

چطور نیمه عمر دارو بر انتخاب داروی ضد افسردگی اثر می گذارد؟

مطالعه موردی

افزایش ریسک خودکشی با داروهای ضد افسردگی

داروهای ضد افسردگی در شیردهی

انتخاب داروی ضد افسردگی در بیماران دوقطبی

Depression Let's talk

خبرنامه دارویی

معاونت غذا و دارو- واحد تحقیق و توسعه

دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان



شماره دوم- تیرماه ۱۳۹۶



مدیر مسوول: دکتر فاطمه دباغ

سردبیران: دکتر سید محسن مرتضویان - دکتر فروغ دخت قیصرانی

بندرعباس - بلوار دانشگاه - خیابان نوروز - معاونت غذا و دارو - واحد تحقیق و توسعه - تلفن: ۰۷۶-۳۳۷۵۸۵۵۲

Razi-FDA@hums.ac.ir

دیگر شماره های خبرنامه دارویی را از آدرس زیر دانلود کنید:

<http://www.fdo.hums.ac.ir>



چطور نیمه عمر دارو بر انتخاب داروی ضد افسردگی اثر می گذارد؟



پیروی از دستور داروهای ضد افسردگی یک موضوع بسیار مهم در مدیریت این بیماری می باشد. به این علت که اثر مطلوب و کامل داروهای ضد افسردگی بزودی رخ نمی دهد و بیمار باید هفته ها یا ماه ها این داروها را مصرف کند تا اثر آن ها را مشاهده کند، متقاعد کردن بیماران برای ادامه دادن

درمان و پیروی از دستورهای دارویی را مشکل می سازد. انتخاب یک داروی ضد افسردگی نیز تصمیم بسیار سخت و حساسی است. انتخاب یک دارو به طور معمول بر پایه واکنش های ناخواسته و ویژگی های داروها، درک بیمار و همکاری همراهان بیمار انجام می شود.

برای خانم ۴۸ ساله ۵۰ میلی گرم سرتالین تجویز می شود، اما بیمار سابقه خوبی در پیروی از دستور دارویی ندارد. در حال حاضر نیز پس از یک ماه مصرف سرتالین، به گفته بیمار، دارو کمکی به او نکرده است. برای بیمار، ضد افسردگی های مختلفی امتحان شده است. در مورد این بیمار، پیش بینی آینده کلید درمان است و در واقع میدانی برای هنرنمایی درمانگر است.

گزینه های بسیاری برای انتخاب وجود دارد. می توان دوز سرتالین را افزایش داد، همچنین می توان از بیمار خواست که سرتالین را چند هفته دیگر ادامه دهد. اما با توجه به سابقه بد بیمار در رابطه با پیروی نکردن از دستورهای دارویی، همچنین با توجه به اینکه سرتالین اثری بر بیمار نگذاشته است، باید رمزگشایی شود که بیمار به طور واقعی چند روز دارو را مصرف کرده است.

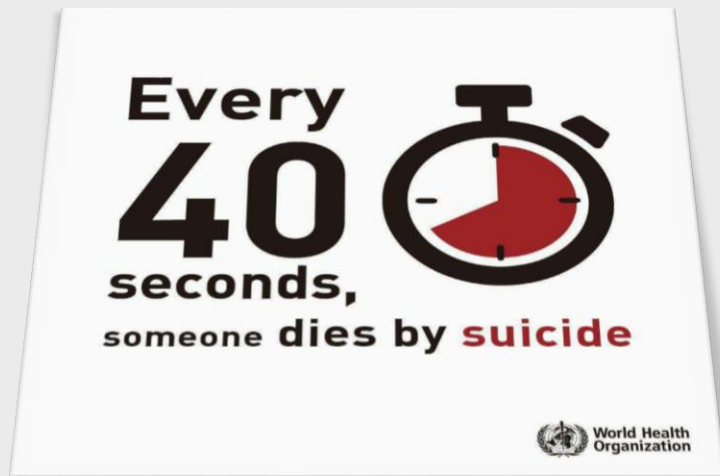
در این مورد و بیماران مشابه، می توان داروی ضد افسردگی را تغییر داد. برای نمونه می توان داروی فلوکستین را جایگزین کرد که نیمه عمر* طولانی تری دارد (نیمه عمر متابولیت فعال فلوکستین ۴ تا ۱۶ روز است در حالی که نیمه عمر سرتالین نزدیک به ۲۶ ساعت است). این دارو به ویژه در کسانی که در مصرف دارو قابل اعتماد نیستند، سودمندی بیشتری دارد. از قلم انداختن یک دوز فلوکستین تاثیر زیادی بر اثر بخشی آن نخواهد گذاشت.

