

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

mood stabilizers

دکتر فریده رنجبران

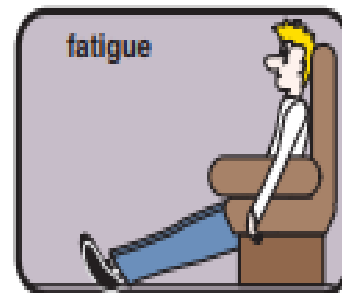
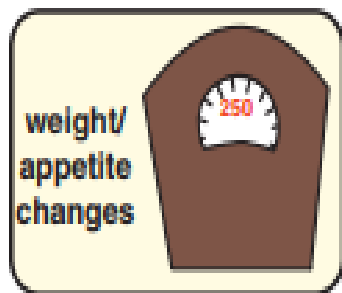
روانپزشک

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک

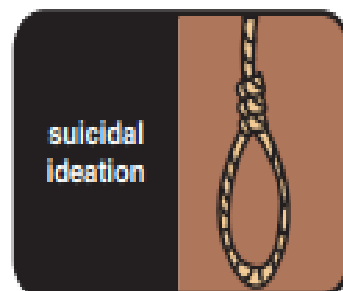
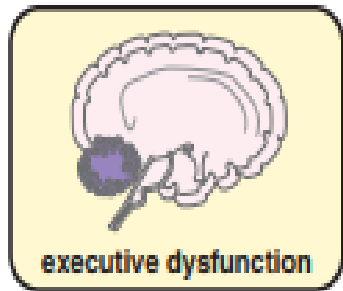
Symptom Dimensions of a Major Depressive Episode



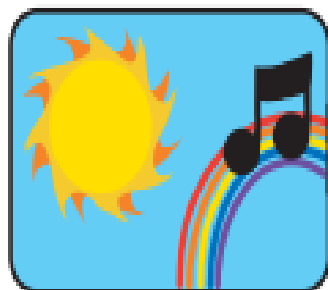
one of these required



four more
of these
required



Symptom Dimensions of a Manic Episode

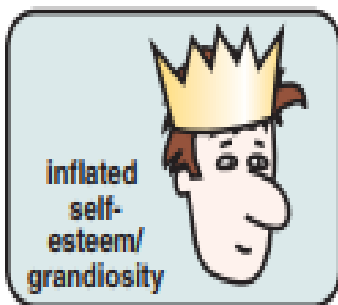


elevated/expansive mood

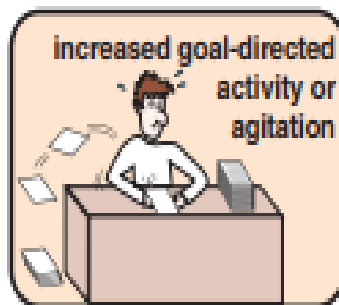


irritable mood

symptoms necessary for diagnosis



inflated self-esteem/grandiosity



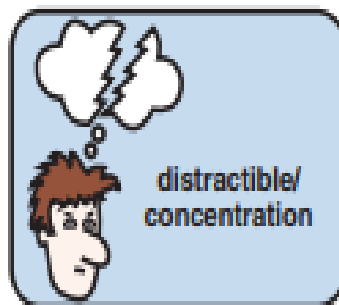
increased goal-directed activity or agitation



risk taking



decreased need for sleep



distractible/concentration



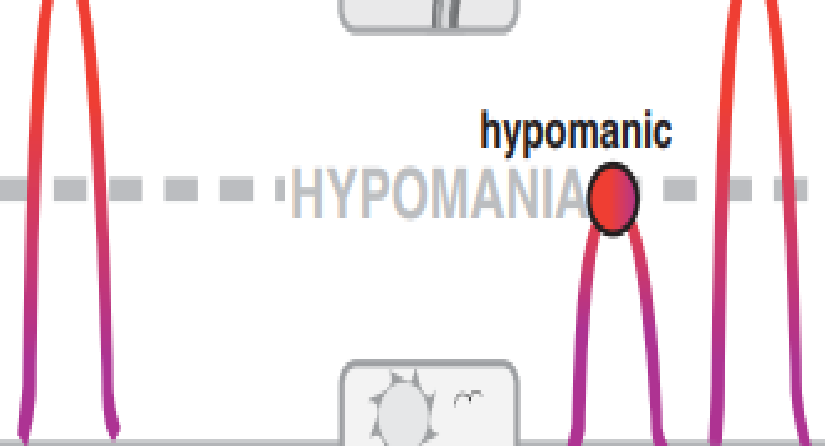
more talkative/pressured speech



flight of ideas/racing thoughts

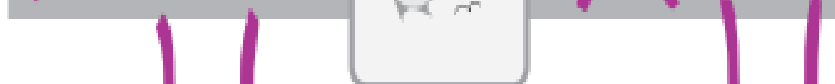
plus three or more of these (four if mood is only irritable)

manic



hypomanic

HYPOMANIA



DYSTHYMIA

depression



mixed



Manic Episode

Mania (abnormally elevated, expansive, or irritable mood) plus 3 or 4 other symptoms

Major Depressive Episode

Depressed mood or loss of interest coupled with four other symptoms

Hypomanic Episode

Hypomania (elevated, expansive, or irritable mood, less severe and shorter duration than mania) plus 3 or 4 other symptoms

