تعیین حملات قبلی مانیک، هیپومانیک و یا دوره‌های خلق مخلوط (mixed mood episodes) کمک کننده باشد ولی به هر حال بیماران به ندرت اطلاعات داوطلبانه از حملات مانیک یا هیپومانیک میدهند. روانپزشکان همچنین در مورد دوره‌های قبلی افزایش انرژی و یا کاهش خواب که ممکن است نشان دهنده علائم مانیک باشند از بیماران تحقیق می نمایند. این بیماران همچنین ممکن است سوء مصرف مواد، تکانشوری (impulsivity)، بی‌قراری یا بی‌خوابی را نشان دهند.

استفاده از ضد افسردگیها برای درمان افسردگی دوقطبی همراه با یک ریسک قابل توجه تغییر از حالت افسردگی به مانیا و یا هیپومانیا می باشد. تغییر خلق ممکن است در ۲۷٪ از بیماران با اختلال دوقطبی که ضد افسردگی مصرف می کنند رخ دهد اگرچه شیوع آن ممکن است در بیماران با اختلال دوقطبی تیپ II و در بیمارانی که بطور همزمان لیتیوم نیز مصرف می کنند کاهش یابد ولی به علت ریسک تبدیل و تغییر حمله خلقی در بیماران، ضد افسردگیها باید با دقت و احتیاط مصرف گردند. ضد افسردگیها را می توان در افراد شدیداً بیمار و بدحال و یا بیمارانی که تحت درمان نگهدارنده دچار شکست درمان بصورت حملات خلق افسرده میشوند به درمان اضافه نمود.

**درمان نگهدارنده اختلال دوقطبی:** هدف اصلی درمان نگهدارنده، پیشگیری از عود و ایجاد یک الگوی تحمل خوب دارویی در طی این دوره بدون علامت جهت ادامه تبعیت بیمار از درمان میباشد، گزینه های ارجح برای درمان نگهدارنده، لیتیوم و والپروات (یا لاموتریژین و کاربامازپین) می باشند اگرچه داروهایی که در حملات خلقی قبلی استفاده شده اند شامل ضدجنونهای آتیپیک معمولاً باید ادامه داده شوند، یک مطالعه اخیر ۴۷ هفته ای مشخص کرد که اولانزاپین نسبت به والپروات در بیماران با حملات حاد مانیا مؤثرتر است ولی در میزان عود بعدی اختلال دوقطبی تفاوتی نداشتند. همچنین یک مشاهده مقایسه ای نشان داد که اولانزاپین و ریسپریدون بعنوان داروهای نگهدارنده کمکی در تجویز همزمان با لیتیوم یا والپروات در درمان ۶۵ هفته ای به یک میزان مؤثر هستند.

بسیاری از بیماران با اختلال دوقطبی پس از یک حمله حاد اختلال خلقی بهبود کامل پیدا نمی کنند. اغلب باقی ماندن علائم ساب کلینیکال (که معیارهای تشخیصی حمله حاد خلقی را ندارد) مربوط به سطوح پائین سرمی لیتیوم، میزان بالای بیماریهای همراه (مثل اختلال اضطرابی و اختلالات خوردن) و نقص در عملکرد اجتماعی و شغلی می باشند. این دسته از بیماران با علائم ساب کلینیکال در معرض خطر عود بیشتری نسبت به سایر بیماران بوده و درمان آنها بحرانی است و از سوی دیگر مداخلات روانی اجتماعی با تاکید بر درمان نگهدارنده مطلوب نیز اثر قابل توجهی در آنها دارد. ممکن است تجویز داروهای کمکی مثل ضد جنونهای آتیپیک به بیماران با علائم مداوم نزدیک به آستانه بروز بیماری ضروری باشد. نشان داده شده که اولانزاپین در تعداد کمی از بیماران با علائم ساب کلینیکال مؤثر بوده است ولی تحقیقات بیشتری با داروهای ضدجنون آتیپیک توصیه میشود.

## کنترل عوارض جانبی ضدجنونهای آتیپیک:

عوارض جانبی ضدجنونهای آتیپیک شامل افزایش وزن، اختلالات جنسی، اختلالات خواب و متابولیک و اختلالات حرکت است. انتخاب دقیق دارو و کنترل عوارض جانبی میتواند علائم را به حداقل رسانده و باعث افزایش و بهبود پذیرش بیمار گردد.

**خواب آلودگی:** خواب آلودگی بیش از هر چیز تمایل به بروز در فازهای اولیه درمان با ضد جنونهای آتیپیک دارد اگرچه اکثر بیماران به این عارضه تحمل پیدا می کنند ولی در بعضی موارد ممکن است علائم پایدار بوده و در تعداد اندکی از بیماران ممکن است به اندازه ای مشکل ساز باشد که مجبور به تعویض دارو شویم.

استراتژیهای ابتدایی در کنترل علائم مثل کاهش دوز روزانه دارو، تبدیل به یک دوز واحد دارو در عصر، جایگزینی با دارویی با خواب آلودگی کمتر و حذف سایر داروهای خواب آور مثل ضدافسردگیهای سه حلقه ای و تثبیت کننده های خلق ممکن است در کاهش خواب آلودگی مؤثر باشند.

همچنین در این موارد اگرچه هنوز در مراحل آزمایش است ولی بعضی تمایل به اضافه کردن داروهای هشدار دهنده مثل مدافینیل دارند ولی هنوز بهترین راهبرد، کاهش دوز و یا تغییر دارو است. درمان این عارضه مهم است چون خواب آلودگی می تواند از طریق تداخل با تلاش های صورت گرفته جهت بازگرداندن بیمار به وضعیت اجتماعی طبیعی، باعث کاهش بهبود و جلوگیری از بهبود روانی اجتماعی و روانپزشکی گردد.

**بی خوابی:** ضد جنون های آتیپیک بطور متناقض ممکن است همراه با بی خوابی باشند (اولانزاپین ۳۲/۵٪، کلوزاپین ۲۰٪، آری پیرازول ۱۹-۲۲٪، ریسپریدون ۹-۱۶٪، زیپرازیدون ۱۲٪، quetiapine ۶-۸٪)

در مصرف تمام این داروها بیخوابی معمولاً خفیف بوده و به ندرت نیاز به قطع درمان می باشد. کنترل بیخوابی ممکن است شامل تغییر داروی بیمار به یک داروی با خواب آلودگی بیشتر مثل اولانزاپین و یا اضافه کردن یک خواب آور مثل ترازودون، یک آنتی هیستامین و یا یک بنزودیازپین باشد ولی استفاده از بنزودیازپین ها باید بعنوان یک روش کوتاه مدت که نیاز به توجه و مراقبت خاص در بیماران با اختلال سوء مصرف مواد دارد در نظر گرفته شود.