* نیمه عمر: مدت زمانی که غلظت دارو در بدن به نصف می رسد. نیمه عمر دارو ارتباط با کلیرانس و حجم توزیع دارو در بدن دارد. به طور معمول پس از ۵ نیمه عمر، نزدیک به ۹۷ درصد دارو از بدن دفع می شود.

مطالعه موردی

خانم ۷۰ ساله دچار دمانس متوسط به همراه دختر خود به داروخانه می آید تا داروی تجویز شده آریپیپرازول ۵ میلی گرم خوراکی هر ۶ ساعت در صورت نیاز را بگیرد. دمانس بیمار ۳ سال پیش تشخیص داده شده است و داروی دنپزیل ۱۰ میلی گرم در زمان خواب و ممانتین آهسته رهش ۲۸ میلی گرم یک بار در روز برای این منظور تجویز شده است. بیمار دچار افسردگی و دوره های اضطراب شده است و برای این مشکل به اورژانس آمده است. آریپیپرازول توسط پزشک اورژانس برای این منظور تجویز شده است. اکنون در داروخانه، دختر بیمار از شما می پرسد که آیا آریپیپرازول برای درمان اضطراب و افسردگی مادرش داروی مناسبی است؟ بیمار مشکل دیگری و حساسیت دارویی ندارد. پیشنهاد شما چیست؟ پاسخ را می توانید در صفحه پایانی بخوانید.

افزایش ریسک خودکشی با داروهای ضد افسردگی



در سال ۲۰۰۴ سازمان غذا و دارو خطرهایی را در ارتباط با داروهای ضد افسردگی اعلام کرد که مصرف این داروها میزان ریسک فکر به خودکشی و اقدام به خودکشی را در افراد جوان افزایش می‌دهند. این اظهار نظر سازمان FDA مورد بحث و نقد قرار گرفت. بسیاری از متخصصان جامعه پزشکی نگران شدند چرا که عقیده داشتند ضرر این کار بیشتر از سود آن می‌باشد و اگر بیماران متوجه این

امر شوند از ادامه درمان بیماری منصرف می‌شوند. در نتیجه این اظهار نظر که آیا این خطری که FDA اعلام کرده است اثری بر افسردگی و درمان آن دارد یا خیر و اینکه آیا واقعا مصرف داروهای ضد افسردگی میزان خودکشی را در این بیماران تغییر می‌دهد یا خیر، مطالعه‌هایی صورت گرفت. طی این مطالعه‌ها نشان داده شد که میزان فکر به خودکشی یا اقدام به آن به میزان ۰.۴٪ با داروهای ضد افسردگی بود که این میزان دو برابر افرادی بود که دارونما (۰.۲٪) دریافت کرده بودند. این مشاهده‌ها که در رده‌های سنی متفاوتی صورت گرفت، نشان داد که در بچه‌ها و جوانان زیر ۱۸ سال احتمال بروز این خطر بیشتر است و شواهدی مبنی بر اینکه احتمال بروز این خطر در افراد بالای ۲۴ سال رخ دهد وجود نداشت و هم‌چنین در افراد ۶۵ سال و بالاتر این احتمال اصلا وجود ندارد.