Mixed Episode

Meets criteria for both a manic episode and a major depressive episode

Major Depression

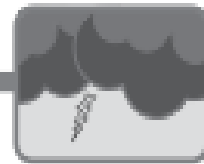
Single Episode or Recurrent



HYPOMANIA

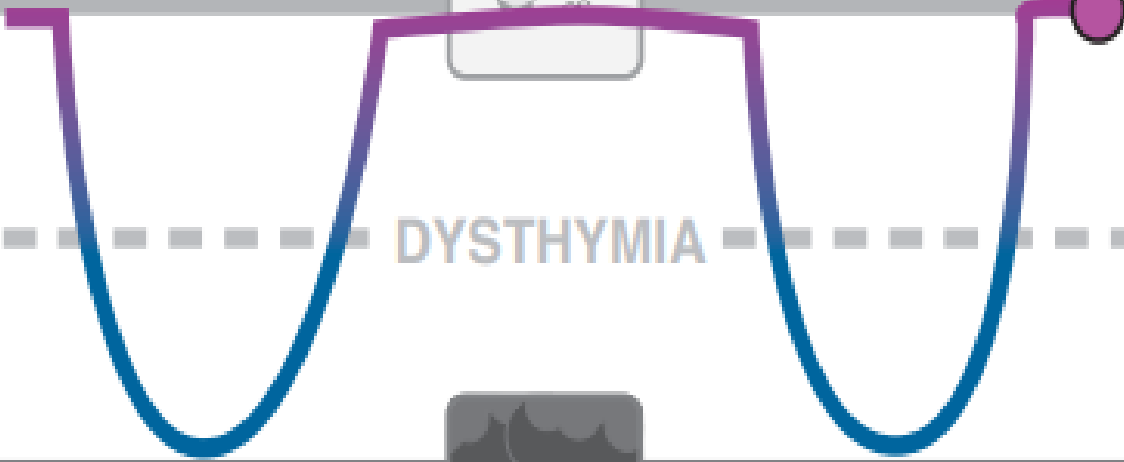


DYSTHYMIA



single episode

recurrent



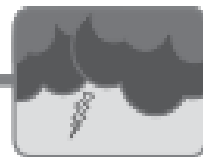
Dysthymia



HYPOMANIA



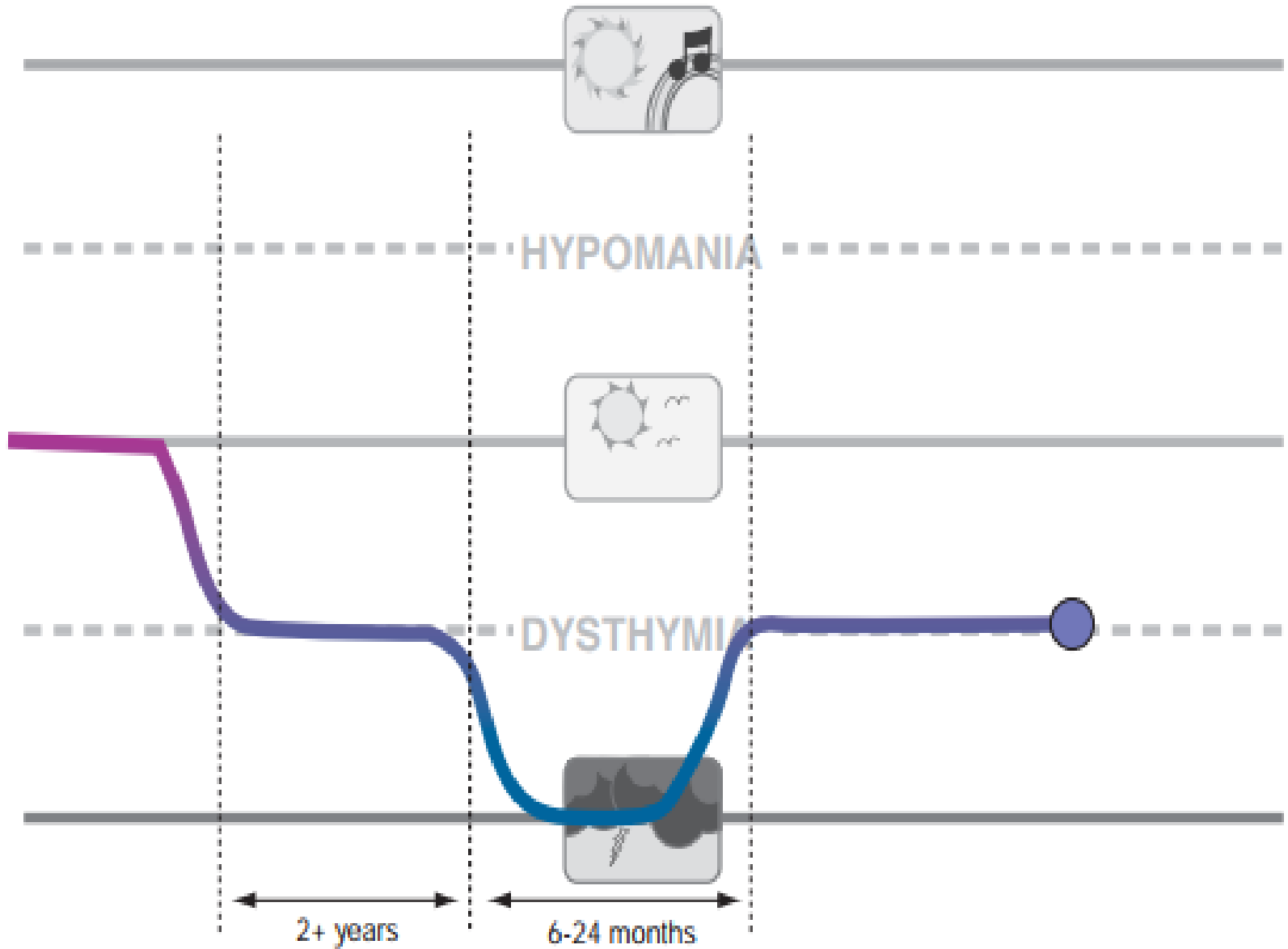
