



ترجمه: دکتر حامد شفارودی

بیشتر که در سه موقعیت جداگانه اندازه‌گیری شود، اطلاق می‌شود.

فراوانی افزایش فشارخون در بیماران روانی مخصوصاً آن دسته از بیمارانی که از داروهای ضد جنون استفاده می‌کنند، ناشناخته

تقریباً ۵۰ میلیون نفر از مردم ایالات متحده از داروهای ضد فشارخون استفاده می‌کنند یا با فشارخون بالا تشخیص داده می‌شوند. فشارخون بالا به فشار سیستولی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشار دیاستولی ۹۰ میلی‌متر جیوه و

است. با این وجود اندازه ناخوشی‌های فیزیکی وابسته در تمام بیماران روانی حدود ۴۰-۶۰٪ تخمین زده می‌شود. البته فشارهای روانی-اجتماعی را نیز در اندازه‌گیری فشارخون باید در نظر داشت. به علاوه بسیاری از داروهای ضد فشارخون هم در درمان اختلالات روانی و هم در عوارض جانبی ناشی از داروهای ضد جنون مفید هستند. برای مثال آنتاگونیستهای بتا آدرنرژیک در بروز درمان عدم قدرت حرکتی (Akathisia) و ترس مرضی اجتماعی (Social Phobia) به کار می‌روند و از وراپامیل در درمان مانیا استفاده می‌شود.

شیوع شیزوفرنی و اختلالات شبه شیزوفرنی ۱-۲٪ بوده و سالانه حدود دویست هزار مورد جدید از شیزوفرنی تشخیص داده می‌شود. درمان متداول برای بسیاری از این بیماران استفاده از داروهای ضد جنون است. بسیاری از اختلالات ناشی از جنون و یا عصبی دیگر همچون اختلال دوقطبی با تظاهرات روانی، افسردگی شدید با تظاهرات روانی، اختلالات عاطفی همراه با شیزوفرنی (Schizoaffective)، اختلال سایکوتیک با علت ناشناخته و

●● در یک مطالعه، شیوع فشارخون بالا در بیماران با سندرم‌های روانی عضوی و سایر اختلالات سایکوتیک به طور نسبی ۳/۵-۶/۸ درصد تخمین زده می‌شود. ●●

سندرم‌هایی با منشأ عضوی، بیماری هانتینگتون و سندرم تیک صورت و صوتی (Gilles de la Tourette syndrom)، از دیگر موارد استعمال داروهای ضد جنون هستند. عده بیماران روانی

تحت درمان با داروهای ضد جنون که مبتلا به فشارخون بوده و بایستی داروهای ضد فشارخون نیز دریافت کنند، نامعلوم است. در یک مطالعه، شیوع فشارخون بالا در بیماران با سندرم‌های روانی عضوی و سایر اختلالات سایکوتیک به طور نسبی ۳/۵-۶/۸٪ تخمین زده می‌شود. شیوع دو بیماری می‌تواند سبب استفاده همزمان از داروهای ضد جنون و ضد فشارخون شود که نتیجه‌اش ممکن است با ایجاد تداخلات دارویی بالینی قابل توجه همراه باشد. داروهای ضد جنون موادی با فعالیت پیچیده بوده و به گیرنده‌های گوناگونی در بدن متصل می‌شوند. اصولاً اثرات این داروها آنتاگونیستی بوده و می‌توانند روی گیرنده‌های دوپامینی، موسکارینی، آدرنرژیک، سروتونرژیک و هیستامینرژیک تأثیر بگذارند. انسداد این گیرنده‌ها در بیمار می‌تواند با اثرات درمانی یا جانبی همراه باشد. تداخل داروهای ضد جنون با ترکیبات درمانی دیگر در اعضای مختلف می‌تواند موجب کاهش یا افزایش اثر دارو و یا عوارض جانبی یک یا هر دو داروی مصرف شده گردد. بسیاری از داروهای ضد جنون از طریق مسدود کردن سیستم‌های مرکزی تنظیم کننده فشارخون، مهار رفلکسهای قلبی و عروقی و مهار گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک، قادر به کاهش فشار خون هستند.

تداخلات دارویی به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند: فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و فارماسوتیک. در این مقاله فقط دو نوع اول تداخلات مورد بررسی قرار می‌گیرند. تداخلات بین داروهای ضد فشارخون و ضد جنون به طور خلاصه در جدول انتهای مقاله

شرح داده شده است.