سازمان FDA اعلام کرد که باید میزان سود و زیان مصرف داروهای ضد افسردگی مشخص گردد. این سازمان در سال ۲۰۰۷ اعلام کرد که ریسک خودکشی در افرادی که دچار افسردگی از هر نوعی که هستند افزایش می یابد در نتیجه درمان مناسب افسردگی، آموزش مناسب به خانواده بیمار و پیگیری مستقیم بیمار در هفته های اول شروع درمان (ابتدا ۴ هفته و بعد ۱۲ هفته) و همچنین در ادامه روند دارو درمان چه هنگام افزایش یا کاهش دوز دارو می تواند در جلوگیری از بروز واکنش های ناخواسته دارویی بسیار کمک کننده باشند و به بهبودی بیمار کمک کنند.

منبع:

1. Stone MB. The FDA warning on antidepressants and suicidality—why the controversy? *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 30; 371(18):1668-71.
2. Miller M, et al. Antidepressant Dose, Age, and the Risk of Deliberate Self-harm. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(6):899-909.

داروهای ضد افسردگی در شیردهی

خانم ها به میزان بیشتری نسبت به آقایان دچار افسردگی می شوند (۴ درصد در برابر ۲ و هفت دهم درصد). دست کم ۱۰ درصد خانم ها پس از زایمان به افسردگی مبتلا می شوند. گاهی مراقبان حرفه ای سلامت بیماران (به ویژه داروسازان) از زیان های شیر ندادن به شیرخوار آگاه نیستند. بنابراین باید نسبت سود و زیان مصرف داروها در زمان شیردهی سنجیده شود.

تجویز داروهای ضد افسردگی در شیردهی

داروهای SSRI به طور گسترده ای در زمان بارداری و شیردهی تجویز می شود. زمانی که از داروسازان در زمینه تجویز این داروها در شیردهی مشورت می خواهند، داروسازان باید از موردهای زیر آگاهی داشته باشند.

۱. خطر درمان نشدن افسردگی مادر شیرده بسیار بیشتر از ترشح مقداری از دارو در شیر می باشد.
۲. همه مطالعه ها و داده ها پیشنهاد می کنند که پیامدهای عصبی-رفتاری در شیرخوارگان مادران درمان شده با داروهای ضد افسردگی طبیعی می باشند.

۳. بیشتر داروهای SSRIs (و دیگر ضد افسردگی ها) در زمان شیردهی قابل تجویز هستند.
۴. با مصرف داروهای SSRIs توسط مادر در زمان بارداری، امکان افزایش فشار ریوی در نوزادان وجود دارد.
۵. سندرم ترک (سازگاری ضعیف، ناتوانی، تحریک پذیری و نداشتن نگاه ثابت) در ۲۴ تا ۴۸ ساعت نخست تولد با درصد کم در نوزادانی که مادرانشان داروهای SSRIs مصرف کردند، رخ می دهد.
۶. باید به مادران شیرده توصیه شود که با مصرف داروهای ضد افسردگی، امکان ایجاد واکنش های ناخواسته در نوزادان (مانند خواب آلودگی، تحریک پذیری، کم شیر خوردن و تغییر های عمده در الگوی خواب نوزاد) در حدود ۳ دهم درصد نوزادان وجود دارد.
۷. باید مادران شیرده را آگاه کرد که دانش در مورد اثر درازمدت داروهای ضد افسردگی (مانند بیشتر داروها) در حال کامل شدن می باشد.

پیوند پروتیینی، حجم توزیع و وزن ملکولی بالا ترشح داروها را به شیر انسان محدود می کند. غلظت کم دارو در شیر به طور معمول منجر به دریافت دوز کم دارو در شیرخوار می شود. تناسب بین دوز دریافتی دارو توسط مادر و نوزاد وجود دارد. اگر این تناسب کمتر از ۱۰ درصد باشد، دارو در شیردهی سازگار در نظر گرفته می شود. در ادامه در مورد داروهای SSRIs که در شیردهی ترجیح داده می شوند، بحث می شود.