DYSTHYMIA



2+ years

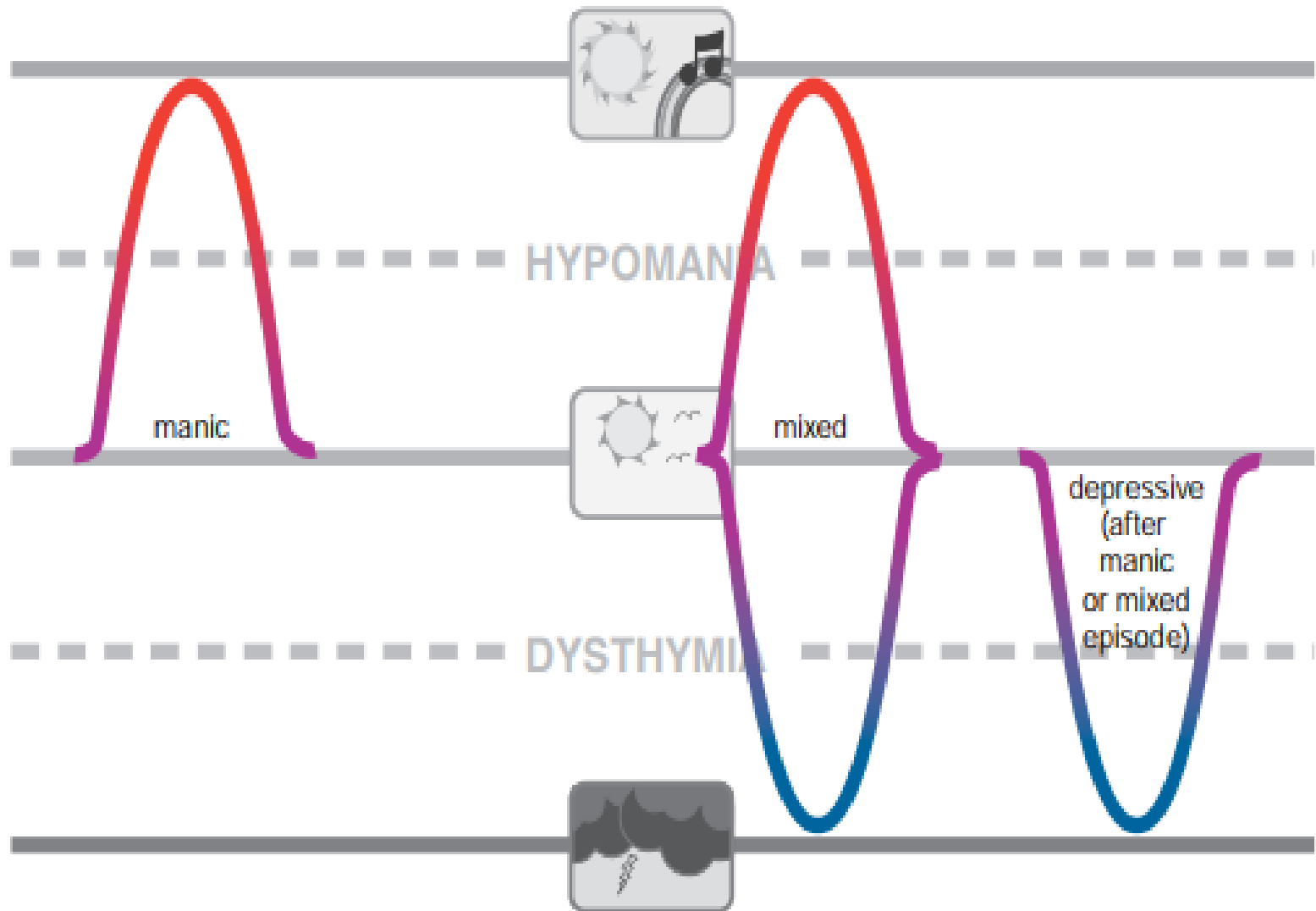


Double Depression



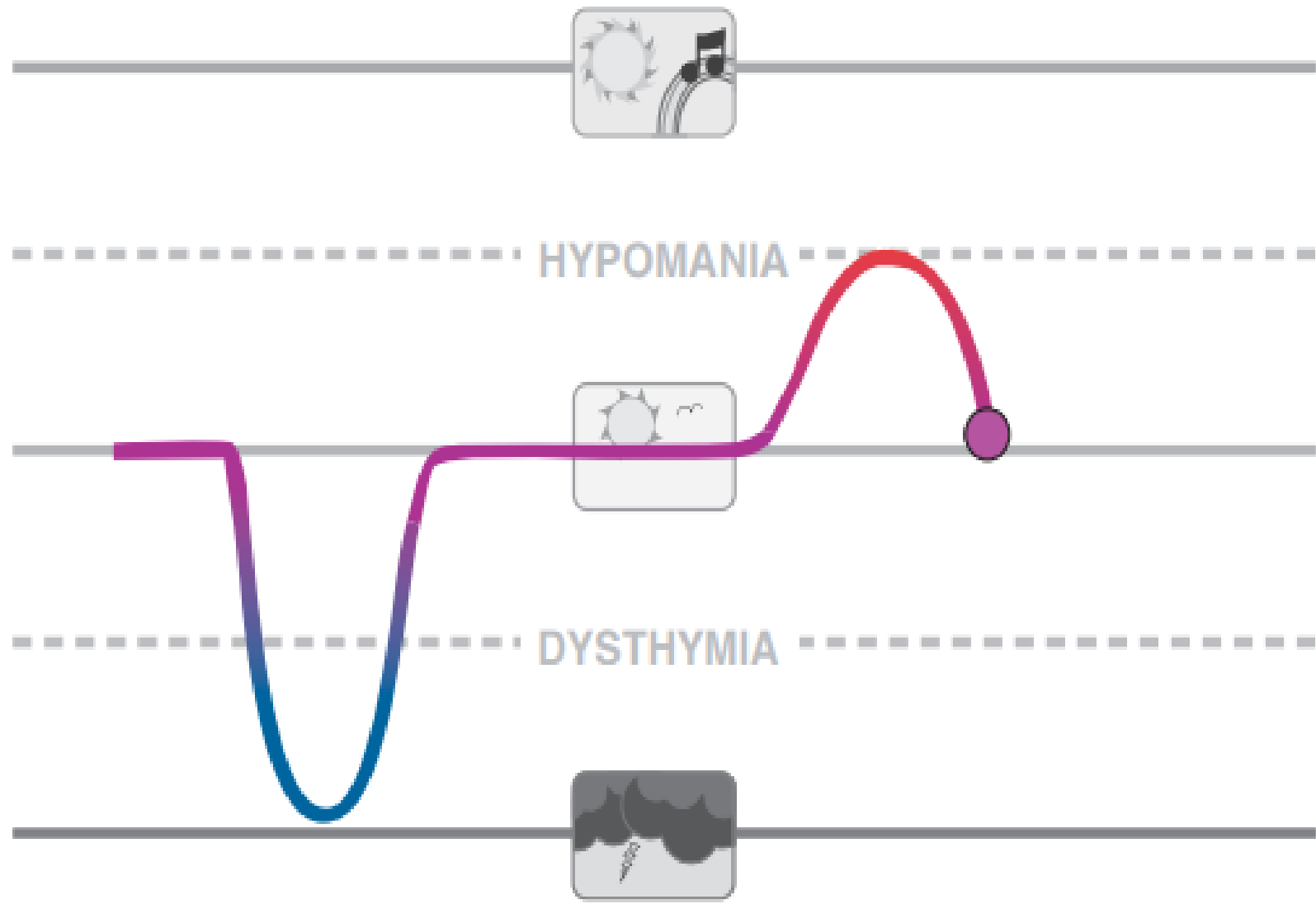
Bipolar I

Manic or Mixed Episode \pm Major Depressive Disorder

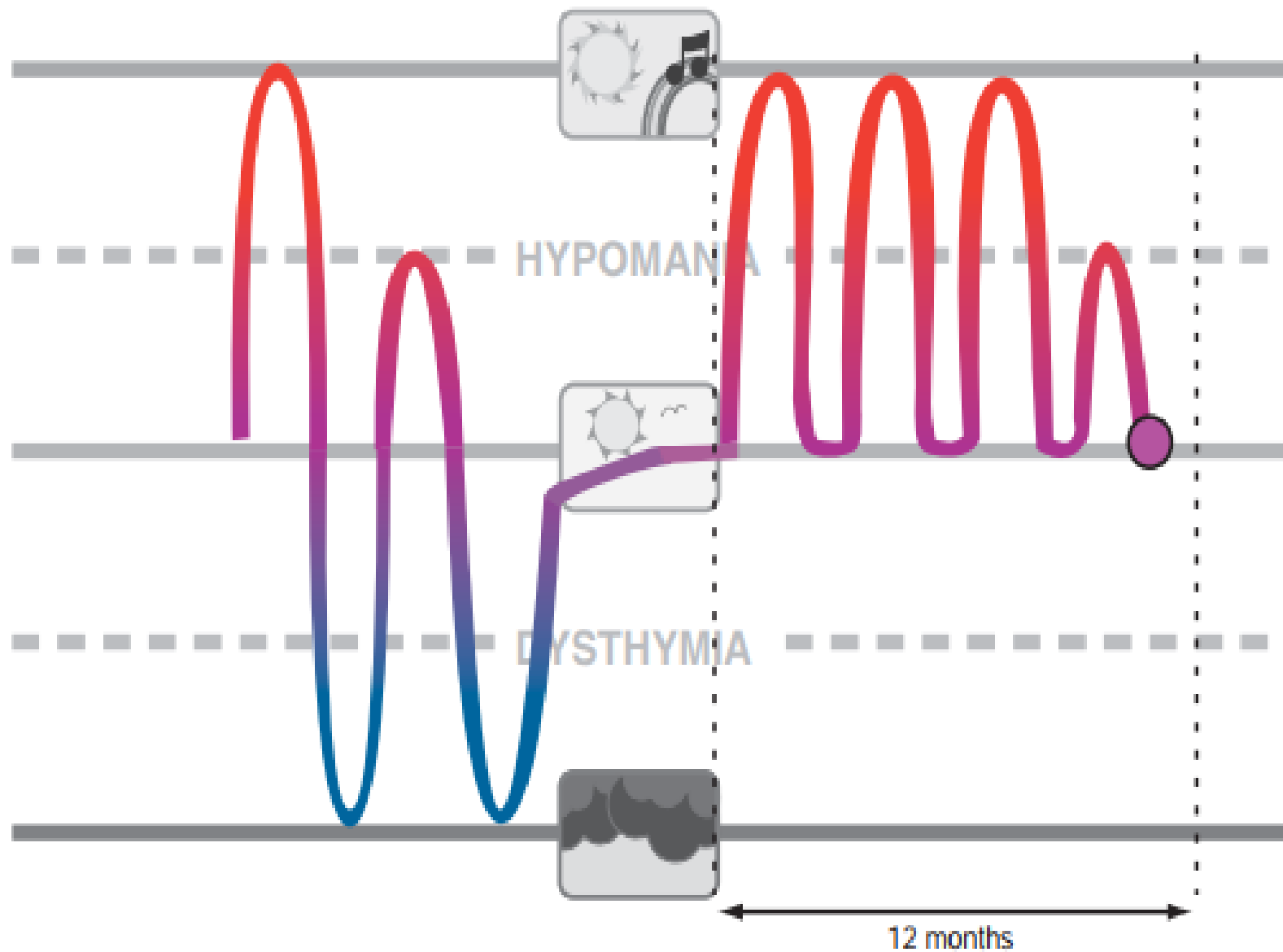


Bipolar II

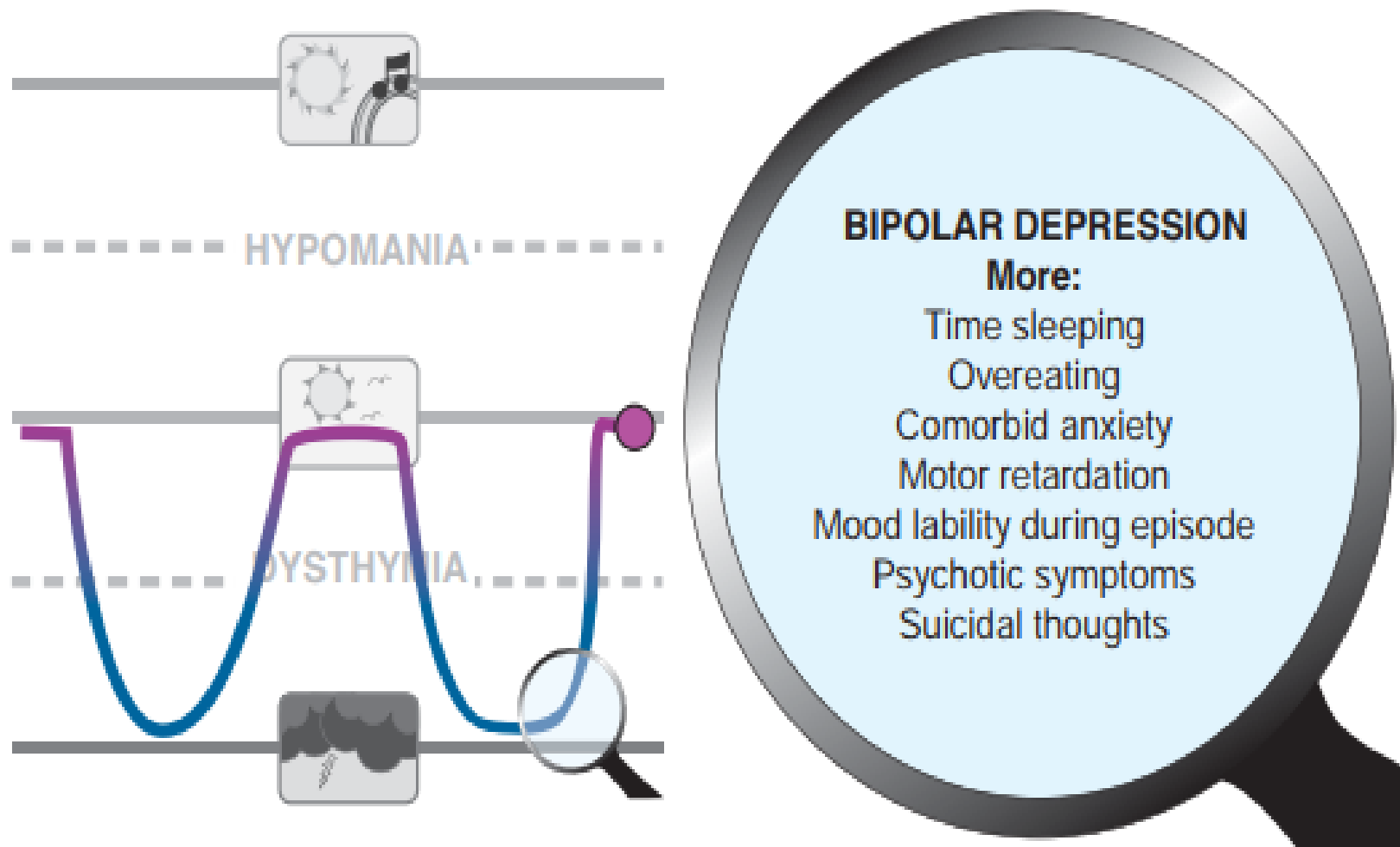
Depressive and Hypomanic Episodes



Rapid Cycling Mania



