

# درمان دارویی

دکتر محمدرضا شالبافان

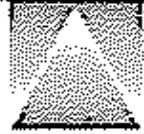
استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

# Antipsychotics

# آنتی سایکوتیک های نسل دوم (آتیپیک):

- بر نشانه های مثبت، منفی و شناختی اسکیزوفرنیا موثرند
- جایگزین آنتی سایکوتیک های نسل اول شده اند چرا که عوارض EPS کمتری می دهند و نیاز به مصرف آنتی کولینرژیک ندارند.
- برای درمان اختلالات خلقی با ویژگی های سایکوتیک و درمان افسردگی نیز کاربرد دارند.
- تمام آن ها بجز کلوزاپین برای درمان مانیای حاد دوقطبی نوع ۱ مورد تایید هستند و الانزاپین برای درمان نگهدارنده نیز مورد تایید است.
- برای درمان آغازین و نگهدارنده اسکیزوفرنیا و اسکیزوافکتیو بزرگسالان و نوجوانان مفیدند
- برای درمان روانپزشکی های مختلف ( ثانوی به ضربه به سر، دمانس و دارویی) مفیدند.
- آریپپرازول، کوئتیاپین و برگزپیرازول به عنوان درمان کمکی افسردگی مورد تایید قرار گرفته است.
- ترکیب فلوکستین و الانزاپین برای افسردگی مقاوم به درمان مورد تایید قرار گرفته است.
- کوئتیاپین در درمان افسردگی دوقطبی کاربرد دارد.

# آنتی سایکوتیک های نسل دوم (آتیپیک):



## CLINICAL HINT:

*Because clozapine can cause severe agranulocytosis, it should be used only in refractory cases of schizophrenia. Clozapine provides a therapeutic niche for patients with severe tardive dyskinesias, unmanageable extrapyramidal symptoms, refractory bipolar disorder, and psychosis secondary to antiparkinsonian drugs.*



## Comparison of Usual Dosing<sup>a</sup> for the Currently Available Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia

Antipsychotic	Typical Starting Dosage	Maintenance Therapy Dose Range	Titration	Maximum Recommended Dosage
Clozapine (tablets)	12.5 mg once or twice a day	150–300 mg/day in divided doses, or 200 mg as a single dose in the evening	The dosage should be increased to 25–50 mg on the second day. Further increases may be made in daily increments of 25–50 mg to a target dose of 300–450 mg per day. Subsequent dosage increases should be made no more than once or twice weekly in increments of no more than 100 mg.	900 mg/day
Risperidone (tablets and oral solution)	1 mg once a day	2–6 mg once a day	Increase to 2 mg once a day on the second day and 4 mg once a day on the third day. In some patients, a slower titration may be appropriate. When dosage adjustments are necessary, further dosage increments of 1–2 mg/day at intervals of not less than 1 week are recommended.	16 mg/day
Risperidone IM long acting	25–50 mg every 2 weeks	Start with oral risperidone for 3 weeks	Starting dose: 25 mg every 2 weeks	50 mg for 2 weeks
Olanzapine (tablets and orally disintegrating tablets)	5–10 mg/day	10–20 mg/day	Dosage increments of 5 mg once a day are recommended when required, at intervals of not less than 1 week.	20 mg/day
Quetiapine (tablets)	25 mg twice a day	Lowest dose needed to maintain remission	Increase in increments of 25–50 mg two or three times a day on the second and third day, as tolerated, to a target dosage of 500 mg daily by the fourth day (given in two or three doses/day). Further dosage adjustments, if required, should be of 25–50 mg twice a day and occur at intervals of not fewer than 2 days.	800 mg/day
Ziprasidone (capsules)	20 mg twice a day with food	20–80 mg b.i.d.	Dosage adjustments based on individual clinical status may be made at intervals of not fewer than 2 days.	80 mg b.i.d.
Ziprasidone (intramuscular)	For acute agitation: 10–20 mg, as required, up to a maximum of 40 mg/day.	Not applicable	For acute agitation: Dosages of 10 mg may be administered every 2 hr, and dosages of 20 mg may be administered every 4 hr up to a maximum of 40 mg/day.	For acute agitation: 40 mg/day, for not more than 3 consecutive days
Aripiprazole (tablets)	10–15 mg once a day	10–30 mg/day	Dosage increases should not be made before 2 weeks.	30 mg/day
Paliperidone (extended-release tablets)	3–9 mg once a day	3–6 mg/day	Plasma concentration rises to a peak approximately 24 hr after dosing.	12 mg/day
Asenapine	5 mg sublingual twice a day	5–10 mg sublingual twice a day	For bipolar I manic patients: dosage is started at 10 mg and decreased eventually to 5 mg twice a day.	10 mg twice a day sublingual
lloperidone	1 mg b.i.d.	12–24 mg in divided doses	Acute schizophrenia.	24 mg in divided doses

