



مروری بر تشخیص و درمان اختلال وسواس - اجباری

دکتر خیراله غلامی^۱، دکتر کیومرث امینی^۲، دکتر محمد سلدوزیان^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

اختلال وسواس - اجباری^۱ (OCD) به عنوان یک اختلال شایع روانپزشکی شناخته شده است. وسواس‌ها^۲ شامل افکار، تصاویر ذهنی و تکان‌های ناخواسته، مزاحم و ناخوشایندی می‌باشند که ناخواسته وارد ذهن فرد می‌شوند. اگرچه این افکار و تصاویر از دیدگاه فرد بی‌معنی و غیرقابل باور می‌باشند اما فرد نمی‌تواند در مقابل آن‌ها مقاومت نماید و دچار اضطراب و حس ناخوشایندی می‌گردد که با تمایل برای خنثی‌سازی وسواس جهت رهایی و یا تخفیف از اضطراب همراه است و موجب شکل‌گیری رفتار اجباری^۳ می‌گردد. شایع‌ترین رفتارهای اجباری شامل شستن، چک کردن، شمردن و چیدن قرینه می‌باشد. وسواس‌ها و اجبارها به اشکال مختلفی تظاهر می‌یابند و علائم وسواس و اجبار ممکن است در طول زمان در یک

بیمار تغییر کند.

■ تشخیص

اصول تشخیصی اختلال OCD به اختصار در جدول (۱) نشان داده شده‌اند. به منظور تشخیص اختلال OCD پزشک باید در ابتدا در رابطه با افکار آزاردهنده از بیمار اطلاعات دریافت نموده و رفتارهای انجام شده در اثر این تفکرات را مورد ارزیابی قرار دهد. تواتر رفتارهای بیمار و هم‌چنین مدت زمانی که بیمار صرف رفتارها می‌نماید از اهمیت قابل توجهی برخوردار می‌باشد.

■ اپیدمیولوژی و مراحل بالینی بیماری

زمانی تصور می‌شود اختلال وسواس - اجباری از اختلال‌های نادر می‌باشد، اما در مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر شیوع آن ۳ - ۲ درصد گزارش

**جدول ۱ - معیارهای تشخیص DSM-۵
در مورد اختلال وسواسی - اجباری**

وجود Obsessive یا Compulsive یا هر دو

وسواس و اجبار باید موجب اختلال بارز در زندگی فرد (در عملکرد شغلی، اجتماعی و سایر موارد مهم) گردد و فرد روزانه بیشتر از یک ساعت خود را به اعمال تکراری اختصاص دهد.

وسواس و اجبار نباید بدلیل اثرات فیزیولوژیک یک ماده (دارو یا مواد و داروهایی که مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند) یا بیماری دیگری باشد.

سایر اختلال‌های روانپزشکی نباید توجیه‌کننده علایم بیمار باشد.

فاصله زمانی طولانی بین مراجعه به پزشک و شروع درمان خود را، احمقانه خواندن کارهای خود یا تلاش برای مخفی نمودن آن ذکر می‌نمایند. اختلال‌های روانپزشکی شایع که به‌طور هم‌زمان^۴ با اختلال وسواس - اجباری همراه می‌باشند در جدول (۲) نشان داده شده‌اند.

البته، اختلال OCD را باید از اختلال‌های دیگری که ممکن است نشانه‌های وسواسی در آن‌ها دیده شود متمایز نمود. برخی از این اختلال‌های شامل اختلال شخصیت وسواس - اجباری^۵، اسکیزوفرنی^۶، اختلال تیک^۷، افسردگی اساسی^۸ و دیگر اختلال‌های اضطرابی می‌باشند.

جدول ۲ - اختلال‌های توأم با OCD

۶۷ درصد بیماران OCD هم‌زمان افسردگی اساسی را نیز نشان می‌دهند.

۷۵ درصد بیماران OCD هم‌زمان اختلال‌های اضطرابی را نیز نشان می‌دهند.

۶۰ درصد بیماران OCD هم‌زمان حملات پانیک را نیز تجربه کردند.

۱۴-۱۶ درصد بیماران OCD هم‌زمان وابسته به الککل هستند.

۲۰-۳۰ درصد بیماران OCD هم‌زمان از تیک رنج می‌برند.

۳۵-۵۰ درصد بیماران تورت هم علایم وسواس را نشان می‌دهند.