**آکاتازیا (Akatasia):** آکاتازیا از فرم خفیف در بیمارانی که میتوانند حرکات بدن را کنترل نمایند تا فرم شدید در بیمارانی که در زمان ایستادن میتوانند آهسته و قدم به قدم راه بروند و حتی در نشستن هم مشکل دارند متغیر است. این عارضه در آنتی سایکوتیکهای آتیپیک نسبت به داروهای نسل اول شیوع کمتری دارد آکاتازیای گذرای ناشی از آری پیرازول به طور تیپیک به سرعت از طریق کاهش دوز یا مصرف کوتاه مدت دوز کم کلونازپام بهبود می یابد اگر چه که درمان با بتابلوکرهاى لیوفیلک یا بنزودیازپین ها نیز یک گزینه قابل انتخاب است ولی اکثر پزشکان کاهش دوز یا تغییر دارو به یک داروی با ریسک کمتر آکاتازی را ترجیح میدهند.

**ملاحظات تحمل هورمونی و متابولیک ضد جنونهای آتیپیک:**

نگرانی زیاد در مورد افزایش وزن و اختلالات متابولیک ناشی از ضد جنونهای آتیپیک باعث کم رنگ شدن نگرانی در مورد اثرات جانبی حادی مثل آکاتازی و عوارض دراز مدت مثل دیس کینزی تأخیری (تاردیو) شده است. الگوی مقایسه ای داروها در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

**جدول (۱): عوارض جانبی داروهای ضد جنون آتیپیک**

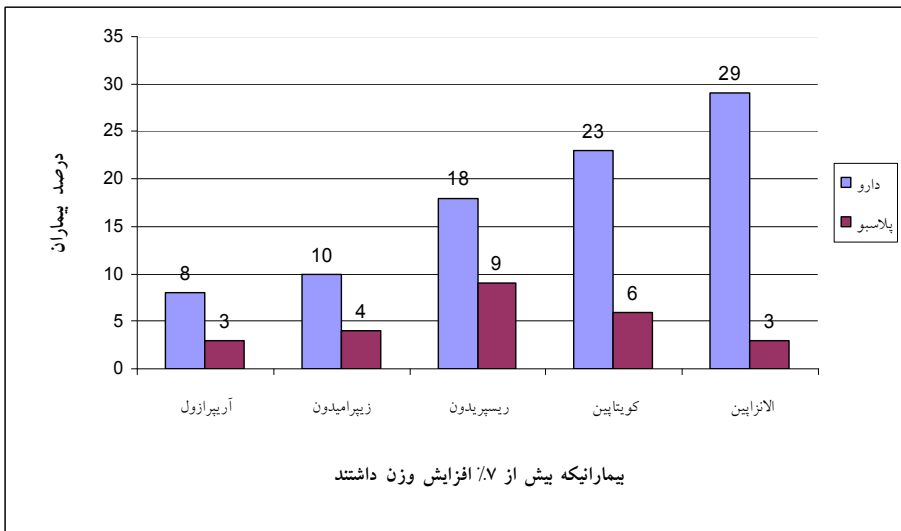
| دارو        | افزایش وزن | ریسک دیابت | بدتر شدن چربی خون |
|-------------|------------|------------|-------------------|
| الانزاپین   | +++        | +          | +                 |
| ریسپریدون   | ++         | نامعلوم    | نامعلوم           |
| کوتیاپین    | ++         | نامعلوم    | نامعلوم           |
| آری پیرازول | -/+        | -          | -                 |
| زپرازیدون   | -/+        | -          | -                 |

+ : افزایش اثر - : بی اثر

**چاقی:** در مطالعات مختلف چاقی بعد از آکاتازیا دومین عارضه جانبی شایع گزارش شده است که باعث تش و اضطراب متوسط تا شدید در بیماران مصرف کننده ضدجنونهای آتیپیک گشته و عامل خطر اصلی در بیماریهای قلبی عروقی و دیابت تیپ ۲ است. الگوی خاص هر دارو شامل درجات مختلفی از افزایش وزن است که باید در زمان انتخاب دارو بویژه در افرادی که قبلاً ریسک فاکتورهای بیماریهای قلبی عروقی داشته اند به دقت مد نظر قرار گیرد و درمان آنها باید با یک ضد جنون آتیپیک که اثر کمتری در افزایش وزن داشته باشد شروع شود اگرچه تحقیقات سیستماتیک که استراتژیهای رژیم



غذایی و فعالیت حرکتی مفید را در بیماران اسکیزوفرنی مشخص نمایند کم می باشند، ولی رژیم غذایی و ورزش و ارجاع به یک فرد با تجربه در کنترل وزن اقدام مناسبی است. توصیه شده است که پزشکان در صورتیکه افزایش وزن در هر زمانی در طی درمان بیشتر یا مساوی ۵٪ وزن اولیه باشد تغییر داروی بیمار به یک دارویی که تمایل کمتری به افزایش وزن داشته باشد را مدنظر داشته باشند. هنوز شواهدی در حمایت از داروهای ضد چاقی هم به عنوان پیشگیری و هم زمانیکه بیمار دچار افزایش وزن شد وجود ندارد. برای حصول نتایج نهایی مثبت در درمان، کاهش نگرانی بیمار در خصوص افزایش وزن ضروری است.



**دیابت:** مکانیسمی که از طریق آن ضد جنونهای آتیپیک باعث هیپرگلیسمی می شوند مشخص نیست ولی عدم تحمل گلوکز یا مقاومت به انسولین ممکن است در آن نقش داشته باشد. بیماران با دیابت حاد درمان نشده و کتواسیدوز دیابتی اغلب پلی اوری، پلی دیپسی، تهوع و استفراغ، دهیدراسیون، تنفس سریع و کاهش وزن را نشان میدهند. موارد جدید و یا تشدید دیابت قبلی بیمار در عرض چند هفته اول شروع درمان گزارش شده که بعضی از آنها با قطع دارو برطرف گردیده است. به علت احتمال ارتباط بین ضد جنونهای آتیپیک و دیابت اخیراً سازمان دارو و غذای آمریکا خواسته است که شرکتهای تولیدکننده این داروها از برجسب هشدار در مورد دیابت و هیپرگلیسمی استفاده کنند

پایش منظم سطوح گلوکز ناشتای پلاسما توصیه میشود اما گستره قبول این امر در کارهای بالینی مشخص نیست. در این مورد نیز مثل سایر جنبه های کنترل عوارض جانبی، استاندارد های پایش و مراقبت به سرعت در حال شکل گیری میباشد.