Note: Information taken from U.S. Prescribing Information for individual agents.

<sup>a</sup>Dosage adjustments may be required in special populations.

# آنتی سایکوتیک های نسل دوم (آتیپیک):

ارزیابی قبل از درمان:

در بیماران کلیوی یا کبدی دارو را با دوز پایین تر شروع می کنیم.

BP, ECG, CBC, LFT, Cr, BUN, FBS, Lipids

\*الانزاپین و کلوزاپین بیشترین احتمال افزایش وزن و دیابت ملیتوس را دارند

سابقه شخصی و خانوادگی چاقی، دیابت، دیس لیپیدمی، هیپرتانسیون و بیماری قلبی عروقی

قد و وزن

دور کمر

فشار خون

\* موارد فوق بدون در نظر گرفتن طبقه داروی آنتی سایکوتیک توصیه شده است



## Maintenance Monitoring for SDAs

<b>Parameters</b>	<b>Weeks</b>
Weight	4, 8, 12, 16, 52
Waist circumference	52
Blood pressure	12, 52
Fasting glucose	12, 52
Fasting lipid	12; 5 years

# آنتی سایکوتیک های نسل دوم (آتیپیک):

عوارض جانبی:

1. سندرم نورولپتیک بدخیم: سفتی عضلانی، تب، دیس تونی، آکینزی، موتیسم، افت سطح هوشیاری، آژیتاسیون، دیافورز، دیسفاژی، لرزش، بی اختیاری، فشار خون متغیر، لکوسیتوز، افزایش CPK
  2. دیس کینزی تاخیری: کلوزاپین و شاید سایر آنتی سایکوتیک های آتیپیک سبب بهبود این علائم می شوند. داروی جدیدی به نام والبنازین برای درمان این عارضه مورد تایید قرار گرفته است.
- ریسپریدون ممکن است با هیپرپرولاکتمی همراه باشد.
  - کوئتیاپین با عارضه خارج هرمی همراه نیست.
  - زیپراسیدون با افزایش وزن همراه نیست ولی خطر افزایش QTc دارد
  - عوارض کلوزاپین سبب شده به عنوان خط اول استفاده نشود. میوکاردیت و کاردیومیوپاتی از عوارض مهم آن است و افزایش خطر دیابت آن ربطی به اضافه وزن ندارد



# آنتی سایکوتیک های نسل دوم (آتیپیک):

- در صورت شک به میوکاردیت قطع دارو و چک CPK, Troponin , ECG انجام می شود.
- کلوزاپین و کاربامازپین و سایر سرکوب کننده های مغز استخوان را با هم تجویز نمی کنند.
- مصرف همزمان کلوزاپین و لیتیم می تواند خطر حملات تشنجی، کنفیوژن و اختلالات حرکتی را افزایش دهد.
- تجویز همزمان پاروکستین و کلوزاپین خطر نوتروپنی را بالا می برد
- آکاتیثیا از عوارض قابل توجه آریپیرازول است
- در بارداری عوارض حداقلی دارند

# آنتی سایکوتیک های نسل اول (تیپیک):

خط دوم درمان اسکیزوفرنیا به شمار می روند اما در سایکوز حاد استفاده می شوند.

می تواند منجر به بدتر شدن علائم منفی، شناختی و خلقی شود.