۱۸ درصد بیماران OCD هم‌زمان از اضطراب اجتماعی رنج می‌برند

شده است. به‌طور کلی، شیوع OCD در زنان تقریباً برابر با مردان می‌باشد، اما در سنین نوجوانی، پسرها بیشتر از دخترها دچار اختلال OCD می‌شوند. میانگین سنی شروع این اختلال در پسرها ۱۵ - ۶ سال و دختران ۲۹ - ۲۰ سال گزارش شده است. علایم اختلال OCD در زنان مبتلا به این اختلال طی دوران قبل و بعد از عادت ماهیانه تشدید می‌گردد و به‌طور کلی، بدون توجه به جنس، شدت علایم بیماری معمولاً در دوران پر استرس زندگی افزایش می‌یابد. مسیر و شدت علایم اختلال OCD بسیار متغیر و غیرقابل پیش‌بینی می‌باشد. اگرچه درمان‌های مؤثری برای اختلال وسواس - اجباری وجود دارند، بیماران تا زمانی که اختلال مربوط تأثیر بارزی بر زندگی آن‌ها نگذاشته به‌دنبال درمان نمی‌روند. عموماً فاصله زمانی بین شروع علایم و مراجعه فرد به پزشک جهت دریافت درمان حدود ۷/۵ سال می‌باشد. اکثر بیماران علت

از علایم این اختلال را تجربه می‌نمایند. از طرفی، درصد وقوع OCD در دوقلوهای تک تخمکی بیشتر از دو تخمکی می‌باشد.

■ درمان اختلال OCD

امروزه درمان هم‌زمان دارویی و رفتاری در درمان OCD بسیار مؤثر بوده و با پاسخ درمانی مناسبی همراه می‌باشد. مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین^{۱۱} (SSRIs) شامل فلووکسامین، فلوکستین، پاروکستین و سرتالین و هم‌چنین داروی سه حلقه‌ای ضدافسردگی^{۱۲} کلومیپرامین (که اثرات سروتونرژیک بالاتری نسبت به سایر داروهای این دسته دارد) در درمان اختلال وسواس - اجباری بسیار مؤثر می‌باشند. داروهای فوق در درمان OCD بالغان مورد تأیید FDA^{۱۳} قرار گرفته‌اند. در درمان اختلال وسواس - اجباری اطفال نیز به جز پاروکستین، سایر داروها ذکر شده در بالا مورد تأیید FDA می‌باشند. جدول (۳) داروها و ارجحیت استفاده از آن‌ها در درمان OCD را نشان می‌دهد.

■ مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین

■ اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی OCD

به‌دلیل ماهیت ناهمگن اختلال OCD، اتیولوژی‌های مختلفی در توضیح زیرگروه‌های متفاوت بیماری ذکر شده است. یکی از اولین فرضیه‌های زیستی در اختلال وسواس - اجباری، اختلال در عملکرد نوروترانسمیتر سروتونین می‌باشد که با کارایی موفق داروهای مؤثر بر سیستم سروتونینی مورد تأیید قرار گرفت. یکی دیگر از فرضیه‌های دخیل در بروز اختلال وسواس اجباری، به‌صورت افزایش فعالیت متابولیک در برخی از مناطق مغزی به‌خصوص لوب فرونتال^۹ و مناطق بازال گانگلیون^{۱۰} عنوان گردیده است و در این رابطه نکته جالب توجه، فعالیت متابولیک غیرطبیعی در این مناطق با درمان موفق اختلال وسواس - اجباری به حالت طبیعی برمی‌گردد. عوامل وراثتی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل به‌وجود آورنده اختلال وسواس - اجباری، به‌خصوص در مواردی که اختلال در سنین پایین‌تر از ۱۸ سال بروز می‌یابد ذکر شده است، به‌صورتی که ۳۵ درصد بستگان درجه اول بیماران مبتلا به OCD، درجاتی

جدول ۳ - داروهای توصیه شده برای درمان اختلال وسواس - اجباری

خط اول (دارای تأییدیه)	خط دوم	جایگزین‌های احتمالی
فلوکستین	کلومیپرامین	داروهای ضد تشنج
فلوکسامین	سیتالوپرام	داروهای ضد جنون
سرتالین	اس سیتالوپرام	فنلزین
پاروکستین	ونلافاکسین	

جدول ۴ - مقدار مصرف داروهای SSRI در درمان OCD			
نام دارو	مقدار مصرف اولیه (mg/day)	مقدار مصرف هدف معمول (mg/day)	حداکثر مقدار مصرف روزانه (mg)
فلوکستین	۲۰	۴۰ - ۶۰	۸۰
فلوکسامین	۵۰	۲۰۰	۳۰۰
سرتالین	۵۰	۲۰۰	۲۰۰
پاروکستین	۲۰	۴۰ - ۶۰	۶۰
کلومیپرامین	۲۵	۱۰۰ - ۲۵۰	۱۰۰ - ۲۵۰
سیتالوپرام	۲۰	۴۰ - ۶۰	۸۰
اس سیتالوپرام	۱۰	۲۰	۴۰

مؤثر به حداقل ۴ هفته زمان نیاز است. مقدار مصرف توصیه شده از داروهای SSRI در درمان OCD در جدول (۴) نشان داده شده‌اند.