**اختلالات چربیها:** ریسک هیپرلیپیدمی در بیماران مصرف کننده ضد جنونهای آتیپیک نامشخص است تا امروز اولانزاپین و کلوزاپین بیشترین میزان شیوع و بیشترین میزان افزایش در کلسترول تام و سطوح کلسترول LDL و سطوح تری گلیسیریدها و نیز کاهش کلسترول HDL را داشته اند. در مطالعات بالینی بیماران دریافت کننده اولانزاپین نسبت به بیماران مصرف کننده آری پیرازول و زیرایدون به طور قابل توجهی سطوح بالاتر کلسترول Total و تری گلیسرید داشته اند. مطالعات دیگر ثابت کرده اند که مصرف اولانزاپین در بیماران اسکیزوفرنی قویاً همراه با هیپرلیپیدمی است ولی ریسپریدون اینگونه نیست. پیشگیری اولیه بیماریهای کرونر قلب بر پایه تغییرات شیوه زندگی مثل کاهش مصرف چربی اشباع شده و کلسترول، افزایش فعالیت فیزیکی و کنترل وزن می باشد. کنترل اختلالات چربی در بیماران مصرف کننده ضد جنونهای آتیپیک میتواند شامل تغییر به یک داروی دیگر که همراه با اثرات تغییر لیپیدها نباشد و یا درمان با داروهای کاهنده چربی باشد. اگرچه هنوز مشخص نیست که این داروها ارزش پیشگیری کننده دارند یا نه و یا اینکه آیا انتخاب بهتری نسبت به تغییر داروی ضدجنون هستند یا نه.

توصیه های اخیر مورد قبول همه برای پایش گلوکز، لیپید و تغییرات وزن در بیماران مصرف کننده ضدجنونهای آتیپیک در جدول ۲ نشان داده شده است. این بیماران نیاز به ارزیابی مداوم از نظر بیماریهای قلبی عروقی دارند چون شیوع دیابت و چاقی ۱/۵ تا ۲ برابر در بیماران اسکیزوفرنی نسبت به عموم مردم بیشتر است.

جدول ۲: پروتوکول کنترل بیماریانی که ضد جنونهای آتیپیک دریافت می کنند

| طولانی مدت |        |           | کوتاه مدت |        |        |      | نحوه کنترل<br>متغیر  |
|------------|--------|-----------|-----------|--------|--------|------|----------------------|
| هر ۵ سال   | سالانه | هر سه ماه | ۱۲ هفته   | ۸ هفته | ۴ هفته | پایه | گرفتن سابقه خانوادگی |
| -          | -      | -         | -         | -      | -      | +    |                      |
| -          | -      | +         | +         | +      | +      | +    | وزن (BMI)            |

|   |   |   |   |   |   |   |                |
|---|---|---|---|---|---|---|----------------|
| - | - | - | + | - | - | + | وضعیت کمر      |
| - | + | - | + | - | - | + | فشار خون       |
| - | + | - | + | - | - | + | قند خون ناشتا  |
| + | - | - | + | - | - | + | چربی خون ناشتا |

**هیپرپرولاکتینمی:** پیامدهای هیپرپرولاکتینمی شامل ترشح شیر و ژنیکوماستی است. در مردان با هیپوگنادیسم ممکن است بصورت ناتوانی جنسی، کاهش میل جنسی یا کاهش تولید اسپرم مشهود باشد و در زنان نیز ممکن است نامنظمی و اختلال عملکرد قاعدگی و نقص عملکرد جنسی مشاهده شود. اختلال عملکرد جنسی یا کاهش میل جنسی ناشی از این عارضه میتواند روی تبعیت از درمان در هر دو جنس اثر منفی داشته باشد. بیماران با علائم هیپرپرولاکتینمی باید با پزشک خود در مورد تغییر دارو به یک داروی با اثر کمتر روی پرولاکتین مشورت کنند. اگر تغییر دارو امکان پذیر نباشد بروموکریپتین و یا آمانتادین را میتوان جهت کاهش سطح پرولاکتین بکار برد. به هر حال تغییر داروی ضدجنون در این شرایط ارجح است مگر اینکه دلایل قویتری برای تجویز آن دارو وجود داشته باشد (مثل اثر بخشی یا ایمن بودن).

**اثرات قلبی:** هیپوتانسیون وضعیتی یا تاکیکاردی بسته به تحمل دارویی، خواص آنتی آدرنژیک و سرعت تیتراسیون میتواند با ضدجنونهای آتپیک ایجاد شود. هیپوتانسیون وضعیتی میتواند با تیتراسیون تدریجی دوز به حداقل رسانده شود. سایر استراتژیها شامل کاهش یا دوزهای منقسم یا تغییر دارو به دارویی دیگر که اثرات آنتی کولینرژیک نداشته باشد است. در بیماران دریافت کننده آنتی سایکوتیکها ریسک مرگ ناگهانی و آریتمی های قلبی بیشتر است در یک مطالعه توسط FDA بیشترین احتمال طولانی شدن QTc با تیوریدازین مشاهده شده (۲۰ هزارم ثانیه بیشتر نسبت سایر ضدجنونها) از این جهت برچسب آن حاوی هشدار در مورد این اثر می باشد ریسک طولانی شدن QTc با آنتی سایکوتیکهای آتپیک کمتر است و اگر سایر داروهایی که میتوانند QTc را طولانی نمایند بطور همزمان و با دقت لازم مصرف شوند به نظر نمی رسد که ریسک آن از نظر بالینی معنی دار باشد. میوکاردیت و ترومبوآمبولی ریوی بطور ناشایعی با کلوزاپین گزارش شده است.

**انتخاب منطقی و دوزاژ دارو:** انتخاب دارو برای بیماران اسکیزوفرنی باید براساس تحمل دارویی و سابقه پزشکی باشد. مصرف کلوزاپین محدود به بیماران مقاوم به درمان و بیماران با افکار خودکشی

مزمّن و پایدار می باشد از این جهت گزینه های خط اول اولانزاپین، ریسپریدون، quetiapine، زیرازیدون و آری پیرازول است. مطالعات بالینی با کنترل دارونما نشان داده اند که هر کدام از اینها معمولاً در کاهش علائم مثبت اسکیزوفرنی مشابه هستند، اما تفاوت‌های قابل توجه در تحمل و پذیرش دارو، احتمال افزایش وزن، دیابت، هیپرلیپیدمی و اختلال جنسی در بین آنها وجود دارد که باید مدنظر قرار گیرد.