۳۰ دقیقه پس از تزریق و ۹۰ دقیقه پس از مصرف خوراکی به حداکثر غلظت پلاسمایی می رسند.

دوز تزریقی نصف دوز خوراکی است.

دوزهای بالا و تجویز وریدی هالوپریدول می تواند با افزایش خطرات قلبی همراه باشد.

تجویز بیش از ۵۰ میلی گرم کلرپرومازین در یک تزریق می تواند با هیپوتنشن جدی همراه باشد

• داروهای طولانی اثر تزریقی (تجویز هر ۱ تا ۴ هفته)

• احتمال عوارض نورولوژیک و خارج هرمی بیش از انواع آتیپیک است.



CLINICAL HINT:

*The coadministration of lorazepam and olanzapine should be avoided because fatalities have occurred.*



## Dopamine Receptor Antagonists

Drug Name	Chemical Classification	Therapeutic Dose Equivalent Oral Dosage (mg)	Relative Potency	Therapeutically (mg/day) <sup>a</sup>	Side Effects		
					Sedation	Autonomic <sup>b</sup>	Extrapyramidal Reactions <sup>c</sup>
Acetophenazine (Tindal)	Phenothiazine: piperazine compound	20	Med	20-100	++	+	++/+++
Chlorpromazine (Thorazine)	Phenothiazine: aliphatic compound	100	Low	150-2,000	+++	+++	++
Chlorprothixene (Taractan)	Thioxanthene	100	Low	100-600	+++	+++	+ / ++
Fluphenazine (Permitil) (Prolxin)	Phenothiazine: piperazine compound	2	High	5-60	+	+	+++
Haloperidol (Haldol)	Butyrophenone	2	High	2-100	+	+	+++
Loxapine (Loxitane)	Dibenzoxazepine	10	Med	30-250	++	+ / ++	++ / +++
Mesoridazine (Serentil)	Phenothiazine: piperidine compound	50	—	—	+++	++	+
Molindone (Moban)	Dihydroindolone	10	—	—	+++	+	+
Perphenazine (Trilafon)	Phenothiazine: piperazine compound	8	Med	8-64	++	+	++ / +++
<sup>d</sup> Pimozide (Orap)	Diphenylbutylpiperidine	1.5	High	2-20	+	+	+++
Prochlorperazine (Compazine)	Phenothiazine: piperazine compound	15	—	—	++	+	+++
Thioridazine (Mellaril)	Phenothiazine: piperidine compound	100	Low	100-800	+++	+++	+
Thiothixene (Navane)	Thioxanthene	4	High	5-60	+	+	+++
Trifluoperazine (Stelazine)	Phenothiazine: piperazine compound	5	Med	5-60	++	+	++
Triflupromazine (Vesprin)	Phenothiazine: aliphatic compound	25	High	20-150	+++	++ / +++	++

<sup>a</sup>Extreme range.

<sup>b</sup>Anti- $\alpha$ -adrenergic and anticholinergic effects.

<sup>c</sup>Excluding tardive dyskinesia, which appears to be produced to the same degree and frequency by all agents with equieffective antipsychotic dosages.

<sup>d</sup>Pimozide is used principally in the treatment of Tourette's syndrome; prochlorperazine is used rarely, if ever, as an antipsychotic agent.

Adapted from American Medical Association. *AMA Drug Evaluations: Annual 1992*. Chicago: Author; 1992.

# Antidepressants

# SSRIs

- همه این داروها بجز فلووکسامین که برای وسواس تایید شده برای افسردگی تایید شده اند
- فلوکستین طولانی ترین نیمه عمر را دارد
- مصرف آن ها با غذا سبب کاهش تهوع و اسهال دارد

# SSRIs

اندیکاسیون های درمانی:

افسردگی: در بعضی مطالعات در افسردگی شدید و ملانکولی، ونلافاکسین و دولوکستین و TCAs کارایی بیشتری از SSRIs دارند. اگر فردی به یک دارو از این خانواده جواب نداد باید داروی دوم از این خانواده امتحان شود



## CLINICAL HINT:

*Suicidal persons often act out their suicidal thoughts more effectively as they recover from their depression. Thus, potentially suicidal persons should be closely monitored during the first few weeks of SSRI therapy.*