■ عوارض داروهای SSRI

شایع‌ترین عوارض این داروها به دلیل انسداد گیرنده‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی سروتونینی مشاهده می‌شوند. اگر چه به یقین نمی‌توان گفت که عوارض جانبی داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین و داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین کم‌تر از ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای می‌باشند، عوارض جانبی مشاهده شده با داروهای SSRI به صورت کلی خفیف‌تر بوده و به میزان کمتری منجر به قطع دارو می‌گردند. شایع‌ترین عوارض داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین را می‌توان به سه

(SSRI)

در حال حاضر، داروهای SSRI تنها درمان خط اول در درمان اختلال وسواس - اجباری به حساب می‌آیند. مطالعات زیادی در زمینه کارایی فلوکسامین، فلوکستین، سرتالین و پاروکستین در درمان اختلال وسواس - اجباری وجود دارد. اگرچه داده‌ها در زمینه تأثیر سیتالوپرام و اس سیتالوپرام در درمان اختلال OCD محدود هستند، به نظر می‌رسد این داروها نیز از تأثیر مشابهی برخوردار باشند و به‌طور کلی، تفاوتی بین کارایی داروهای SSRI در درمان OCD ذکر نشده است، اما برخی از بیماران ممکن است پاسخ مؤثرتری با یک SSRI تجربه نمایند و یا بهتر آن را تحمل کنند. مقدار مصرف شروع داروهای SSRI در درمان OCD، مشابه مقدار مصرف معمول شروع آن‌ها در افسردگی می‌باشد و برای افزایش مقدار مصرف آغازین به مقدار مصرف

تأثیر داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین بر کیفیت و میزان خواب بیماران قابل توجه می‌باشد، اما تفاوت‌های بارزی در تجربه این عارضه توسط بیماران گزارش گردیده است. داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین با طولانی نمودن مرحله حرکات سریع چشم در خواب (REM)^{۱۵} موجب کاهش زمان بقیه مراحل خواب و احساس خواب‌آلودگی فرد در روز بعد می‌گردند. در مقایسه با داروهای ضدافسردگی قبلی مانند داروهای ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، داروهای SSRI ترکیبات محرک‌تری تلقی می‌شوند، در این زمینه به نظر می‌رسد فلوکستین بیش‌ترین خصوصیت محرکی را دارا باشد و می‌تواند برای افراد افسرده با علایم کاهش انرژی انتخاب مناسب‌تری باشد. بنابراین، بهتر است داروی فلوکستین در صبح و بعد از صبحانه مصرف شود، گرچه باید این نکته که داروی فلوکستین در همه افراد تحریک‌کننده نبوده و در برخی از افراد اثرات خواب‌آوری دارد نیز مورد توجه قرار گیرد. سرتالین، سیتالوپرام و اس‌سیتالوپرام نیز با بی‌خوابی همراه هستند، اما اثرات تحریک‌کنندگی آن‌ها کمتر از فلوکستین می‌باشد. یکی دیگر از عوارض جانبی داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین بر سیستم عصبی مرکزی، اثرات جانبی بر سیستم خارج هرمی است که از این دسته علایم می‌توان به آکاتیزی^{۱۶}، دیستونیا^{۱۷} و علایم پارکینسونیسم ناشی از دارو اشاره نمود، در برخی از موارد و در مقادیر مصرف بالاتر این عوارض ممکن است از شدتی مشابه با عوارض مشاهده شده با داروهای آنتی‌سایکوتیک‌های با قدرت بالا برخوردار باشند،

دسته اصلی عوارض گوارشی، اختلال‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی و اختلال‌های جنسی تقسیم‌بندی نمود.

■ عوارض گوارشی

از شایع‌ترین عوارض گوارشی با داروهای SSRI می‌توان به تهوع اشاره نمود، این عارضه ممکن است با مصرف دارو همراه با وعده غذایی و پس از گذشت چند هفته از درمان از نظر شدت تقلیل یابد و برای بیماران قابل تحمل‌تر گردد. داروهای SSRI به دلیل تحریک گیرنده‌های مرکزی سروتونین از نوع $5HT_{3C}$ و فعال‌سازی گیرنده مرکزی تحریک‌کننده (CTZ)^{۱۴} موجب بروز تهوع تأخیری (پس از گذشت چند هفته از شروع درمان) نیز می‌شوند. این عارضه حتی در فواصل بین تجویز دارو هم وجود دارد و در صورت ادامه و عدم برطرف شدن عارضه باید مقدار مصرف دارو کاهش داده شده یا دارو تغییر داده شود. یکی دیگر از عوارض گوارشی داروهای SSRI، تأثیر آن‌ها بر حرکات روده‌ای می‌باشد، وقوع اسهال در بیماران دریافت‌کننده سرتالین، فلوکستین و سیتالوپرام، ۲۰-۱۵ درصد گزارش شده است و غالباً این عارضه در هفته ابتدایی درمان بیشتر مشاهده می‌شود و با گذشت زمان تحمل به آن قابل انتظار است. برخلاف سایر داروهای SSRI، پاروکستین به دلیل داشتن خصوصیات آنتی‌کولینرژیک خفیف با عوارضی چون یبوست، خشکی دهان و احتباس ادراری همراه است.