Identifying Bipolar Depression: Hints From Current Symptoms

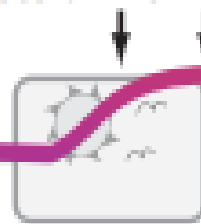


What Is a Mood Stabilizer: Mania-Minded Treatments

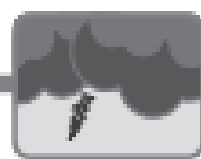
treat from above



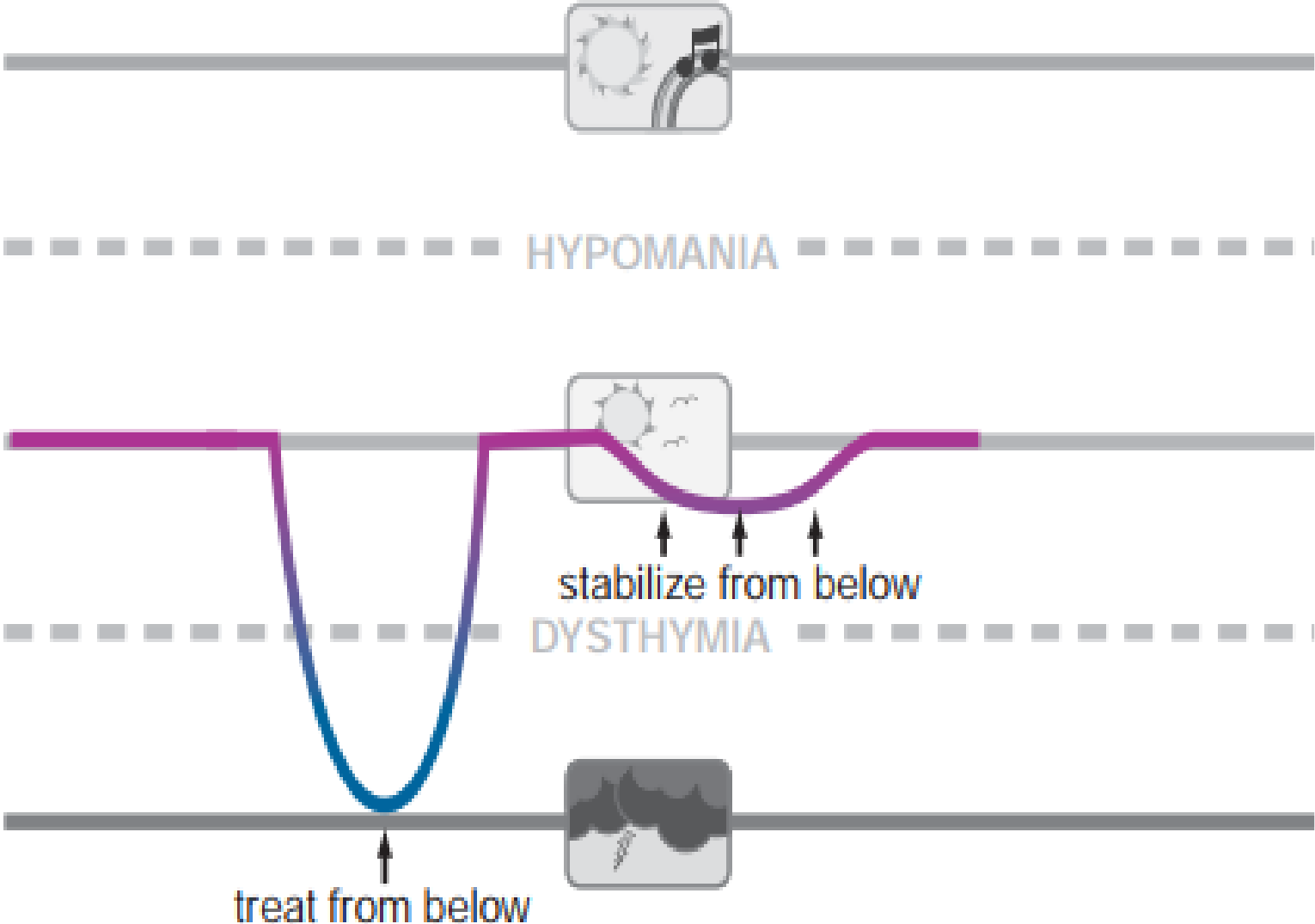
HYPOMANIA
stabilize from above



DYSTHYMIA



What Is a Mood Stabilizer: Depression-Minded Treatments



تثبیت کننده های خلق

- لیتیوم

- والپروات سدیم

- کاربامازپین

- لاموتریزین

لیتیوم

- عدم اتصال به پروتیین های پلاسما
- سوخت و ساز نمی شود و مستقیما از کلیه دفع می شود
- نیمه عمر حدود ۲۰ ساعت
- ۵ تا ۷ روز زمان می برد تا به غلظت پلاسمایی متعادل برسد
- از سد خونی مغزی به راحتی رد نمی شود (عدم مشکل در بیش مصرف تک دوز و مسمویت در مصرف طولانی مشکل ساز)