# SSRIs

- در افسردگی حاملگی و پس از آن، افسردگی در سالمندان و بیماران طبی و اختلال ملال پیش از قاعدگی این دسته دارویی کارآمد و قابل قبول هستند.
- بیماران دچار افسردگی مزمن را تا چند سال باید تحت درمان دارویی قرار داد.
- با توجه به عارضه جانبی بی خوابی برای فلوکستین، این دارو صبح ها استفاده می شود.
- حداقل باید ۳-۶ هفته دارو به میزان مورد نظر اولیه مصرف شود تا اثر درمانی دیده شود.



## SSRI Dosage

	Starting (mg)	Maintenance (mg)	High Dosage (mg)
Paroxetine	5-10	20-60	>60
Paroxetine CR	25	25-62.5	>62.5
Fluoxetine	2-5	20-60	>80
Sertraline	12.5-25	50-200	>300
Citalopram	10	20-40	>60
Escitalopram	5	10-30	>30
Fluvoxamine	25	50-100	>300



# SSRIs



## CLINICAL HINT:

*Paroxetine is the SSRI most likely to produce a discontinuation syndrome. To limit the development of symptoms of abrupt discontinuation, the dosage of paroxetine should be reduced by 10 mg each week until it is 10 mg/day, at which point it may be decreased to 5 mg/day and stopped after one more week.*

# SSRIs

## عوارض جانبی:

- اختلال عملکرد جنسی: شایعترین عارضه است و غالباً خود را به صورت ارگاسم مهار شده و کاهش میل جنسی نشان می دهد و برخلاف اکثر عوارض پس از گذشت چند هفته برطرف نمی شود. راه حل مشکل کاهش دوز یا تغییر به بوپروپیون یا افزودن آن یا سیلدنافیل به رژیم دارویی است.
- عوارض گوارشی: تهوع، اسهال، بی اشتها، استفراغ و دیس پپسی، مدفوع شل که عموماً وابسته به دوز و گذراست. کاهش اشتها، فلوکستین در هفته بیست به اوج می رسد و سپس معکوس می شود.
- اضافه وزن: در یک سوم موارد دیده می شود که پاروکستین بیشتر از همه آن را نشان می دهد.
- سردرد: فلوکستین بیشتر این عارضه را نشان می دهد



### CLINICAL HINT:

*Headaches usually occur in the morning and can be treated with aspirin or acetaminophen. They usually subside spontaneously after a few weeks.*

# SSRIs

## عوارض جانبی:

- اضطراب: فلوکستین بیشتر سبب این عارضه می شود
- بی خوابی و خواب آلودگی: بهبود خواب نتیجه معمول این دسته دارویی است. فلوکستین بیشتر بی خوابی می دهد. سرتالین به اندازه برابر احتمال خواب آلودگی و بی خوابی می دهد و سیتالوپرام و پاروکستین بیشتر احتمال خواب آلودگی باشد. درمان بی خوابی با بنزودیازپین ها، ترازودون و سایر آرام بخش هاست. راه حل خواب آلودگی تغییر داروست.
- رویاهای واضح یا کابوس
- تشنج: از دارونما چندان بیشتر نیست
- EPS: با فلوکستین بیش از همه دیده می شود
- آثار آنتی کولینرژیک: پاروکستین اثرات بیشتری دارد

# SSRIs

عوارض جانبی:

- عوارض هماتولوژیک: اختلال عملکرد پلاکتی و بویژه در مصرف پاروکستین و فلوکستین نوتروپنی
- کاهش گلوکز خون و هیپوناترمی و SIADH
- بثورات جلدی و واکنش های آلرژیک
- گالاکتوره
- سندرم سروتونین: بویژه در مصرف همزمان یک SSRI با یک MAOI دیده می شود.
- سندرم قطع SSRI: فلوکستین کمترین و پاروکستین بیشترین احتمال سندرم قطع را دارد.
- طول مدت و شدت توهمات ناشی از زولپیدم را افزایش می دهند.