■ عوارض سیستم عصبی مرکزی

اگرچه این‌گونه عوارض با کلیه داروهای SSRI گزارش شده‌اند، با داروی پاروکستین تعداد گزارشات بالاتر بوده است. بر خلاف داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، داروهای SSRI پنجره درمانی وسیعی دارند و می‌توانند در افراد با سابقه افکار خودکشی مورد استفاده قرار گیرند، اما باید توجه داشت که ارتباط مصرف داروهای SSRI با بروز افکار خودکشی در مطالعات نشان داده شده و این مطلب نیاز به بررسی‌های دوره‌ای را مطرح می‌نماید.

■ عوارض جنسی

در مطالعات اولیه اثر چندانی از اختلال‌های جنسی داروهای مهارکننده اختصاصی باز جذب سروتونین گزارش نگردید، اما در مطالعات بعدی نشان داده شد که این عوارض بسیار شدید بوده و موجب عدم پذیرش جمعیت بالایی از بیماران افسرده مصرف‌کننده این دسته دارویی می‌شوند. این‌گونه عوارض در ۳۰-۵۰ درصد بیماران تحت درمان با داروهای SSRI مشاهده می‌شود و میزان وقوع آن در آقایان بالاتر می‌باشد، در حالی که شدت عارضه در خانم‌ها بیشتر گزارش شده است. شایع‌ترین نوع اختلال جنسی با داروهای SSRI و همچنین داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین (SNRIs)^{۱۸}، اختلال در ارگاسم می‌باشد. نکته قابل ذکر این است که یکی از تظاهرات افسردگی کاهش میل جنسی می‌باشد و در زمان ارزیابی این عوارض دارویی باید حتماً آن از علائم اولیه بیماری افتراق داده شود. اگرچه اختلال جنسی با همه داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین به وقوع می‌پیوندد،

شدت وقوع آن با پاروکستین و فلوکستین بالاتر گزارش شده است. عارضه جنسی با داروهای فوق یک عارضه وابسته به مقدار مصرف می‌باشد و انتظار بهبودی آن با کاهش مقدار مصرف وجود دارد. توجه به این نکته ضروری است که بر خلاف عوارض جانبی گوارشی و سیستم عصبی مرکزی عوارض جنسی می‌تواند تا انتهای درمان ادامه یابد و این مطلب باید مد نظر روان‌پزشکان قرار گیرد. در مدیریت عارضه جنسی اولین اقدام، در صورتی که کمتر از ۲ هفته از شروع درمان گذشته باشد، انتظار است. اقدامات بعدی ممکن است شامل تغییر مقدار مصرف داروی بیمار، برنامه‌ریزی برای روزهای بدون دارو یا استفاده از داروهای با نیمه عمر کوتاه مانند سرتالین، پاروکستین، سیتالوپرام و اس‌سیتالوپرام یا تغییر داروی مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین با ضدافسردگی‌هایی با حداقل عارضه جنسی چون میرتازاپین و بوپروپیون باشد.

■ کلومیپرامین

کلومیپرامین اولین دارویی است که کارآیی آن در درمان اختلال OCD به اثبات رسید و سال‌ها به‌عنوان خط اول درمان اختلال OCD مورد استفاده قرار گرفت. اکنون بر اساس دستورالعمل‌ها توصیه می‌شود کلومیپرامین در بیمارانی که به حداقل دو داروی SSRI پاسخ درمانی مناسب نداده باشند، مورد استفاده قرار گیرد. کلومیپرامین تنها ضدافسردگی سه حلقه‌ای مؤثر در درمان اختلال OCD تلقی می‌گردد. این دارو مهارکننده قوی بازجذب سروتونین در مقایسه با دیگر ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای است و متابولیت

روزانه به‌طور کامل هنگام خواب مصرف گردد. پارامترهای فارماکوکینتیک کلومیپرامین مشابه ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای می‌باشد و نیمه عمر حذف ۲۴ ساعته کلومیپرامین آن را مناسب مصرف یک بار در روز می‌نماید. می‌توان در مدت ۲ تا ۴ هفته و بسته به تحمل بیمار مقدار مصرف کلومیپرامین را به محدوده درمانی ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش داد. به‌دلیل احتمال بالای بروز عارضه تشنج در مقادیر مصرف بالای ۲۵۰ میلی‌گرم در روز، حداکثر مقدار مصرف روزانه کلومیپرامین ۲۵۰ میلی‌گرم توصیه می‌شود. مصرف طولانی مدت کلومیپرامین یکی از عوامل خطر بروز تشنج تلقی می‌گردد و بهتر است مصرف این دارو در افراد با سابقه تشنج، آسیب به سر و یا وجود هر بیماری که آستانه تشنج را کاهش می‌دهد با احتیاط همراه باشد. از عوارض جانبی کلومیپرامین که بیش از نیمی از افراد تحت درمان با این دارو آن را تجربه می‌کنند، می‌توان به بی‌حالی، خشکی دهان، لرزش و گیجی اشاره نمود. هم‌چنین بی‌بوست، تهوع، تاری دید، بی‌خوابی و سردرد نیز در بیماران مصرف‌کننده کلومیپرامین به‌صورت شایعی گزارش شده است. مصرف طولانی کلومیپرامین می‌تواند با افزایش وزن همراه باشد. کلومیپرامین همانند داروهای SSRI می‌تواند موجب بروز اختلال جنسی در زنان و مردان گردد به‌طوری که مصرف این دارو در مردان با اختلال‌های انزال همراه است. بهتر است قبل از شروع دارو در کودکان و افراد با نارسایی قلبی، نوار قلبی^{۲۰} از بیماران دریافت شده و مورد بررسی قرار گیرد. افزایش در آنزیم‌های کبدی در ۳ ماه اول درمان با کلومیپرامین بسیار شایع است و بهتر