سرترالین

پیوند پروتیینی بالا (۹۸ درصد)، توزیع بالا (۲۰ درصد) و وزن ملکولی بالا (۳۰۶) منجر به غلظت بسیار پایین این دارو در شیر می شود. در یک مطالعه دوز نسبی در نوزادان (Relative Infant Dose) بین ۴ دهم تا ۲ و ۲ دهم درصد برآورد کرده است.

پاروکستین

پیوند پروتیینی بالا (۹۸ درصد)، حجم توزیع بالا (۳ تا ۲۸) و وزن ملکولی بالا (۳۲۹) منجر به غلظت بسیار پایین و مقدار کم در شیر می شود. در مطالعه های بسیاری نشان داده شده که واکنش های ناخواسته بر روی نوزادان مشاهده نشده و یا در کمترین حد می باشد. این دارو در سه ماهه نخست بارداری (به علت جلوگیری از ناهنجاری های قلبی) منع مصرف دارد، اما این موضوع ارتباطی با شیردهی ندارد. دوز نسبی در نوزادان بین یک و ۲ دهم تا ۲ و هشت دهم درصد می باشد.

فلوکستن

پیوند پروتیینی بالا (۹۵ درصد)، حجم توزیع بالا (۲ و شش دهم) و وزن ملکولی بالا (۳۰۹) منجر به غلظت پایین دارو در شیر می شود. تنها یک مورد کولیک شدید، بی قراری و گریه غیر طبیعی در نوزاد با مصرف این دارو توسط مادر گزارش شده است. از میان همه داروهای SSRIs این دارو بیشترین استفاده را در زمان شیردهی دارد. این دارو در سه ماهه نخست بارداری منع مصرف دارد (به علت جلوگیری از ناهنجاری های قلبی) اما ارتباطی با سازگاری آن در شیردهی ندارد. دوز نسبی در نوزادان ۷ و هفت دهم درصد می باشد.

اس سیتالوپرام

حجم توزیع بالا (۱۲) و وزن ملکولی بالا (۴۱۴) منجر به غلظت بسیار کم این دارو در شیر می شود. سطح خونی این دارو در نوزادان بسیار پایین می باشد. شیرخواران باید از نظر خواب آلودگی پایش شوند. دوز نسبی در نوزادان ۵ و ۲ دهم تا ۷ و ۹ دهم می باشد.

ونلافاکسین

حجم توزیع بالا (۴ تا ۱۲) و وزن ملکولی بالا (۳۱۳) منجر به غلظت بسیار کم آن در شیر می شود. اگر چه مطالعه ها در این زمینه محدود است اما واکنش ناخواسته ای در شیرخواران گزارش نشده است. دوز نسبی در نوزادان ۶ و هشت دهم تا ۸ و یک دهم درصد می باشد.

فلووکسامین

پیوند پروتیینی نسبتا بالا (۸۰ درصد) و وزن ملکولی بالا (۳۱۸) منجر به غلظت بسیار کم دارو در شیر می شود. داروی کمی به نوزاد می رسد و در چندین مطالعه گزارشی از واکنش های ناخواسته دارو در نوزادان داده نشده است. دوز نسبی این دارو در نوزادان ۳ دهم درصد تا ۱ و چهار دهم درصد می باشد.

سیتالوپرام

پیوند پروتیینی نسبتا بالا (۸۰ درصد)، حجم توزیع بالا (۱۲) و وزن ملکولی بالا (۴۰۵) به احتمال زیاد منجر به غلظت بسیار پایین دارو در شیر می شود. در ۲ مورد، شیرخوارانی که مادر آنها از این دارو استفاده کرده بودند،

تجربه خواب آلودگی بیش از حد و کم شیر خوردن و کاهش وزن را تجربه کردند. بیشتر مطالعه ها واکنش ناخواسته دیگری را گزارش نکرده اند و یا داده های آنها محدود بوده است. دوز نسبی در شیرخواران ۳ و ۶ دهم درصد بوده است.