# Venlafaxine

- شروع اثر آن نسبتا سریع تر از سایر داروهاست
- برای افسردگی شدید و ملانکولیک کاربرد دارد و برای MDD و GAD تایید شده است.
- بازجذب سروتونین، نوراپینفرین و تا حدی دوپامین را مهار می کند و بر سایر گیرنده ها تقریبا بی اثر است.
- تهوع از عوارض شایع است که با مصرف کپسول کاهش می یابد.
- عارضه جنسی آن مانند SSRIs است.
- ممکن است سبب افزایش فشار خون بویژه در دوز بالای ۳۰۰ شود.

# بوپروپیون

- نورآدرنرژیک و دوپامینرژیک است
- خواص شبه محرک ها دارد
- بویژه برای درمان افسردگی همراه با فقدان انرژی و کندی روانی - حرکتی مفید است.
- برای ترک سیگار مورد تایید است
- فاقد عوارض جانبی جنسی، قلبی و تغییرات آزمایشگاهی می باشد
- تقریبا سبب خواب آلودگی ، افزایش وزن، عوارض آنتی کولینرژیک و هیپوتنشن ارتوستاتیک نمی شوند
- ممکن است اضطراب و بی قراری بیمار را تشدید کند
- می تواند سبب تشدید روانپریشی شود
- میزان تشنج در نوع آهسته رهش آن برابر با SSRIs است
- در شیردهی توصیه نمی شود
- دوز متوسط ۱۵۰-۳۰۰mg

# Duloxetine

- SNRI است و برای درمان MDD موثر است
- برای نوروپاتی دیابتی نیز مورد تایید قرار گرفته است.
- تهوع، خشکی دهان و بی خوابی شایعترین عوارض جانبی هستند
- افزایش خفیف فشارخون دیده می شود

## میرتازاپین

- آنتی هیستامینرژیک، نورآدرنرژیک و سروتونرژیک است
- فاقد عوارض جانبی چون اضطراب، جنسی و گوارشی است
- خواب آور و اشتها آور است
- در شیردهی داد نمی شود
- دوز متوسط ۱۵-۳۰mg



# ترازودون

- برای افسردگی به تایید رسیده و خواب آور است
- عوارض آنتی کولینرژیک ندارد
- با افزایش خطر عارضه پریاپیسم همراه است
- در شیردهی و بارداری ممنوع است



## Clinical Information for the Tricyclic and Tetracyclic Drugs

Generic Name	Trade Name	Usual Adult Dosage Range (mg/day) <sup>a</sup>
Imipramine	Tofranil	150–300 <sup>b</sup>
Desipramine	Norpramin	150–300 <sup>b</sup>
Trimipramine	Surmontil	150–200
Amitriptyline	Elavil	150–300 <sup>b</sup>
Nortriptyline	Pamelor, Aventyl	50–150
Protriptyline	Vivactil	15–60
Amoxapine	Asendin	150–400
Doxepin	Adapin, Sinequan	150–300 <sup>b</sup>
Maprotiline	Ludiomil	150–225
Clomipramine	Anafranil	150–250

<sup>a</sup>Exact range may vary among laboratories.

<sup>b</sup>Includes parent compound and desmethyl metabolite.

# MAOIs

- خط دوم یا سوم درمان هستند
- باید رژیم عاری از تیرامین رعایت شود
- بین مصرف این داروها و داروهای سروتونرژیک حداقل باید ۲ هفته فاصله باشد

# Antimanic agents

# لیتیوم

- برای درمان کوتاه مدت یا پروفیلاکتیک دوقطبی ۱ به کار می رود
- در درمان افسردگی MDD و دوقطبی موثر است
- اتصال به پروتئین ندارد و دفعش کلیوی است
- برای کنترل علائم مانیا در چند هفته اول بهتر است بنزودیازپین یا آنتی سایکوتیک تیپیک استفاده کرد
- بررسی پیش از درمان: CBC, ECG, TFT, BUN, Cr, Electrolytes, Gravindex
- اندکس درمانی لیتیوم باریک است و با دهیدراتاسیون سطح ممکن است سمی شود
- سطح بیش از ۲ میلی اکیوالان در لیتر سمی است