فعال آن دزمتیل کلومیپرامین، مهارکننده قوی باز جذب نوراپی‌نفرین می‌باشد. کلومیپرامین با مسدود نمودن گیرنده‌های آدرنرژیک، هیستامینرژیک و کولینرژیک همانند دیگر ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای با عوارض جانبی از قبیل کاهش فشارخون وضعیتی^{۱۹}، آرام‌بخشی و خواب‌آلودگی، افزایش اشتها و اثرات آنتی‌کولینرژیک همراه می‌باشد. نتایج مطالعات مختلف حاکی از کارایی برابر و در مواردی بالاتر کلومیپرامین در مقایسه با داروهای SSRI در درمان OCD می‌باشد، اما به‌دلیل عوارض جانبی بالا و عدم تحمل و قطع دارو توسط بیماران غالباً کلومیپرامین به‌عنوان خط دوم درمان و بعد از شکست درمان با حداقل دو داروی SSRI (با مقدار مصرف و مدت زمان استفاده مناسب) مورد استفاده قرار می‌گیرد. کلومیپرامین همانند دیگر ضدافسردگی‌ها سه حلقه‌ای پنجره درمانی باریکی دارد و در صورت مصرف بیش از حد با عوارض خطرناکی چون طولانی شدن فاصله QT و آریتمی همراه است. بهتر است قبل از شروع درمان بیماران از لحاظ افکار و یا اقدام به خودکشی مورد ارزیابی قرار گیرند و در صورت وجود افکار و یا اقدام قبلی به خودکشی استفاده از دیگر انتخاب‌های درمانی مؤثر ارجحیت دارد. جهت تحمل عوارض جانبی و جلوگیری از قطع دارو توسط بیماران، کلومیپرامین باید با مقادیر مصرف پایین، ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم در روز و همراه با غذا آغاز گردد. در ابتدای درمان، جهت کاهش عوارض جانبی، می‌توان مقادیر مصرف را منقسم مصرف نمود اما پس از افزایش مقدار مصرف دارو به هدف مورد نظر، بهتر است مقدار مصرف

۳۰ درصد) دارا می‌باشد. دوم آن که ونلافاکسین مهارکننده ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P450 نمی‌باشد. مقدار مصرف آن در اختلال وسواس - اجباری ۷۵mg یک بار در روز برای فرآورده پیوسته رهش بوده و در صورت استفاده از فرآورده سریع رهش باید منقسم و سه بار در روز تجویز گردد و تا ۲۲۵mg و حتی ۳۵۰mg در روز از آن می‌توان استفاده کرد.

■ درمان OCD در موارد مقاوم یا پاسخ جزئی به درمان

تقریباً ۶۰ - ۴۰ درصد افراد مبتلا به اختلال OCD بهبودی بالینی معنی‌داری به‌دنبال مصرف اولین داروی تجویز شده (یک SSRI یا کلومیپرامین) نشان می‌دهند. متأسفانه، درصد زیادی از بیماران مبتلا به OCD به درمان اولیه اصلاً پاسخ نمی‌دهند یا پاسخ کمی می‌دهند و در نتیجه نیازمند اقدامات بیشتر هستند. تقریباً ۲۰ درصد از افرادی که به اولین داروی SSRI پاسخ درمانی نداده‌اند، به داروی دیگری از همین دسته پاسخ خواهند داد. در این موارد توصیه می‌شود که داروی SSRI اول قطع شده و داروی دوم از همین دسته برای بیمار آغاز شود. در صورت عدم پاسخ‌دهی به داروی SSRI دوم، کلومیپرامین انتخاب سوم خواهد بود که معمولاً در افرادی که به داروهای SSRI پاسخ درمانی نداده باشند، بسیار مؤثر عمل می‌کند. ترکیب داروهای SSRI با کلومیپرامین از درمان‌های مؤثر در بیمارانی است که پاسخ درمانی نسبی به تک‌درمانی نشان می‌دهند، البته توجه به تداخل دارویی کلومیپرامین و داروهای SSRI باید مد نظر قرار گیرد و بیمار تحت