تحمل بیمار نسبت به دارو یک مفهوم کلی تر و غیر مشخصی می باشد با این وجود درک بیمار از یک دارو و عوارض ناخواسته آن برای درمان موفقیت آمیز و دراز مدت بحرانی بوده و عدم در نظر گرفتن ترجیح و تمایل بیمار میتواند پیروی او از درمان دارویی را کاهش دهد.

فرمولاسیون و دستورات دوزاژ نیز در انتخاب داروی مناسب مد نظر قرار می گیرند. اولانزاپین و ریسپریدون بصورت قرص های قابل خرد شدن و ریسپریدون همچنین بصورت محلول خوراکی در دسترس می باشند. فرمولاسیونهای داخل عضلانی اولانزاپین، زیرازیدون و ریسپریدون باید برای بیماران با بی قراری و آژیتاسیون حاد در نظر گرفته شوند. اولانزاپین و آری پیرازول بصورت رژیم های خوراکی یک بار در روز در دسترس می باشند که میتواند پذیرش بیمار را بهبود بخشد. اکثر این داروها (احتمالاً به جز اولانزاپین و آری پیرازول) نیاز به تیتراسیون دوز در طی چندین روز تا رسیدن به هدف توصیه شده دارند.

در هر دارو محدوده عوارض وابسته به دوز متفاوت است بطوریکه با بعضی از این داروها عوارضی مثل سندرم خارج هرمی حاد، خواب آلودگی، هیپوتانسیون ارتوستاتیک یک رابطه واضحی بین دوز و شدت ظهور علائم نشان میدهند. همچنین شواهد نشان می دهند که افزایش پرولاکتین حداقل برای آن داروهایی که میتوانند سطوح پرولاکتین را افزایش دهند وابسته به دوز می باشد. برعکس مشخص نیست که آیا افزایش وزن وابسته به دوز است یا نه و حداقل در مورد اولانزاپین اطلاعات مغشوش به نظر می رسد. مشخص نیست که آیا دیابت تیپ دو، هیپرتری گلیسیریدمی و هیپرکلسترولمی تحت تاثیر دوز قرار می گیرند یا نه.

**جدول ۳: فاکتورهایی که قبل از تغییر داروی ضد جنون باید در نظر گرفته شوند**

| ملاحظات برای تغییر دارو                       | اندیکاسیون تغییر                  |
|---|-----------------------------------|
| - دارویی که بطور موفق حملات سایکوتیک بیمار را | - دارو از ابتدا بازدهی نداشته است |

|   |  |
|---|--|
| <p>کنترل کرده است نباید عوض شود مگر اینکه بیمار بمدت ۳-۶ ماه، stable باشد</p>   | <p>- دوز ناکافی<br/>- ایجاد تحمل نسبت به دارو</p>  |
| <p>- وقتی که بیمار بدتر شدن علائم و یا هرعلت دیگری در معرض ریسک بالایی باشد نباید دارو را عوض کرد</p>   | <p>- تغییر در پاسخ بیمار<br/>- دارو بازدهی ثانویه ندارد<br/>- عدم پذیرش دارو توسط بیمار<br/>- بدتر شدن هیپرگلیسمی یا چربی خون<br/>- افزایش بیش از حد وزن بیمار</p> |
| <p>- بیمارانی که با فرم دپوی دارو پذیرش خوبی دارند ولی تجربه شده است که با فرمولاسیونهای خوراکی همکاری خوبی ندارند مگر اینکه ثابت شود در صورت تغییر دارو، با فرمولاسیون خوراکی هم همکاری خوبی دارند</p> |  |

### ضد جنونهای آتپیک در کودکان:

آنتی سایکوتیکهای آتپیک بطور فزاینده ای در درمان اختلالات روانپزشکی اطفال بکار میروند. اگر چه تعداد مطالعات در این جمعیت محدود است ولی داده های موجود نشان میدهند که این داروها مؤثر هستند اما کودکان و نوجوانان نسبت به بالغین به عوارض جانبی وابسته به دارو مستعد تر هستند.

دانسته ها در مورد آنتی سایکوتیکها در بالغین ممکن است همیشه قابل کاربرد در بیماران کم سن تر نباشند. بعنوان مثال تغییرات تکاملی درسیستم عصبی مرکزی و متابولیسم روی اثر بخشی و تحمل پذیری دارو مؤثر هستند. سیستم واسطه های عصبی در دوره های زمانی مختلفی در طی کودکی تکامل می یابند و کودکان تراکم بیشتری در گیرنده های D<sub>2</sub> استریاتال نسبت به بالغین دارند و این منجر به یک توضیح قابل قبول در مورد این که چرا به نظر میرسد که افراد جوانتر نسبت به بالغین در معرض خطر بیشتری از نظر علائم خارج هرمی (EPS) هستند گردیده است.

**اثرات جانبی:** استعداد بیشتر به بروز عوارض جانبی مثل علائم خارج هرمی و افزایش وزن، در زمان تصمیم به شروع درمان با آنتی سایکوتیکها در کودکان یک مسئله مورد توجه است. چون بیماران جوان ممکن است به درمان دراز مدت نیاز داشته باشند، ضروری است که عوارض جانبی در حداقل نگهداشته شوند و بدینوسیله اثرات منفی آن روی روابط زناشویی را حذف کرد و آنها را بخوبی برای جلوگیری از عدم پذیرش دارو و نیز برای به حداقل رساندن عدم پیروی از درمان متعاقب آن پایش نمود.

پذیرش و قبول درمان بویژه ممکن است در نوجوانان به علت احساس رضایت بخش استقلال و خودکامگی که ممکن است آنها را به مصرف هر دارویی بی میل سازد مشکل ساز گردد. تمایل به ایجاد این عارضه در بین داروهای مختلف متفاوت است. همانطوری که قبلاً ذکر شد آنتی سایکوتیکهای آتپیک ممکن است تمایل کمتری به ایجاد علائم اکستراپیرامیدال نسبت به نورولپتیکهای سنتی داشته باشند.