# لیتیوم

- سطح آن باید پس از ۵ روز بررسی شود و دوز تنظیم شود
- عوارض: تشنگی، پرادراری، ترمور، مزه فلزی دهان، کندی و ابهام شناختی و ناراحتی گوارشی، هیپوتیروئیدی، سمیت کلیوی(نادر)
- در کنار کاربامازپین و والپروات به خوبی تحمل می شود.
- در صورتی که بیمار روی لیتیوم دچار افسردگی شود باید کارکرد تیروئید چک شود
- دفع کلیوی است لذا در بیماران دچار مشکلات کلیوی باید با احتیاط تجویز شود و در مبتلایان به اختلال کبدی بهترین انتخاب است

# لیتیوم

- در صورتی که بیمار دچار اپیزود افسردگی شود در حین درمان با لیتیم موارد زیر باید مد نظر باشد:
- هیپوتیروئیدی ناشی از لیتیم، سوء مصرف مواد و نبودن همکاری مناسب بیمار برای مصرف دارو
- استراتژی های درمانی در صورت رد علل فوق، افزایش دوز لیتیم، افزودن لیوتیرونین، سدیم والپروات یا کاربامازپین است

# لیتیوم

- مواردی که باید درمان نگهدارنده لیتیم را مدنظر قرار داد:
  - اولین اپیزود در نوجوانان، افراد دارای سابقه خانوادگی اختلال دوقطبی ۱، افراد فاقد سیستم های حمایتی مناسب، افراد فاقد عوامل مستعد کننده برای اپی زود نخست، اولین اپیزودها بسیار شدید باشد، احتمال بالای خودکشی، افراد ۳۰ سال به بالا، آغاز ناگهانی اپیزود اول، اولین اپیزود مانیا و در مردان
- قطع ناگهانی لیتیم می تواند سبب افزایش احتمال عود شود
- در بارداری گروه D است





## Common Lithium Side Effects and Their Management

Side Effect	Possible Approaches (Most Not Based on Strong Evidence)
Tremor (C); usually worse under social scrutiny	Lower dose ++; use $\beta$ -blocker, such as propranolol (Inderal) 10 mg four times daily ++ Consider primidone (Mysoline) as alternative + Replace some of lithium (Eskalith) dose with dihydropyridine calcium channel blocker +
Gastrointestinal distress (O)	Lower dose + Switch lithium preparations $\pm$ Replace some of lithium dose with a calcium channel blocker $\pm$
Weight gain (O)	Warn and treat in advance $\pm$ Avoid nondiet sodas + Consider weight loss adjuncts ++
Cognitive impairment (UC)	Treat residual depression + Check thyroid Even if euthyroid, consider treating with $T_3$ +++
Increased urination (C) (diabetes insipidus, i.e., blockage of vasopressin receptor response at level of decreased production of cyclic adenosine monophosphate)	If extreme or functionally impairing, treat with thiazide diuretics or amiloride (Midamor) Switch to other mood stabilizing agents Carbamazepine (Tegretol) does not cause diabetes insipidus but does not correct lithium-related diabetes insipidus
Kidney function impairment (UC)	Reduce dose $\pm$ Monitor closely Discontinue drug if rise in creatine is consistent $\pm$ Replace with other mood stabilizers +
Psoriasis (O, I)	Omega-3 fatty acid supplementation may help suppress lithium effect +
Acne (O)	Retinoic acid only for women not of childbearing age or men ++ Tetracycline (Achromycin V), clindamycin (Cleocin) +
Hypothyroidism (O)	Replace with $T_4$ ++ Use $T_4$ and $T_3$ combination if mood remains low +

+, likely works; ++, many case reports; +++, well supported, controlled data;  $\pm$ , questionable or hypothetical; C, common; D, dose related; I, idiosyncratic; O, occasional;  $T_3$ , triiodothyronine;  $T_4$ , thyroxine; UC, uncommon; VC, very common; VR, very rare.