است قبل از شروع درمان آنزیم‌های کبدی چک گردد، تغییرات آنزیم‌های کبدی پس از قطع درمان برگشت‌پذیر می‌باشد. تاکنون محدوده درمانی از غلظت پلاسمايي دارو در درمان اختلال OCD گزارش نشده است. متابولیسم کبدی کلومیپرامین و متابولیت فعالش توسط ایزوآنزیم‌هایی CYP450 1A2, 3A4, 2D6, 2C9/C19 می‌باشد بنابراین، با داروهایی که این ایزو آنزیم‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند تداخل دارویی محتمل خواهد بود. برای مثال، یکی از مهم‌ترین تداخلات کلومیپرامین مهار متابولیسم آن توسط برخی از داروهای SSRI مؤثر بر ایزو آنزیم‌هایی فوق چون فلوکستین، فلووکسامین و سرتالین می‌باشد که موجب افزایش عوارض جانبی کلومیپرامین در صورت مصرف هم‌زمان می‌گردد، از طرفی با توجه به مکانیسم داروها و تأثیر آن‌ها بر سروتونین، باید احتمال بروز سندروم سروتونین در بیمار نیز مد نظر قرار گیرد.

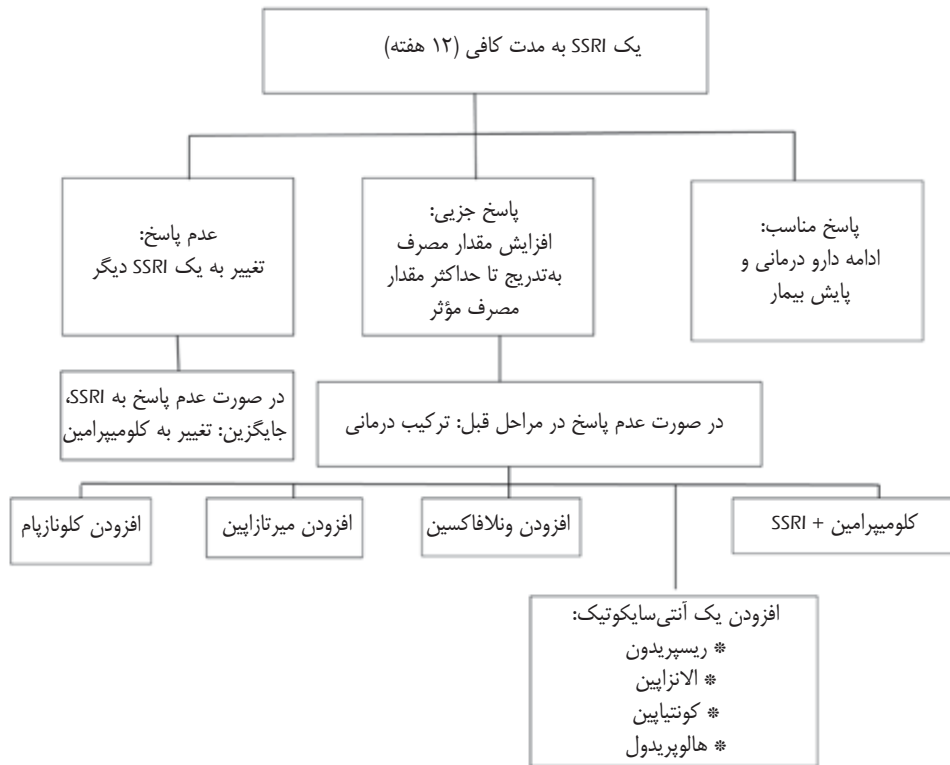
■ ونلافاکسین

ونلافاکسین مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین (SNRI) به‌صورت وابسته به مقدار مصرف می‌باشد. این دارو در مقادیر مصرف پایین (کمتر از ۱۵۰ گرم در روز) مهارکننده قوی بازجذب سروتونین محسوب می‌شود و همانند داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین عمل می‌نماید. دو خصوصیت مهم این دارو را از داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین و دیگر ضدافسردگی‌ها متمایز می‌کند، اول این که این دارو کمترین اتصال پروتئینی را در ضدافسردگی (حدود