کاربرد بالینی

□ اختلال دو قطبی :

- در دو قطبی با سابقه خانوادگی مثبت ، بدون سوء مصرف مواد ، یوفوریک موثرتر

- در ۸۰ درصد موارد پیشگیری از عود

- شروع اثر بین ۱ تا ۳ هفته

□ اختلال افسردگی اساسی :

- بیشتر به عنوان درمان کمکی

کاربرد بالینی

- بروز افسردگی در فرد تحت درمان با لیتیوم: بررسی هیپوتیرویدی، سوءمصرف مواد، عدم رعایت مصرف دارو
- اختلال اسکیزوافکتیو: در افرادی که علائم خلقی غلبه دارد لیتیوم موثر است. (لیتیوم SDA+ یا DRA)
- اسکیزوفرنی: در صورت عدم تحمل داروهای آنتی سایکوتیک از لیتیوم می توان استفاده کرد.
- سایر مصارف: کنترل پرخاشگری در اسکیزوفرنی، اختلال سلوک، کم توانی ذهنی

□ درمان نگهدارنده:

- در پیشگیری از مانیا موثرتر از افسردگی

❖ موارد نیازمند به درمان نگهدارنده:

✓ در تمام موارد با حمله دوم

✓ در حمله اولی که :

- مردان

- شروع ناگهانی

-نوجوانان

-شدید بودن دوره اول

-عدم وجود عوامل زمینه ساز

-خطر خودکشی بالا

-شروع بیماری با مانیا

اثرات جانبی

• بروز عوارض در ۸۰٪ بیماران

چک سطح خونی دارو در فواصل منظم ضروری

□ عوارض عصبی:

- خوش خیم و غیر سمی: احساس ملال، طولانی شدن زمان واکنش، نقایص حافظه
- ترمور: وضعیتی و به ندرت خارج هرمی (درمان با ایندراال)
- سمی: لرزش خشن، دیزارتری، آتاکسی، تحریک پذیری عصبی عضلانی، تشنج، کوما و مرگ

اثرات جانبی

□ اثر روی غدد درون ریز:

➤ تیروئید: گواتر، کم کاری تیروئید (بیشتر در زنان و در ۲ سال اول درمان و در صورت بروز تند چرخی)، آگزیوفتالمی، پرکاری تیروئید (نادر)

➤ پاراتیروئید: پرکاری پاراتیروئید، آدنوم

□ قلبی و عروقی: تغییرات خوش خیم موج T، اختلال کارکرد گره سینوسی (قبل از مصرف بررسی بیماری قلبی، سابقه غش های غیر قابل توجه، سابقه خانوادگی بیماری قلبی یا مرگ توجیه نشده قبل از ۴۵ سالگی)

□ کلیوی: دیابت بیمزه نفروژنیک، سندرم نفروتیک، کاهش برون ده ادراری، RTA

اثرات جانبی

□ پوستی: آکنه، ریزش مو، تشدید پسوریازیس، راش

□ گوارشی: بی اشتها، تهوع، استفراغ، اسهال (درمان با لوپرامید، بیسموت و یا دیفنوکسیلات)

□ سایر عوارض: تغییر سوخت و ساز کربو هیدراتها، افزایش وزن (کم کاری تیروئید، ادم، مصرف مفرط نوشابه های غیر الکلی و آب میوه ها برای فرونشانی عطش ناشی از لیتیوم)، احتباس مایعات

• آزمایشات قبل از شروع:

- نوار قلب

- تست تیروئید و کلیه

-الکتروولیت

- شمارش خون

- تست حاملگی

- شروع با ۶۰۰ تا ۹۰۰ میلی گرم در روز
- دوز معمول ۹۰۰ تا ۱۸۰۰ میلی گرم در روز
- سطح سرمی ۱ تا ۱/۵ در فاز حاد و ۱/۸ تا ۱ در فاز نگهدارنده
- سطح لیتیوم هر ۲ تا ۶ ماه چک شود

ریسک فاکتورهای مسمومیت با لیتیوم

افزایش دریافت لیتیوم

کاهش دفع لیتیوم

بیماریهای کلیوی

کاهش سدیم رژیم غذایی

تداخلات دارویی دهیدراتاسیون

بیماران مسن و دریافت کننده داروهای دیورتیک

مسمومیت با لیتیوم

- خفیف تا متوسط (سطح ۱/۵ تا ۲ میلی اکی والان در لیتر): استفراغ، درد شکمی، خشکی دهان، آتاکسی، سرگیجه، تکلم جویده جویده، نیستاگموس، بی حالی یا برافشفتگی، ضعف عضلانی
- متوسط تا شدید (سطح ۲ تا ۲/۵): بی اشتها، تهوع و استفراغ پایدار، تاری دید، فاسیکولیشن عضلانی، حرکات کلونیک اندام، تشدید DTR، حرکات کره آتتوید، تشنج، دلیریوم، سنکوپ، تغییرات EEG، کوما، افت فشار خون، آریتمی قلبی و اختلال هدایتی قلبی
- شدید (بالای ۲/۵): تشنج جنرالیزه، الیگوره و نارسایی قلبی، مرگ

تدابیر درمانی در مسمومیت با لیتیوم

✓ مراجعه فوری بیمار به بیمارستان

✓ قطع لیتیوم و مصرف مایعات

✓ معاینه کامل جسمی و بررسی وضعیت روانی

✓ آزمایش فوری سطح لیتیوم، الکتروولیت های سرم، کارکرد کلیه و ECG

✓ در صورت مصرف زیاد لیتیوم، خارج کردن لیتیوم با القای استفراغ، شستشوی معده و زغال فعال

✓ در صورتی که سطح لیتیوم بالای 4 mEq/L باشد، شروع همودیالیز

آموزش به بیماران تحت درمان با لیتیوم

✓ مصرف منظم و طبق دستور پزشک

✓ فراموشی یک وعده، مصرف فوری آن وعده مگر اینکه ۴ ساعت یا کمتر به مصرف وعده بعدی مانده باشد.