## Drug Interactions with Lithium

Drug Class	Reaction
Antipsychotics	Case reports of encephalopathy, worsening of extrapyramidal adverse effects, and neuroleptic malignant syndrome. Inconsistent reports of altered red blood cell and plasma concentrations of lithium, antipsychotic drug, or both
Antidepressants	Occasional reports of a serotoninlike syndrome with potent serotonin reuptake inhibitors
Anticonvulsants	No significant pharmacokinetic interactions with carbamazepine or valproate; reports of neurotoxicity with carbamazepine; combinations helpful for treatment resistance
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	May reduce renal lithium clearance and increase serum concentration; toxicity reported (exception is aspirin)
Diuretics	
Thiazides	Well-documented reduced renal lithium clearance and increased serum concentration; toxicity reported
Potassium sparing	Limited data, may increase lithium concentration
Loop	Lithium clearance unchanged (some case reports of increased lithium concentration)
Osmotic (mannitol, urea)	Increase renal lithium clearance and decrease lithium concentration
Xanthine (aminophylline, caffeine, theophylline)	Increase renal lithium clearance and decrease lithium concentration
Carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide)	Increase renal lithium clearance
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors	Reports of reduced lithium clearance, increased concentrations, and toxicity
Calcium channel inhibitors	Case reports of neurotoxicity; no consistent pharmacokinetic interactions
Miscellaneous	
Succinylcholine, pancuronium	Reports of prolonged neuromuscular blockade
Metronidazole	Increased lithium concentration
Methyldopa	Few reports of neurotoxicity
Sodium bicarbonate	Increased renal lithium clearance
Iodides	Additive antithyroid effects
Propranolol	Used for lithium tremor. Possible slight increase in lithium concentration.

# Na Valproate (Depakine)

- داروی خط اول اپیزود مانیای حاد در اختلال دوقطبی ۱ است
- از آنجا که نسبت به لیتیم عوارض شناختی، پوستی، تیروئیدی و کلیوی مناسب تری دارد برای درمان مانیای حاد در کودکان و سالمندان ارجح است
- برای درمان اپیزود افسردگی کمتر موثر است
- در درمان نگهدارنده نیز موثر است اما مورد تایید FDA قرار نگرفته است.
- در مبتلایان به تندچرخ، در مانیای دیسفوریک و مختلط، مانیای ثانویه به یک اختلال طبی عمومی، مصرف همزمان مواد، حملات پانیک و پاسخ ناکافی به لیتیم، والپروات بر لیتیم ارجح است.

# Na Valproate(Depakine)

- اندکس درمانی وسیعی دارد
- بررسی پیش از تجویز: CBC, LFT, Gravindex (یک ماه پس از شروع و سپس هر ۶ تا ۲۴ ماه تکرار شود)
- آزمایشات انعقادی و آمیلاز در موارد شک به اختلال اندازه گیری می شود.
- افزایش آنزیم های کبدی تا ۳ برابر معمول نرمال است و نیازمند اقدامی نیست.



## Valproate Side Effects

Side Effect	Treatment	Comment
GI distress (O)	Switch to enteric coated preparation ++ Add histamine 2 blocker + Give with meals or all at night +	— — —
Tremor (O)	↓ Dose + Propranolol (Inderal) + Prophylactic diet and exercise instructions +	— — —
Weight gain (O)	Augment with topiramate (Topamax), sibutramine (Meridia) ++	—
Alopecia (UC)	Prophylaxis with zinc and selenium supplements ±	Straight hair may grow back curly
Polycystic ovary syndrome (UC)	Preventive treatment with oral contraceptives + Switch to lamotrigine (Lamictal) ++	(May precede use of VPA) May be associated with ↑ testosterone
Hepatic enzyme (O) Elevation >3× normal	Monitor direction of change D/C VPA	Patient should advise physician if right upper quadrant pain occurs or if fever, malaise, fatigue, colored urine, or jaundice occurs
Hepatitis	D/C VPA	—
Pancreatitis (VR)	D/C VPA, monitor amylase	Patient should advise physician if severe GI pain, nausea, or vomiting occurs
Asymptomatic ↑ ammonia	↓ Dose, add l-carnitine ±	—
Coarse, flapping tremor	↓ Dose, add l-carnitine ±	—
Encephalopathy	D/C VPA	—
Spina bifida 1%–4% in in utero exposed fetus	Avoid pregnancy + Use birth control pill, other methods + Use folate prophylactically in women of childbearing age +	Avoid VPA and other anticonvulsants in combination (such as carbamazepine (Tegretol))