از زمان کشف داروهای ضدافسردگی تاکنون اطلاعات زیادی در زمینه تداخلات دارویی آنها به دست آمده است. تداخلات دارویی در مورد برخی از داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین از اهمیت خاصی برخوردار است. این داروها با مهار ایزوانزیم‌هایی مختلف سیتوکروم P450 متابولیسم داروهای زیادی را مهار می‌کنند. غالباً این تداخلات دارویی وابسته به مقدار مصرف هستند و اهمیت بالینی آنها به مواردی چون داروهای تحت تأثیر قرار گرفته از تداخل، پنجره درمانی داروی واجد تداخل و وجود یا عدم وجود متابولیت فعال برای داروی مورد نظر مربوط می‌شود. گرچه داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین مهارکننده‌های قوی ایزوانزیم‌هایی سیتوکروم P450 می‌باشند، اما تمایل آنها در اتصال به انواع این ایزوانزیم‌های مختلف متفاوت است. به عنوان مثال، فلوکستین تمایل بالایی برای اتصال به ایزوانزیم 2D6، اما فلووکسامین تمایل بالایی برای اتصال به ایزوانزیم 1A2 دارد، هم چنین متابولیت فعال فلوکستین مهارکننده ضعیف ایزوانزیم 3A4 می‌باشد. در مقایسه با فلوکستین، سرتالین، سیتالوپرام و اس سیتالوپرام با تداخل دارویی کمتری همراه می‌باشند. ایزوانزیم 3A4 بیشترین میزان ایزوانزیم‌های P450 را در بدن تشکیل می‌دهد، به نحوی که تقریباً نیمی از کل داروهای مصرفی از طریق این ایزوانزیم متابولیزه می‌گردند، خوشبختانه تنها دو داروی ضدافسردگی، فلووکسامین و نورفلوکستین، مهارکننده‌های قوی این ایزوانزیم به حساب می‌آیند. تداخلات دارویی خطرناکی که از طریق این مسیر متابولیسمی ایجاد

بررسی‌های دوره‌ای باشد. داروهای آنتی‌سایکوتیک یکی دیگر از گزینه‌های درمان ترکیبی با داروهای SSRI و کلومیپرامین می‌باشند که می‌توانند در افرادی که هم‌زمان از اختلال تیک رنج می‌برند مؤثر واقع شوند. یافته‌های اخیر حاکی از آن است که استفاده از آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم چون ریسپریدون با مقدار مصرف ۲-۴ میلی‌گرم در روز، الانزاپین با مقدار مصرف ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم در روز و کوئتیاپین با مقدار مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم در روز در صورت مصرف هم‌زمان با داروهای SSRI و کلومیپرامین می‌تواند در درمان اختلال وسواس - اجباری‌های مقاوم مفید باشد. بر اساس نتایج مطالعاتی که تاکنون انجام شده است به نظر می‌رسد که اضافه کردن ریسپریدون مؤثرتر از اضافه کردن الانزاپین یا کوئتیاپین بوده است. همچنین اضافه نمودن داروی پیندولول با مقدار مصرف ۲/۵ میلی‌گرم ۳ بار در روز در ترکیب با داروهای SSRI در افرادی که پاسخ نسبی به این داروها می‌دهند، جهت افزایش اثرات درمانی، مطرح شده بود اما با توجه به یافته‌های اخیر استفاده از این دارو با اثرات سودمند بیشتری همراه نبوده است. از دیگر داروهایی که در درمان اختلال OCD مقاوم استفاده می‌شوند، می‌توان به ونلافاکسین، کلونازپام و میرتازاپین اشاره نمود. در مطالعات نشان داده شده است که افزودن داروی میرتازاپین به داروهای SSRI در بیماران مقاوم به درمان توأم با اثرات درمانی قابل قبولی بوده است. تصویر (۱) الگوریتم درمانی مراحل مختلف درمان OCD را نشان می‌دهد.

■ تداخلات دارویی



تصویر ۱ - الگوریتم دارو درمانی وسواس - اجباری

۵۰ درصد کاهش داده شود.

■ درمان غیر دارویی

درمان شناختی - رفتاری^{۲۱} از مهم ترین اجزای درمانی در اختلال وسواس - اجباری به حساب می آید و باید هم زمان با درمان اولیه دارویی شروع گردد. این درمان می تواند برای موارد خفیف اختلال وسواس - اجباری و یا در مواردی که فرد تمایل به مصرف دارو ندارد (چون زنان باردار) مفید واقع

می شود، سمیت قلبی و آریتمی های بدخیم بطنی می باشند که در صورت مصرف این داروها با داروهای ترفنادین، آستمیزول و سیزاپراید گزارش شده است. یکی دیگر از تداخلات بارز داروهای ضدافسردگی زمانی دیده می شود که فلوکستین با بنزودیازپین های تریازولی چون تریازولام، آلپرازولام و میدازولام هم زمان مصرف گردد، در این شرایط باید مقدار مصرف تریازولام ۷۵ درصد و مقدار مصرف آلپرازولام