داروهای گیاهی ضد افسردگی

در بیشتر موردها برای درمان افسردگی از گیاه سنت جونز (گل راعی) استفاده می شود. در یک مطالعه ملی نشان داده شده است که این گیاه هیچ اثر مفیدی در درمان افسردگی شدید و متوسط ندارد ولی احتمال دارد که در افسردگی خفیف تا حدودی موثر باشد. در مورد این گیاه باید تداخل های دارویی را در نظر داشت زیرا این گیاه با بسیاری از داروها تداخل دارد.

چکیده

در بیشتر مطالعه ها نشان داده شده است که داروهای ضد افسردگی برای درمان مادران شیرده منطقی و سازگار با شیرخواران می باشند. به طور سالانه، شیر ندادن مادران به شیرخواران بیش از ۱۳ میلیارد دلار هزینه برای کشور آمریکا به بار می آورد و جان بیش از ۹۰۰ نوزاد را به خطر می اندازد. یکی از موانع مهم در درمان افسردگی مادران شیرده، تشویق نکردن مراقبان حرفه ای سلامت مادران برای استفاده از داروهای ضد افسردگی در زمان شیردهی می باشد، زیرا آنها گمان می کنند که این داروها واکنش های ناخواسته جدی در شیرخوار به جا می گذارد. روش های جایگزین دارودرمانی مادران افسرده نیز وجود دارد (نه تنها برای مادران شیرده افسرده بلکه برای تمام مادران شیرده) اما باید در مورد انتخاب دارو در زمان شیردهی آگاهی های لازم داده شود تا ترس های بی مورد منجر به عدم مصرف این داروها در شیردهی نشوند.

منبع:

1. World Health Organization. Acceptable medical reasons for use of breast-milk substitutes. Accessed August 26, 2013.
2. Hale TW, Kendall-Tackett K, Cong Z, et al. Discontinuation syndrome in newborns whose mothers took antidepressants while pregnant or breastfeeding. *Breastfeeding Med.* 2010;5:283-288.

3. Hale TW. Medications and Mother's Milk. 14th ed. Amarillo, TX: Hale; 2010.

انتخاب داروی ضد افسردگی در بیمار دوقطبی

پزشکان تمایل دارند که داده های بیشتری برای انتخاب های درمان افسردگی دوقطبی داشته باشند اما آزمایش های بالینی در این زمینه محدود هستند. بسیاری از محققان از انجام تحقیق در مورد افسردگی دوقطبی شکایت دارند و برخی نگران هستند که این تحقیق ها منجر به وارد شدن بیمار در فاز مانیا شود. در نتیجه، داده ها در مورد افسردگی دوقطبی بسیار محدود است.

یک گروه چند ملیتی از محققان در پاسخ به این پرسش در سپتامبر ۲۰۱۵ در مجله "Affective Disorder" تلاش کردند که با انجام یک متاآنالیز، بر روی این موضوع تمرکز کنند. تمرکز آنها بر ناتوانی و مرگ و میر بیش از حد در بیماران مبتلا به افسردگی دوقطبی بوده است. در این مطالعه واکنش های ناخواسته و اثر بخشی درمان های افسردگی دوقطبی حاد شامل داروهای ضد اپی لپسی، ضد افسردگی، لیتیم و ضد سایکوز جدید مورد بررسی قرار گرفت. یافته های آنها نشان داد که داروهای ضد افسردگی (به ویژه داروهای جدید) بهترین نسبت ریسک و سودمندی را دارند. صرف نظر از این یافته، داده های این تحقیق به اندازه کافی قوی نبود تا پرسش های بیشتر در مورد مطلوب ترین دارو در افسردگی این بیماران را پاسخ دهد.