از آنجا که ریسک عوارض اکستراپیرامیدال در کودکان و نوجوانان بیشتر از بالغین است در جمعیت جوانتر، آنتی سایکوتیکهای آتپیک بیشتر از نورولپتیک های سنتی تجویز میگردند ولی میزان علائم اکستراپیرامیدال ناشی از این داروها در کودکان نامشخص است و باید این داروها را با احتیاط تجویز نمود. از آنجا که افزایش وزن اثر منفی قابل توجهی روی تکامل فیزیکی و هیجانی روحی دارد ثابت شده که علت اصلی عدم پذیرش و تحمل داروهای ضد جنون آتپیک در بین کودکان و نوجوانان افزایش وزن است. اگر چه تمایل به افزایش وزن در بالغین در میان آنتی سایکوتیکهای آتپیک متفاوت است ولی مسئله خاص در مورد این داروها حساسیت و استعداد بیشتر نوجوانان به افزایش وزن ناشی از ضد جنون های آتپیک می باشد.

خواب آلودگی یک عارضه جانبی شایع درمان با اکثر ضدجنونهای آتپیک است که میتوان از طریق افزایش تدریجی دوز داروآن را به حداقل رساند. درجات خفیف خواب آلودگی ممکن است در کنترل کوتاه مدت حملات مانیا و رفتار تهاجمی در کودکان و نوجوانان مفید باشد اما میتواند باعث نقص توجه و نیز یادگیری گردیده و باعث اختلال در فعالیتهای روتین زندگی روزانه شده در دراز مدت روی روابط اجتماعی و خانوادگی تاثیر بگذارد.

گزارش شده که ریسپریدون و اولانزاپین باعث افزایش پرولاکتین سرم در کودکان و نوجوانان میشوند و از این جهت میتوانند منجر به بزرگی پستان، اختلالات قاعدگی، گالاکتوره و اختلالات جنسی شوند که در دوران نوجوانی و بلوغ باعث ایجاد فشار روحی میگردند. بر اساس داده های موجود سطح پرولاکتین نیاز به پایش روتین ندارد ولی در صورت ایجاد عوارض ناخواسته ناشی از هیپرپرولاکتینمی باید اندازه گیری پرولاکتین صورت گیرد.

اسکیزوفرنی با شروع زودرس نسبتاً شایع بوده و به نظر میرسد که این شروع زودرس یک ریسک فاکتور برای پاسخ ضعیف به درمان با نورولپتیک های سنتی باشد. از این جهت پزشکان بر مفید بودن

آنتی سایکوتیک‌های آتیپیک برای این گروه بیماران تاکید دارند مطالعات ۶ و ۸ هفته ای مؤثر بودن ریسپریدون، اولانزاپین و *quetiapine* را در نوجوانان با اسکیزوفرنی نشان داده اند به هر حال ولی به هر حال ریسپریدون همراه با بعضی علائم اکستراپیرامیدال و اولانزاپین و *quetiapine* همراه با افزایش وزن (افزایش وزن به ترتیب  $6/5 \text{ kg}$  و  $4/1 \text{ kg}$  در یک دوره ۸ هفته ای) بوده اند. یک مطالعه دراز مدت نیز نشان داده که درمان با اولانزاپین در ۲۰ کودک با اسکیزوفرنی در سنین مدرسه مؤثر بوده است. در این مطالعه در تمام مدت درمان افزایش وزن قابل توجه بوده که شامل افزایش متوسط  $12/8$  کیلوگرم در طی دوره یک ساله درمان بوده است.

### استفاده در اختلال دو قطبی:

اگر چه اختلال دو قطبی میتواند در طی دوره کودکی یا نوجوانی ایجاد شود. ولی اغلب به علت اینکه تظاهر بالینی آن در بین گروههای سنی مختلف فرق میکند تشخیص آن سخت است. کلوزاپین ممکن است بطور قابل توجهی علائم تهاجمی، سایکوز و مانیا را در این بیماران تخفیف دهد و عوارض جانبی آن در مطالعات متعدد شامل افزایش اشتها، خواب آلودگی، شب ادراری و سیالوره (ترشح بیش از حد بزاق) بوده است و یک افزایش وزن متوسط ۷ کیلوگرم پس از ۶ ماه تجویز نیز مشخص شده است.

یکسری از مطالعات تأثیر اولانزاپین و ریسپریدون را در درمان مانیا و حالت تهاجمی در اطفال با اختلال دو قطبی گزارش کرده اند. شایعترین عوارض ریسپریدون شامل افزایش وزن، خواب آلودگی و آب ریزش از دهان بوده و افزایش وزن با اولانزاپین ۵ کیلوگرم در عرض ۸ هفته گزارش شده است در یک مطالعه ۱۰ بیمار نوجوان با سایکوز مزمن و متناوب (۷ بیمار با اختلال اسکیزوافکتیو، ۳ بیمار دو قطبی با جنبه سایکوتیک) با درمان خوراکی با *quetiapine* کاهش در علائم مثبت و منفی سایکوز را تجربه کردند.

مشخص شد که در نوجوانان فارماکوکیتیک *quetiapine* متناسب با دوز دارو بوده و مشابه با آن چیزی است که قبلاً برای بالغین گزارش گردیده بود. شایعترین عوارض جانبی شامل تکیکاردی وضعیتی و بیخوابی بوده و یک افزایش وزن متوسط  $1/5$  کیلوگرم در ۶ نفر از ۱۰ بیمار در طی یک مطالعه ۲۳ روزه مشاهده شد. ثابت شده که درمان کمکی با *quetiapine* و *divalproex* نیز در نوجوانان مفید است. در یک مطالعه تصادفی با کنترل دارونما در ۳۰ بیمار با مانیا یا اختلال دو قطبی تیپ I مخلوط، درمان با *divalproex* و *quetiapine* مؤثرتر از درمان با *divalproex* و دارونما بوده است. اگر چه مطالعات

منتشر شده ای از آری پیرازول در این جمعیت از بیماران وجود ندارد ولی یک مطالعه مروری گذشته نگر منتشر نشده در مورد کودکان و نوجوانان با اختلال دو قطبی نشان داد که ۶۷٪ از بیماران روی آری پیرازول (دوره متوسط  $2/7 \pm 4$  ماه و دوز نهایی متوسط  $1/3 \pm 10/3$  mg/day) به درمان پاسخ دادند (۹ نفر با درمان تک دارویی و ۲۱ نفر با درمان ترکیبی) و عوارض جانبی آری پیرازول شامل خواب‌آلودگی و آکاتازیا بوده است.

**استفاده در اختلالات رفتار آشفته (Disruptive behavior disorders):** مطالعه بزرگ ۶ هفته ای دوسوکور با کنترل پلاسبو در کودکان با رفتار آشفته و با هوش کمتر از میانگین جامعه نشان داد که ریسپریدون (دوز متوسط  $0/98$  mg /day و  $1/16$  mg / day) بطور قابل توجهی در مقایسه با پلاسبو باعث بهبود رفتار تهاجمی و بیش فعالی گردیده و شایعترین عوارض جانبی شامل خواب‌آلودگی، سردرد، افزایش اشتها و سوء هاضمه بوده است.