✓ انجام منظم آزمایشهای مورد نیاز

✓ برای آزمایش لیتیوم ۱۲ ساعت از آخرین وعده لیتیوم گذشته باشد

✓ از مصرف دارهای بدون نسخه مثل ایبوپروفن، ناپروکسن خودداری شود

تداخلات مهم دارویی:

✓ داروهای کاهش دهنده سطح Li:

- بی کربنات سدیم.
- مهارکننده های کربنیک آنهیدراز (استازولامید).
- دیورتیک های اسموتیک (کافئین ، تیوفیلین ، آمینوفیلین).

✓ داروهای افزایش دهنده سطح Li:

- NSAIDs (به غیر از آسپرین و سولینداک).
- ACEIs و ARBs.
- دیورتیک ها (به جز دیورتیک های اسموتیک و مهار کننده های کربنیک آنهیدراز).
- مترونیدازول.
- پروپرانولول.

آموزش به بیماران تحت درمان با لیتیوم

✓ از هر گونه تغییر ناگهانی رژیم و میزان دریافت مایعات خودداری شود، کافیین و الکل به عنوان مدر عمل می کنند و غلظت لیتیوم را کاهش می دهند.

✓ روزانه $\frac{2}{5}$ تا $\frac{3}{5}$ لیتر مایعات نوشیده شود و میزان نمک در حد معمولی باشد.

✓ ورزشهای سنگین به علت تعریق، استفراغ یا اسهال روی سطح لیتیوم اثر می گذارد

✓ تهوع، یبوست، لرزش، افزایش عطش، پرادراری، افزایش وزن، ادم را به پزشک اطلاع دهید.

✓ تاری دید، کانفیوژن، بی اشتهایی، اسهال، استفراغ، ضعف عضلانی، بی حالی، تکلم جویده جویده، سرگیجه، دم تعادل، ناتوانی در ادرار کردن، تشنج می توانند نشانه مسمومیت شدید باشند و نیاز به مراجعه فوری دارند.

والپروات سدیم

- نیمه عمر ۸ تا ۱۷ ساعت
- قرص ۲۰۰ میلی گرم و قرص دپاکین ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم
- متابولیسم در کبد
- قبل از شروع انجام **شمارش خونی و کارکرد کبد** و تست حاملگی
- **افزایش تا ۳ برابری ترانس آمینازها** اگر بدون علامت باشد مشکلی ندارد

کاربرد بالینی

- درمان شیدایی : پاسخ بهتر در موارد **تند چرخه**، همراه با سومصرف **مواد**، سابقه خانوادگی **منفی**، **دیسفوریک (تحریک پذیر)** و **همبودی** ها، در کودکان و سالمندان به علت عوارض شناختی، پوستی، تیروئید و کلیوی کمتر بر لیتیوم ارجح است.
- دوره **افسردگی** دو قطبی : کارایی **کمتر** از دوره شیدایی
- درمان نگهدارنده : کارایی معادل لیتیوم و حتی تحمل بهتر

کاربرد بالینی

□ اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو: در درمان علائم سایکوز به تنهایی موثر نیست و اثر آن در اختلال اسکیزوافکتیو کمتر از دو قطبی امی باشد.

□ سایر اختلالات: ترک الکل و پیشگیری از عود مصرف، اختلال پانیک، PTSD، اختلال کنترل تکانه، اختلال شخصیت مرزی، سراسیمگی رفتاری و دمانس

عوارض شایع

➤ تحریک گوارشی

➤ تهوع

➤ رخوت زایی (sedation)

➤ ترمور

➤ افزایش وزن

➤ ریزش مو

عوارض خطرناک

- ✓ سمیت کبدی (خطر در مصرف چند دارویی، سن کمتر از ۲ سال، کم توانی ذهنی بیشتر است)
- ✓ پانکراتیت (نادر)
- ✓ هیپرآمونمی (در ترکیب با کاربامازپین شایع تر، ترمور خشن، پاسخ به ال کارنیتین)
- ✓ تراتوزنیسیتی (نقص لوله عصبی ۴-۱٪، تجویز فولیک اسید و ب کمپلکس در تمام زنان سن باروری)
- ✓ خواب الودگی در سالمندان
- ✓ ترومبوسیتوپنی (در صورت علامت دار بودن، کاهش دوز)

- شروع با ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم
- دوز معمول ۱۲۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی گرم در روز

آزمایشهای توصیه شده حین مصرف والپروات

➤ پیش از درمان (LFT,CBC,WBC.Plt)

➤ حین درمان (آزمایش کبدی و CBC,Plt یک ماه پس از شروع درمان و سپس هر ۶-۲۴ ماه در صورتی که مشکلی در آزمایش نباشد)

➤ در صورت مختل بودن تست کبد:

✓ افزایش خفیف ترانس آمینازها (کمتر از ۳ برابر نرمال): پایش هر ۲-۱ هفته و در صورت تثبیت و پاسخ درمانی به دارو چک هر ۳-۱ ماه یک بار

✓ افزایش بیش از ۳ برابر ترانس آمینازها: کاهش دوز یا قطع، در صورت بازگشت ترانس آمینازها شروع مجدد یا افزایش دوز

تداخلات دارویی مهم:

➤ والپروات داروی مهار کننده سیتوکروم P450 است.

➤ دارو های القاء کننده یا مهار کننده سیتوکروم از جمله:

■ کاربامازپین: سطح والپروات پایین می آید و سطح کاربامازپین

بالا می رود.