با این حال، محققان توانستند که اثبات کنند که داروهای ضد اپی لپسی در این بیماران موثر هستند. برای بیماران تحمل کاربامازپین و والپروات دشوارتر از لاموتریژین بود. درمان های انجام شده در گذشته، نسبت سود و زیان بدتری داشتند.

نتیجه در مورد ضد سایکوزها متفاوت بود. الانزاپین به همراه فلوکستین و کوتیاپین موثر بودند، در حالی که آریپپرازول و زیپراسیدون تاثیری نداشتند و همچنین الانزاپین به تنهایی، نیز به طور کم موثر بوده است. همه این ضد سایکوزها تحمل پذیری کمتری داشتند به جز یک استثنا: لورازیدون.

شاید تنها مطالعه ای که اثر لیتیم را در افسردگی دوقطبی بررسی کرده بود، کمترین تاثیر را در بین داروهای مورد مطالعه داشت. با این حال، بیماران به خوبی لیتیم را تحمل کرده بودند.

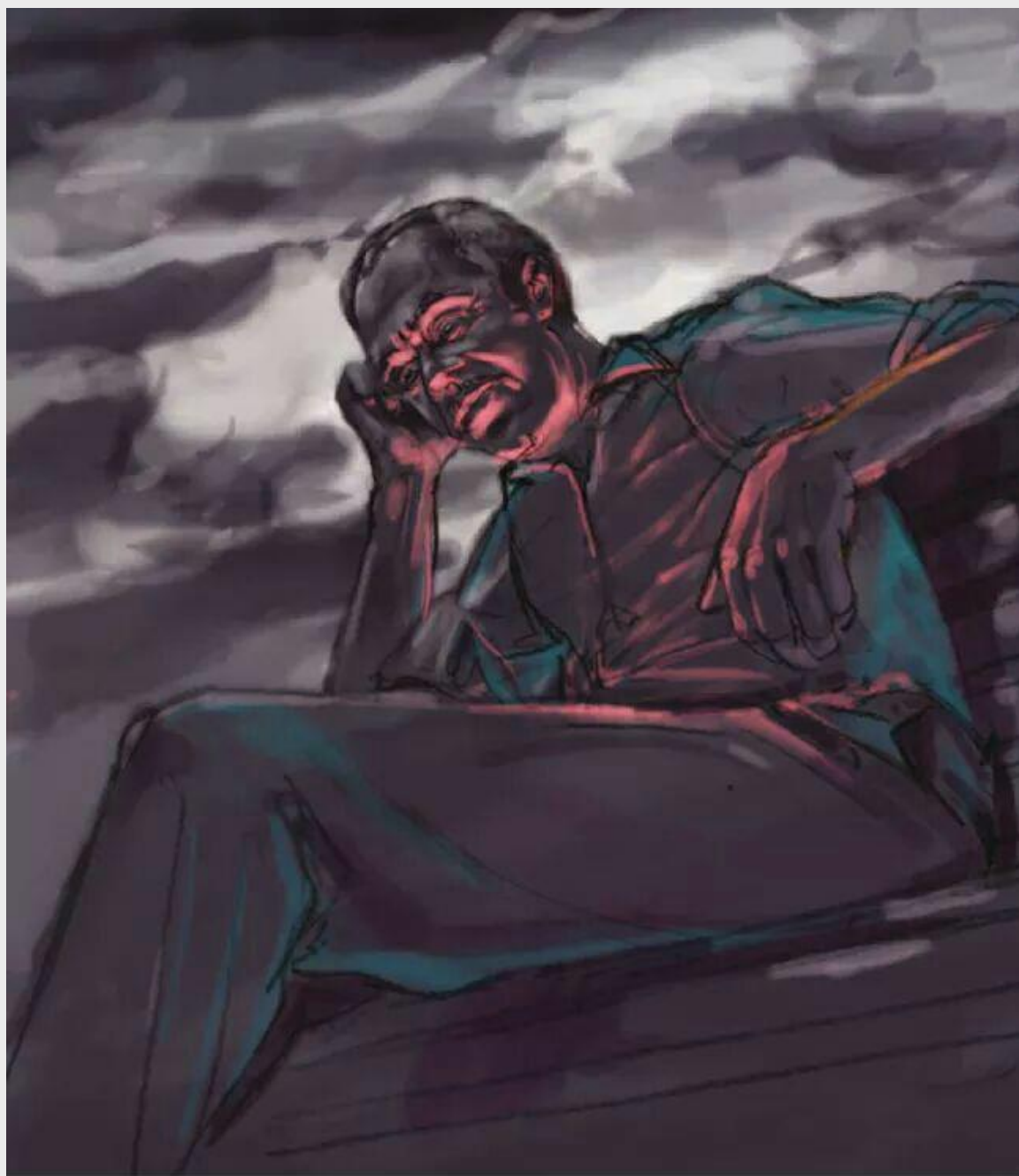
محققان پیشنهاد دادند که مطالعه های بیشتری باید در این رابطه ، به ویژه در مورد داروهایی مانند کاربامازپین،