اگرچه افزایش پرولاکتین و افزایش وزن مربوط به ریسپریدون می باشد ولی داده های آینده نگر از مطالعات دراز مدت در کودکان با رفتار آشفته مسئله را بصورت دیگری نشان میدهد. در آنالیز داده های ۵ مطالعه بالینی دوز متوسط  $1/23$  میلی گرم در روز همراه با افزایش گذرای سطوح پرولاکتین در هفته های ۷-۴ بوده است که در عرض ۴۸-۴۰ هفته بعدی درمان کاهش یافته است. بطور کلی داده های دراز مدت اندکی در مورد استفاده از آنتی سایکوتیکهای آتپیک در افراد جوان وجود دارد اما دو مطالعه آینده نگر در مورد ریسپریدون در این گروه شامل تعداد نسبتاً زیاد بیمارانی است که اثر بخشی و سودمندی پایدار را گزارش کرده اند. در یک مطالعه آری پیرازول میزان پاسخ بالایی در کودکان با اختلالات سلوک و رفتار همراه با عوارض جانبی نسبتاً اندک نشان داده است.

### استفاده در اختلال اوتیستیک (autistic disorders):

آنتی سایکوتیکهای آتپیک ممکن است در درمان تعدادی از علائم ناشی از اختلال عملکرد که بطور شایعی در کودکان و نوجوانان با اوتیسم مشاهده می شود مثل تحریک پذیری و کج خلقی مفید باشند. در یک مطالعه تصادفی با کنترل پلاسبو در کودکان و نوجوانان با اوتیسم و اختلالات رفتاری قابل توجه، ریسپریدون بطور قابل توجهی علائم تهاجم، کج خلقی و رفتار خود آزاری را در مقایسه با پلاسبو تخفیف داد ولی همراه با افزایش قابل توجه اشتها، خستگی و گیجی بود. همچنین چند مطالعه کوچک نشان دادند که اولانزاپین و زیرازیدون ممکن است در درمان کودکان با اوتیسم موثر باشند و دو



مطالعه دیگر در کودکان با اختلال اوتیستیک نتوانست مزیتی را در درمان با quetiapine نشان دهد هرچند که محدودیتهای متدولوژیک مانع از رسیدن به نتایج مشخص شد.

**دوزاژ:** شواهد و تجارب با بیماران بالغ اغلب راهنمای دوزاژ ضد جنونهای آتیپیک در جمعیت جوانتر است. ولی اطفال و بالغین داروها را با سرعت متفاوت متابولیزه میکنند و کودکان بیشتر مستعد عوارض جانبی بوده و بیشتر منجر به عدم تحمل و نیز عدم تبعیت از درمان در بیمار میگردد در اطفال دوزاژ هدف آنتی سایکوتیکهای آتیپیک در درمان اسکیزوفرنی و حالات وابسته آن باید مشابه دوز آن در اختلالات سایکوتیک بالغین باشد. اما در بیماران با بیماری غیر سایکوتیک اغلب دوزهای بسیار پائین تری مناسب می باشد. بعنوان مثال در یک مطالعه اخیر کودکان و نوجوانان با اختلال سلوک در ابتدا بر روی یک دوزاژ درمانی با الگوی بر پایه وزن بالغین برای اسکیزوفرنی تقریباً به میزان  $2 \text{ mg/kg}$  از آری پپرازول قرار داده شدند ولی به علت استفرغ دوز اولیه به تقریباً  $0/1$  میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز کاهش داده شد که منجر به افزایش تحمل بیماران گردید این مطالعه تأکید دارد که آنچه در مورد یک دارو در بالغین مصداق دارد ممکن است در جمعیت جوانتر صدق نکند و تفاوتی در تحمل پذیری دارو در بین گروههای سنی مختلف وجود دارد. افزایش ریسک عوارض جانبی در اطفال دو برابر کردن زمان تیتراسیون نسبت به بالغین را ضروری می سازد. ضروری است که دارو با دوز کم شروع شده و به آهستگی افزایش یابد تا ریسک عوارض جانبی و اکستراپیرامیدال به حداقل رسانده شود. برای اثبات دقیق ایمنی و اثر بخشی دراز مدت این داروها به مطالعات بزرگ تصادفی و باکنترل دارونما نیاز است.

### ضد جنونهای آتیپیک در بیماران مسن:

**استفاده در بیماران مبتلا به آلزایمر:** علائم سایکوتیک آلزایمر مثل هذیان، توهم و اختلالات هویت اغلب خیلی سریع باعث بستری شدن و نگهداری این بیماران در مؤسسات و بیمارستانها میشود که خود به میزان قابل توجهی منجر به افزایش موربیدیته بیمار و فشار بر مراقبان آنها میگردد. تخمین شیوع علائم سایکوتیک در بیماران آلزایمری در محدوده ای از  $20\%$  در یکسال پس از تشخیص تا  $50\%$  در عرض ۴ سال پس از تشخیص متغیر است. در بیماران مسن کاهش مشخص در شناخت عمومی و حافظه مفهومی، پیش گویی کننده قوی سایکوز می باشند بنابراین اینکه بیماران مسن مبتلا به سایکوز نقص قابل توجه عملکرد و شناخت را نشان میدهند تعجب آور نیست.

بیماران مبتلا به آلزایمر و سایکوز یک گروه گسسته و غیر همگن را با خصوصیات بالینی منحصر به فرد و گذرا تشکیل می‌دهند و ممکن است در بعضی موارد شبیه بیمارانی باشند که دچار حالت تهاجمی، تغییرات خلق و بیقراری حرکتی هستند. به طور خاص هذیان‌های بیماران مبتلا به آلزایمر ساده، غیرعجیب و همراه با بدبینی است در حالیکه هذیان‌های بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پیچیده و عجیب است. به طور مشابه بیماران مبتلا به آلزایمر بیشتر توهم بینایی دارند تا توهم شنیداری در حالیکه در مورد بیماران اسکیزوفرنی دقیقاً برعکس است اختلالات هویت در بیماران مبتلا به آلزایمر شایع است. در بیماران مبتلا به آلزایمر که علائم سایکوتیک را نشان می‌دهند اختلالات هویت، هذیان و هذیان‌های آزار دهنده زیر گروه‌های مختلف بیماران را از هم متمایز میکنند.