■ لاموتریژین: سطح لاموتریژین ۲ برابر می شود.

carbamazepine

Indications:

Trigeminal neuralgia (FDA approved). ○

Temporal lobe epilepsy (FDA approved). ○

Acute mania (FDA approved). ○

Maintenance therapy for bipolar disorder. ○

Anti-depressant. ○

Analgesia. ○

Schizoaffective. ○

Alcohol detoxification. ○

PTSD. ○

کاربامازپین

- ابتدا به عنوان داروی ضد افسردگی ساخته شد
- امروزه به عنوان تثبیت کننده خلق خط دوم استفاده می شود.
- دفع کبدی
- در مصرف طولانی به علت خود القایی انزیمهای کبدی نیمه عمر به ۱۲ ساعت کاهش می یابد.
- خطرات نورو توکسیک لیتیوم را بیشتر می کند

کاربرد بالینی

□ اختلال دو قطبی

✓ **مانیای حاد** : اثر ضد مانیا در ۷۰-۵۰٪ بیماران ظرف ۲-۳ هفته ظاهر می شود، در مانیای دیسفوریک، تند چرخ، سابقه خانوادگی منفی موثر است.

✓ **پیشگیری**: به خصوص در بیماران با BMD II ، اسکیزوافکتیو و مانیای دیسفوریک در پیشگیری از عود موثر

✓ **افسردگی حاد** : در حملات افسردگی دوره ای و افسردگی غیر مزمن ، موارد مقاوم به درمان (ECT) موثر

کاربرد بالینی

□ سایر اختلالات : کنترل علائم حاد ترک الکل ، درمان علائم

PTSD ، کنترل رفتارهای تکانشی و پرخاشگرانه در بیماران غیر

سایکوتیک در هر سنی ، در اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در

کنترل علائم مثبت بارز و رفتار پرخاشگرانه و بیقراری

عوارض جانبی

□ عوارض خفیف گوارشی (تهوع، استفراغ، یبوست، اسهال) و عوارض

CNS (اتاکسی و خواب آلودگی) شایعترین عوارض

□ کاربامازپین وزن را افزایش نمی دهد (بر خلاف لیتیوم و والپروات)

□ عوارض وخیم: اختلالات خونی (آنمی اپلاستیک و آگرانولوسیتوز)

هیپاتیت (افزایش بیش از ۳ برابر ترانس آمینازها دارو قطع شود و

عدم مصرف مجدد) اثرات پوستی (بثورات خوش خیم، درماتیت

اکسفولیاتیو، اریتم مولتی فورم، SJS، TEN) کلیوی (هیپوناترمی)

- دوز معمول ۴۰۰ تا ۱۶۰۰ میلی گرم در روز
- حداقل دو بار در روز مصرف شود
- در صورتی که گلبول سفید زیر ۳۰۰۰ و RBC زیر ۴ میلیون و ANC زیر ۱۵۰۰ و هماتوکریت زیر ۳۲٪ و هموگلوبین زیر ۱۱ و پلاکت زیر ۱۰۰ هزار و رتیکولوسیت زیر ۰/۳٪ باشد، کاربامازپین باید قطع شود

تداخلات مهم دارویی:

کاربامازپین، القاء کننده سیستم سیتوکروم P450 است.

✓ باعث کاهش سطح داروهای چون:

• والپروات سدیم.

• OCP.

• لاموتریزین.

• و

✓ افزایش سطح CBZ با:

■ والپروات سدیم.

■ اریترومايسين.

■ فلوکستین.

■ اریترومايسين

■ و

لاموتریزین

- نیمه عمر ۲۵ ساعت
- دفع کلیوی
- سطح ان با سدیم والپروات بالا می رود
- در ۸ درصد موارد بثورات پوستی که باید قطع شود

Indications:

- Epilepsy. •
- Maintenance therapy for bipolar disorder. •
- Analgesia. •
- Schizophrenia (augmentation). •
- Anger. •

- در اختلال دوقطبی به عنوان درمان **نگهدارنده**
- درمان افسردگی در مرحله **حاد**
- در زیر **۱۶** سال **نباید** استفاده شود.
- دوز معمول بین **۲۰۰ تا ۴۰۰** میلی گرم در روز
- قرص **۲۵ و ۱۰۰ و ۱۵۰** میلی گرم
- معمولاً **افزایش وزن و خواب الودگی نمی دهد**
- بدترین عارضه **استیون جانسون**
- در صورت بروز **تب و لنفادنوپاتی** با بشورات پوستی قطع فوری

احتیاطات در مورد سندرم استیون جانسون:

- احتمال بیشتر در:
 - کودکان
 - همراهی با والپروات.
 - افزایش سریع دوز.
- عدم استفاده از مواد آرایشی جدید در ۳ هفته اول.
- قطع فوری در صورت بروز راش.
- عدم شروع تا ۲ هفته پس از هر نوع راش پوستی.
- عدم شروع در حین سندرم ویرال یا واکسیناسیون.

نحوه تجویز:

✓ SD: در بیماران دوقطبی و در مصرف هم زمان والپروات.

✓ BID در تشنج و در مصرف هم زمان کاربامازپین.

✓ کاهش ۵۰-۲۵٪ دوز در اختلال کبد.

✓ شروع با شبی ۲۵ میلی گرم و افزایش دوبرابری هر دو هفته یک بار.

✓ دوز هدف: ۲۰۰ میلی گرم در ۲ دوز منقسم.

✓ در همراهی با والپروات: نصف دوزهای مذکور.

✓ در همراهی با کاربامازپین: دو برابر دوزهای مذکور.

تداخلات مهم دارویی:

- کاهش سطح با: کاربامازپین، OCP های استروژنی و سایر القاء کننده ها.
- افزایش سطح با: مهار کننده ها نظیر والپروات.
- در صورت قطع مصرف OCP یا کاربامازپین باید دوز LTG نصف شود و در صورت قطع والپروات باید دوز LTG طی دو هفته ۲ برابر شود.

مقدار مصرف لاموتریزین (میلی گرم در روز)

هفته ۴-۵	هفته ۳-۴	هفته ۱-۲	درمان
۱۰۰ تا ۲۰۰ (حداکثر ۵۰۰)	۵۰	۲۵	لاموتریزین (به تنهایی)
۵۰۰ تا ۲۰۰ (حداکثر ۷۰۰)	۱۰۰	۵۰	لاموتریزین + کاربامازپین
۵۰ تا ۲۰۰ (حداکثر ۲۰۰)	۲۵	۲۵ یک روز در میان	لاموتریزین + والپروات



با تشکر از توجه شما