+, likely works; ++, many case reports; +++, well-supported, controlled data; ±, questionable or hypothetical; C, common; D, dose related; D/C, discontinue; GI, gastrointestinal; I, idiosyncratic; O, occasional; PCO, polycystic ovary; S, sensitivity may cross to other anticonvulsant; UC, uncommon; VC, very common; VPA, valproate; VR, very rare.



## Black Box Warnings and Other Warnings for Valproate

<b>More Serious Side Effect</b>	<b>Management Considerations</b>
Hepatotoxicity	Rare, idiosyncratic event Estimated risk 1:118,000 (adults) Greatest risk profile (polypharmacy, younger than 2 yr of age, mental retardation) — 1:800
Pancreatitis	Rare, similar pattern to hepatotoxicity Incidence in clinical trials data is 2 of 2,416 (0.0008%) Postmarketing surveillance shows no increased incidence Relapse with rechallenge Asymptomatic amylase not predictive
Hyperammonemia	Rare—more common in combination with carbamazepine (Tegretol) Associated with coarse tremor and may respond to L-carnitine administration
Associated with urea cycle disorders	Discontinue valproate and protein intake Assess underlying urea cycle disorder Divalproex is contraindicated in patients with urea cycle disorders
Teratogenicity	Neural tube defect: 1%–4% with valproate Preconceptual education and folate–vitamin B complex supplementation for all young women of childbearing potential
Somnolence in the elderly	Slower titration than conventional doses Regular monitoring of fluid and nutritional intake
Thrombocytopenia	Decrease dose if clinically symptomatic (i.e., bruising, bleeding gums) Thrombocytopenia more likely with valproate levels $\geq 110 \mu\text{g/mL}$ (women) and $\geq 135 \mu\text{g/mL}$ (men)

Adapted from *Physician's Desk Reference*. Oradell, NJ: Medical Economics Company; 2002.

# Lamotrigine

- فاصله اپیزودهای خلقی را در دوقطبی ۱ بیشتر می کند و اثر آن در افسردگی قوی تر از مانیاست
- به منظور کاهش خطر بثورات جلدی نیازمند افزایش تدریجی است و در صورت مشاهده آن باید در عرض ۱-۲ روز قطع شود
- در افراد زیر ۱۶ سال نباید استفاده شود
- سایر عوارض: تهوع، سداسیون، آتاکسی و بی خوابی
- در بارداری تقریباً خطری ندارد
- سرترالین سطح آن را بالا می برد



Table 29-24

**Gradual Introduction of Lamotrigine in Adults with Bipolar Disorder**

	<b>Lamotrigine with Valproate (mg/day)</b>	<b>Lamotrigine with Carbamazepine (mg/day)</b>	<b>Lamotrigine with Neither (mg/day)</b>
Weeks 1 and 2 dose	12.5	50	25
Weeks 3 and 4 dose	25	100	50
Week 5 dose	50	200	100
Subsequent weekly dose increments	25–50	100	50–100
FDA target dose	100	400	200
Typical final dose range	100–200	400–800	200–400

FDA, U.S. Food and Drug Administration.



# Carbamazepine (Tegretol)

- برای درمان مانیای حاد و پروفیلاکسی دوقطبی ۱ و دوره های افسردگی موثر است
- ارزیابی پیش از درمان: LFT ,CBC ,ECG ,Electrolytes ,Retic ,Gravidex
- عوارض جانبی: تهوع، سداسیون، آتاکسی، سمیت کبدی(نادر)، هیپوناترمی و سرکوب مغز استخوان (به ندرت)، درماتیت اکسفولیاتیو (نادر اما بالقوه کشنده)
- القاگر قوی کبدی است و می تواند سطح سایر داروهای کبدی را کاهش دهد

Shalbafan.mr@iums.ac.ir