ارتباط بین تغییرات خلق و رفتار و سایر علائم منفی در بیماران مبتلا به آلزایمر واضح و مشخص نیست. اکثر مؤلفان عقیده دارند ابعاد منفی بیماری عبارتند از: رفتار دوری‌گزینی، نبود انگیزه و خلاقیت، کندی عملکردی و رفتارهای ناشی از آن شامل بی‌تفاوتی، دوری از روابط اجتماعی - عاطفی، اجتناب از روابط جنسی و عدم انجام صحیح حرکات (کاهش حرکات خودبخودی، تماس چشمی ضعیف و کاهش انعطاف صدا).

این تغییرات رفتاری بصورت یک دسته از علائم مشخص می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که علائم آلزایمر به ۳ صورت مشخص می‌شوند: علائم منفی (مثل رفتارهای غیر اجتماعی، بی‌تفاوتی، رفتارهای نابجا)، علائم شناختی (رفتار و حافظه غیرطبیعی) و علائم خلقی (مثل رفتار وابستگی و افسردگی). در یک مطالعه گذشته‌نگر در کلینیک سرپایی دمانس نشان داده شد که درمان با ریسپریدون باعث بهبود قابل توجهی در شدت اختلالات عاطفی و اجتماعی و بی‌تفاوتی میگردد و این از بهبود مشاهده شده در علائم مثبت متمایز است. در مجموع، در مطالعات بالینی ضدجنونهای آتیپیک در بیماران پیر مبتلا به آلزایمر دوز کمتری از دارو نسبت به بیماران جوان مبتلا به اسکیزوفرنی استفاده شده است. الانزاپین و ریسپریدون به ترتیب با دوز ۵mg و ۱mg در روز، در بیماران مسن مبتلا به آلزایمر موثر بوده‌اند در حالیکه به دوز ۴۰-۱۲mg و  $< 3\text{ mg}$  در روز در بیماران جوانتر مبتلا به اسکیزوفرنی نیاز بود. بطور مشابه quetiapine نیز با دوز ۲۰۰-۵۰mg در روز در بیماران مبتلا به آلزایمر و سایکوز و با دوز ۳۰۰-۴۰۰mg در روز به بیماران جوانتر مبتلا به اسکیزوفرنی تجویز شده است.

در مطالعات بالینی، الانزاپین و ریسپریدون در کنترل علائم رفتاری و روانی دمانس در بیماران مبتلا به آلزایمر یا دمانس عروقی موثرتر از پلاسبو بود. طول مدت مطالعات بالینی بین ۱۲-۶ هفته و سن میانگین بیماران بیش از ۸۰ سال بود. در یک مقایسه بین الانزاپین و ریسپریدون در بیماران مبتلا به دمانس، هر دو دارو اثر مشابهی در کاهش اختلالات رفتاری مربوط به دمانس نشان دادند.

**میزان ایمنی و تحمل پذیری** بیماران پیر ممکن است به علت تغییرات در فارماکوکینتیک ناشی از سن و فیزیولوژی بصورت گسترده ای مستعد بروز عوارض جانبی ضدجنونهای آتپیک باشند.

در یک مطالعه شیوع عوارض اکستراپیرامیدال (EPS) در بیماران مبتلا به آلزایمر که الانزاپین یا ریسپریدون دریافت می کردند مشابه پلاسبو گزارش شد ولی در مطالعه دیگری افزایش مشخصی در EPS بیمارانی که ریسپریدون ۲mg در روز دریافت می کردند مشاهده شد. کاهش فشارخون و اثر خواب آوری ضدجنونهای آتپیک، ممکن است باعث افزایش احتمال افتادن و شکستگی در بیماران پیر شود. ۲۵٪ بیمارانی که الانزاپین یا ریسپریدون مصرف می کردند حداقل ۱ بار در طول مطالعه زمین می خوردند همچنین بیمارانی که الانزاپین دریافت می کردند نسبت به بیمارانی که پلاسبو دریافت می کردند خیلی بیشتر دچار خواب آلودگی و زمین خوردن می شدند.

میزان تحمل ضدجنونهای آتپیک در بیماران پیر مبتلا به آلزایمر و نیز در بیماران اسکیزوفرنیک بررسی شده است. خواب آلودگی و بی خوابی شایعترین عوارض جانبی گزارش شده از الانزاپین و ریسپریدون در بیماران مسن هستند. در بررسی quetiapine در بیماران پیر مبتلا به اسکیزوفرنی، خواب آلودگی (۳۱٪)، گیجی (۱۷٪) و افت فشارخون وضعیتی (۱۵٪)، شایعترین عوارض جانبی مشاهده شده بودند. الانزاپین و به میزان کمتری ریسپریدون، منجر به افزایش بارزی در وزن بیماران جوان و میانسال مبتلا به اسکیزوفرنی می شوند. در بیماران مسن مبتلا به اسکیزوفرنی، الانزاپین افزایش بارزی در وزن نشان داده است (ریسپریدون این عارضه را نشان نداد). در یک مطالعه ۸ هفته ای، افزایش بارزی در وزن بیمارانی که ریسپریدون (۵/۱٪) و الانزاپین (۱۴/۸٪) دریافت می کردند مشاهده شد. در مطالعه دیگری بیمارانی که الانزاپین دریافت می کردند از کسانی که پلاسبو دریافت می کردند افزایش وزن بیشتری نشان دادند. با در نظر گرفتن ارتباط بین ضدجنونهای آتپیک و افزایش سطح گلوکز خون و احتمال دیابت القاء شده توسط دارو، قند ناشتای همه بیمارانی که ضدجنون آتپیک دریافت می کنند باید کنترل شود. پیش از شروع درمان، ۱۲ هفته پس از شروع درمان و بعد از آن سالانه باید قند خون کنترل شود تا اگر دیابت در

شرف وقوع است (قند ناشتا  $126 \text{ mg/dl}$ ) سریعاً تشخیص داده شود. اگر چه درمان کوتاه مدت الانزایم و ریسپریدون در بیماران مسن افزایش قند خون نشان نداده است ولی این بیماران باید بدقت کنترل شوند زیرا به عوارض جانبی متابولیک حساستر هستند.