پاسخ مطالعه موردی

آریپیپرازول (Abilify) یک آنتی سایکوتیک غیر تیپیک است که برای بسیاری از بیماری های روانپزشکی شامل شیزوفرنی و درمان کمکی در افسردگی ماژور تایید شده است. اما در درمان نشانه های روان پریشی دمانس مانند بی قراری، اضطراب و آژیتاسیون کاربردی ندارد. آریپیپرازول یک هشدار جعبه سیاه برای استفاده در افراد سالمند دچار سایکوز در ارتباط با دمانس دریافت کرده است، زیرا باعث افزایش مرگ و میر در این افراد می شد. افزون بر آن، دستور هر ۶ ساعت در صورت نیاز مناسب نیست. آریپیپرازول باید روزانه یک بار با افزایش دوز تدریجی و بر پایه برنامه باشد. درمان های دارویی برای افسردگی همراه با اضطراب در دمانس بسیار بستگی به سلامت بیمار و بیماری زمینه ای دیگر، شدت، تکرار و نوع رفتار دارد. درمان دارویی می تواند شامل ضد افسردگی ها مانند SSRIs ، بنزودیازپین ها یا ضد تشنج ها برای کاهش اضطراب و افسردگی یا تثبیت خلق بیمار باشد. استفاده از یک آنتی سایکوتیک باید برای بیماری های شدید به همراه سایکوز، توهم و هذیان رزرو شود .

این بیمار باید تشویق شود که به پیش پزشک اصلی خود برود تا وضعیت های ناشی از تغییر دارویی پیش از آغاز داروی دیگر رد شود. درمان دارویی مناسب برای این شرایط بیمار یک SSRIs مانند سیتالوپرام (آغاز با ۱۰ میلی گرم روزانه و رساندن آن پس از ۴-۶ هفته به دست بالا تا ۲۰ میلی گرم روزانه) شاید مناسب باشد.

لیتیم و لورازیدون، انجام شود. آنها نتیجه گرفتند که با در نظر گرفتن عدم وجود شواهد کافی، پزشکان همچنان می توانند از تجربه های شخصی خود با داروهای مختلف (بدون تایید برای این کاربرد) استفاده کنند.



افسردگی نشانه ضعف نیست و امکان دارد هر شخصی به این بیماری دچار شود.

افسردگی را می توان درمان کرد. اگر بیماران احساس می کنند که افسرده هستند، آنها را تشویق کنید که با فردی که مورد اعتماد آنهاست درباره احساس شان گفتگو کنند و یا اینکه آنها را به یک درمان گر مرفه ای ارجاع دهید.