ممکن است به ۵ تا ۶ ماه زمان نیاز باشد. پس از آغاز درمان دارویی در مقادیر مصرف پایین و قبل از افزایش مقدار مصرف دارو، باید زمان لازم جهت ارزیابی پاسخ به درمان در مقادیر مصرف پایین (حدود ۴ تا ۹ هفته) وجود داشته و سپس به تدریج مقدار مصرف افزایش داده شود تا حداکثر مقدار مصرف پیشنهادی به دست آید. جهت ارزیابی پاسخ درمانی با حداکثر مقدار مصرف دارویی نیز بیمار باید ۸ تا ۱۲ هفته درمان را دریافت نماید. هدف اولیه درمان در اختلال OCD کاهش وسواس‌ها و اجبارهای بیمار به حدی است که فرد بتواند عملکرد روزانه خود را به دست آورد و حذف کامل علائم با درمان‌های رایج نادر است. پاسخ درمانی مناسبی در حدود ۶۰-۴۰ درصد بیماران پس از شروع درمان اولیه دیده می‌شود اما تنها درصد کمی از بیماران بهبودی قابل توجهی نشان می‌دهند. حدود ۲۰ درصد بیماران که به درمان با یک SSRI در ابتدای درمان پاسخ نمی‌دهند به SSRI دیگر پاسخ می‌دهند. کلومیپرامین گزینه بعدی و مناسب برای افرادی است که به SSRI دوم نیز پاسخ نداده‌اند. در افرادی که در ابتدای درمان به SSRIها پاسخ نسبی می‌دهند، بهتر است از روش افزودن داروی دیگری^{۲۲} به جای تعویض با داروی جدید دیگر استفاده نمود. همچنین شروع هر چه سریع‌تر درمان‌های غیردارویی مانند درمان شناختی رفتاری در کنار درمان دارویی می‌تواند به بهبود اثرات درمانی کمک نماید. در موارد نادری ممکن است از عمل‌های جراحی خاص نیز برای بیماران دچار اختلال OCD بسیار مقاوم به درمان استفاده شود. وجود عواملی چون بینش ضعیف، وجود وسواس

شود. ترکیب درمان دارویی و غیردارویی به استفاده از هر کدام به تنهایی ارجح است. استفاده از درمان شناختی - رفتاری می‌تواند به حفظ اثرات درمان دارویی تا مدت‌های طولانی پس از قطع دارو کمک نماید.

■ طول دوره درمان و سیر بالینی آن و ارزیابی پاسخ به درمان اختلال OCD

به دنبال درمان OCD اغلب بیماران بهبود واضحی در عملکرد خود خواهند داشت اما برخی علائم بیماری همچنان باقی می‌مانند. در حال حاضر توصیه می‌شود که درمان مؤثر برای وسواس باید حداقل به مدت یک سال پس از آغاز پاسخ‌دهی ادامه پیدا کند تا خطر عود بیماری کاهش پیدا کند. در صورتی که در طول این مرحله نگهدارنده بیمار دچار عوارض ناشی از دارو شود، می‌توان مقدار مصرف آن را به حداقل مقدار مصرف مؤثر کاهش داد. قطع دارو پس از یک سال از گذشت درمان مؤثر، باید بر اساس ارزیابی مزایا در برابر معایب آن صورت گیرد. در صورت تصمیم به قطع دارو باید مقدار مصرف را به تدریج و با سرعت ۲۵ درصد هر ۱-۲ ماه کاهش داد و طی این دوره باید همیشه بیمار را از نظر عود علائم تحت نظر داشت. در صورتی که بیمار دو تا چهار دوره عود شدید یا سه تا چهار دوره عود با شدت کمتر را تجربه کند، توصیه می‌شود برای مدت طولانی یا حتی تا آخر عمر دارو مصرف نماید. پاسخ به درمان دارویی در اختلال OCD تدریجی و در غالب موارد تأخیری است. بهبود اولیه عموماً در ماه اول شروع درمان دیده می‌شود اما برای مشاهده حداکثر پاسخ درمانی

باشد، اختلال وسواس - اجباری با پیش‌آگهی
ضعیفی در پاسخ به درمان همراه می‌باشد.

و اجباری در زمینه‌های جنسی یا مذهبی و زمانی
که شروع بیماری قبل از بلوغ جنسی یا همراه با
اختلال‌های در غذا خوردن، خلقی و شخصیتی

زیرنویس

1. Obsessive – Compulsive Disorder: OCD
2. Obsessions
3. Compulsion
4. Comorbidities
5. Obsessive-compulsive personality disorder
6. Schizophrenia
7. Tic disorders
8. major depressive disorder
9. Frontal lobe
10. Basal ganglia
11. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
12. Tricyclic Anti-Depressant
13. Food and Drug Administration
14. Chemoreceptor Trigger Zone
15. Rapid eye movement
16. Akathisia
17. Dystonia
18. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors
19. Orthostatic hypotension
20. Electrocardiogram
21. Cognitive behavioral therapies
22. Augmentation Therapy

منابع

1. McKay D. Pharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Related Disorders. Am Psychol Assoc 2019: 245-265.
2. Zeind C. Carvalho M. Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs. 2018(11): 1755-1760.
3. Simpson H. Pharmacotherapy for Obsessive Disorder in Adults. Up to Date Wolters Kluwer. 2019.
4. Menchon J. Bobes J. Alamo C. Alonso P. Garcia-Portilla M. et al. Pharmacological Treatment of Obsessive Compulsive Disorder in Adults: A Clinical Practice Guide line Based on the ADAPTE Methodology. 2019(12): 77-91.