### ملاحظات تغییر دارو:

قبل از تغییر درمان باید بیمار و بیماری را بدقت بررسی نمود. ممکن است برای بیمارانی که دارو را تحمل نمی کنند یا دارو اثربخش نیست تغییر دارو مفید باشد ولی برای بیمارانی که **unstable** هستند یا به علت بدتر شدن علائم در خطر هستند مناسب نباشد. استراتژی های درمانی مختلفی برای تغییر داروی ضدجنون پیشنهاد شده است که هر کدام نقاط قوت و وضعی دارند تغییر ناگهانی از یک دارو به داروی دیگر بعضی مشکلات را کمتر میکند ولی از سوی دیگر ممکن است ریسک واکنشهای ترک (مثل اورژانسی یا بدتر شدن سایکوز، دیسکینزی راجعه و علائم کولینرژیک راجعه) بروز کند. تغییر تدریجی می تواند علائم خارجی هرمی را کم کند اما اگر کاهش دارو خیلی سریع باشد ممکن است سطح دارو زیر غلظت درمانی بیفتد. کاهش متقاطع احتمالاً موثرترین راه جلوگیری از عود می باشد و برای بیمارانی که اخیراً وضعیت شان تثبیت شده است مناسب است البته با این روش ریسک چند دارویی شدن و افزایش بروز عوارض جانبی وجود دارد. به علت ارتباط بین ضدجنونهای آتپیک و بروز دیابت پیشنهاد می شود داروی مصرفی بطور تدریجی قطع شده و شروع و افزایش داروی دیگر بر اساس الگوی خاص خودش باشد.

تغییر از یک ضدجنون تپیک به یک ضدجنون آتپیک معمولاً لازم است زیرا اثر بخشی و تحمل پذیری داروهای جدیدتر خیلی مطلوبتر است. روشی که با انعطاف در دوز و زمان بندی، تغییر دارو را برای بیماران مسن مبتلا به اسکیزوفرنی از فرمولاسیون خوراکی یا دپو (DEPOT) ضدجنونهای کلاسیک به ریسپریدون یا الانزایم ممکن ساخته است پیشنهاد شده است. این روش به علت بهبود علائم بیماری، تحمل بهتر دارو و بهبود کیفیت زندگی در مقایسه با ضدجنونهای کلاسیک بسیار مفید بوده است.

جدول ۴: استراتژی تغییر دارو در بیماران مسنی که فرمولاسیون خوراکی یا DEPOT

ضدجنونهای کلاسیک دریافت میکنند به ریسپردون یا الانزاپین

|   |   |
|---|---|
| استراتژی تغییر از ضدجنون کلاسیک DEPOT به ضدجنون آتیپیک خوراکی   | استراتژی تغییر از ضدجنون کلاسیک DEPOT به ضدجنون آتیپیک خوراکی                       |
| ضدجنون آتیپیک را با دوز شروع a آغاز کنید و دوز داروی کلاسیک را ۵۰٪ کم کنید  | ضدجنون آتیپیک را وقتی شروع کنید که زمان مصرف داروی DEPOT است (داروی DEPOT را ندهید) |
| در مدت دو هفته دوز ضدجنون آتیپیک را تا رسیدن به دوز ایده آل b تنظیم کنید و ضدجنون آتیپیک را مجدداً ۵۰٪ کم کنید در مدت ۴ هفته دوز ضدجنون آتیپیک را تا رسیدن به دوز مورد نیاز تنظیم کنید و ضدجنون آتیپیک را قطع کنید. | هر دوره دوز دارو را بررسی کنید و تا رسیدن به دوز ایده آل تنظیم کنید                 |

a: ریسپردون ۵ mg،/، کلوزاپین ۵ mg

b: ریسپردون ۱ mg، کلوزاپین ۱۰ mg

### سؤالات برگزیده:

۱- کدام یک از موارد زیر در مورد ضد جنونهای آتیپیک در درمان اسکیزوفرنی نسبت به ضد جنونهای کلاسیک صحیح است؟

(الف) ریسک بالاتر عوارض اکستراپیرامیدال (EPS) (ب) کنترل بهتر علائم منفی

(ج) کنترل کمتر علائم خلقی و شناختی (د) ایجاد چرخه سریع علائم

۲- کدام یک از درمانهای زیر برای علائم شدید مانیا و حملات مخلوط اختلالات دو قطبی توصیه شده است؟

(الف) ضد جنون آتیپیک + لیتیم (ب) تک درمانی بالیتیم

(ج) تک درمانی با هالوپریدول (د) ضد افسردگی + لیتیم

- ۳- در بیمارانی که با ضد جنونهای آتپیک دچار خواب آلودگی می شوند چه باید کرد؟  
 الف) دوز روزانه داروی ضد جنون را کم کرد  
 ب) دوز داروی ضد جنون را به تک دوز در غروب تغییر داد  
 ج) یک ضد افسردگی سه حلقه ای اضافه کرد  
 د) الف و ب
- ۴- کدام یک از موارد زیر در بیماران مصرف کننده ضد جنونهای آتپیک باید پایش شوند؟  
 الف) سطح چربی خون  
 ب) وزن  
 ج) گلوکز خون  
 د) همه موارد
- ۵- کدام یک از عوارض ضد جنونهای آتپیک وابسته به دوز است؟  
 الف) افزایش وزن  
 ب) کاهش فشارخون ارتوستاتیک  
 ج) افزایش کلسترول خون  
 د) افزایش تری گلیسیرید خون
- ۶- کدام یک از داروهای زیر در درمان اسکیزوفرنی اطفال مفید بوده است؟  
 الف) ریسپریدون ۵ mg/day  
 ب) الانزاپین ۹ mg/day  
 ج) کوآتیاپین ۶۷ mg/day  
 د) آری پیرازول ۱۰ mg/day
- ۷- دوز ضد جنونهای آتپیک در کودکان نسبت به بزرگسالان باید چگونه باشد؟  
 الف) کمتر از بزرگسالان باشد  
 ب) مشابه بزرگسالان باشد  
 ج) با دوز کم شروع و کم کم بالا رود  
 د) ب و ج
- ۸- کدام داروی زیر در درمان علائم رفتاری آلزایمر در بیماران مسن مفید است؟  
 الف) الانزاپین ۵mg/day  
 ب) ریسپریدون ۵ mg/day  
 ج) کوآتیاپین ۳۰۰mg/day  
 د) آری پیرازول ۱۰mg/day
- ۹- کدام یک از موارد زیر مشکلات پذیرش و تحمل پذیری دارو در درمان بیماران مسن نیست؟  
 الف) سقوط، الانزاپین  
 ب) خواب آلودگی، ریسپریدون  
 ج) افزایش وزن، الانزاپین  
 د) افزایش وزن، آریپیرازول
- ۱۰- در کدام یک از بیماران زیر نباید داروهای ضد جنون را تغییر داد؟  
 الف) بیمارانی که پذیرش دارویی بالایی دارند  
 ب) بیمارانی که در معرض خطر تشدید علائم هستند  
 ج) بیمارانی که بیماری کنترل شده و پایداری دارند  
 د) همه موارد