## آنتاگونیستهای گیرنده‌های بتا پروپرانولول

پروپرانولول یک آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک با حلالیت زیاد در چربی است. این دارو به آسانی در CNS توزیع شده و در بیماریهایی چون افزایش فشارخون، آنژین صدری، آریتمی‌های قلبی و کاهش اختلالات روانی چون ترس مرضی اجتماعی به کار می‌رود. پروپرانولول گیرنده‌های  $\beta_1$  و  $\beta_2$  را مسدود می‌کند. مکانیسم عمل این دارو در کاهش فشارخون از طریق کم کردن برون‌ده قلبی و مهار ترشح رنین اعمال می‌شود که هر دو عمل دارو با واسطه مهار گیرنده‌های  $\beta_1$  است. پروپرانولول یک آنتاگونیست خالص بوده و فاقد فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی است. بعضی مطالعات ثابت کرده است دوزهای بالای این دارو (بیش از ۵۰۰ میلی‌گرم در روز) به طور قابل توجهی بساعت افزایش غلظت پلاسمایی تیوریدازین و بعضی متابولیت‌های آن می‌شود.

در یک بیمار، غلظت پلاسمایی تیوریدازین بعد از اضافه کردن پروپرانولول به رژیم درمانی ۵ برابر گردید. این یافته‌ها گستردگی سقف دوز قابل تجویز را برای تیوریدازین نشان می‌دهند (۸۰۰ میلی‌گرم در روز). دوزهای بالاتر این دارو سبب پیگمانتاسیون با علت نامعلوم در شبکیه می‌شود. به علاوه بیماران مسن ممکن است اثرات آنتی کولینرژیک و کاهش فشارخون وضعیتی شدیدی را تجربه نمایند. Silver و همکاران ثبت غلظت پلاسمایی دارو و انجام آزمایش‌های منظم نورولوژیک و افتالمولوژیک

و هر دو هفته یکبار مثبت الکتروکاردیوگرام را در صورت تجویز همزمان این دو دارو با هم، توصیه نمودند. البته انجام این آزمایش‌ها برای بیمار گران تمام می‌شود و بهتر است از ترکیبات نورولپتیک غیر فنوتیازینی به جای تیوریدازین استفاده شود.

در مطالعات دیگری پروپرانولول به عنوان داروی فرعی در بیمارانی که به طور همزمان از پروپرانولول استفاده کردند، دیده شد. گاهی اوقات بهبود سایکوز در بیماران مبتلا به جنون جوانی درمان شده با پروپرانولول ممکن است در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی فنوتیازین‌ها در نتیجه تجویز همزمان با پروپرانولول (که فاقد اثر فعالیت روانی ذاتی است)، باشد.

## ترکیباتی چون کلرپرومازین با قدرت آنتی‌سایکوتیکی کمتر و خاصیت بلوک‌کنندگی بیشتر گیرنده‌های $\alpha_1$ و $\alpha_2$ ، تداخل بیشتری با عمل کاهش‌دهندگی فشارخون کلونیدین دارد. ۶۶

یک مورد از این حالت در بیمار مبتلا به جنون جوانی مزمن با علائم مقاوم (مانند هزیان، تشنج عمومی و حساسیت به نور) بعد از اضافه شدن دوز بالایی از پروپرانولول (بیش از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) به رژیم درمانی حاوی ۶ میلی‌گرم تیوتیکسن و کلرپرومازین (۸۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)، گزارش شد، در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد کلرپرومازین می‌تواند متابولیسم پروپرانولول را مهار کند. Vestal و همکاران توسعه کاهش فشارخون وضعیتی و تاکیکاردی جبرانی را در یک بیمار از

۵ بیماری که ۵۰۰ میلی گرم کلرپرومازین هر ۸ ساعت و ۸۰ میلی گرم پروپرانولول هر ۸ ساعت از راه خوراکی دریافت می‌کردند، گزارش نمودند. بیمار دیگری ۲ ساعت بعد از دریافت اولین دوز کلرپرومازین دچار سنکوپ و کاهش شدید فشارخون شد (فشار خون ۷۰ میلی‌متر جیوه بود). بررسی دیگری ۲ مورد کاهش فشارخون و ۲ حمله ایست قلبی را در بیماری که به طور همزمان ۱۰-۲۰ میلی گرم هالوپریدول در روز و ۸۰ میلی گرم در روز پروپرانولول دریافت می‌کرد، گزارش کرده است.

### ● در یک بیمار، غلظت پلاسمايي تيوريدازين بعد از اضافه کردن پروپرانولول به رژیم درمانی ۵ برابر گردید. ●

اثر جمعی ناشی از بلوک گیرنده‌های آلفا در عروق محیطی توسط یک داروی ضدجنون و بلوک گیرنده‌های  $\beta_1$  در عضله قلبی و متعاقب آن مهار تاکیکاردی رفلکسی در نتیجه تجویز همزمان پروپرانولول می‌تواند باعث بروز این آثار و کاهش شدید فشارخون گردد. استفاده از ترکیباتی با قدرت آنتی‌سایکوتیکی کمتر و خاصیت بلوک‌کنندگی قویتر گیرنده‌های آلفا، توضیحی دیگر برای بروز این اثرها است. از طرفی محققان متوجه شدند این وقایع می‌تواند در نتیجه واکنشهای ایدیو سینکراتیک باشد. اگر چه پروپرانولول اولین داروی بتا آگونیست است که در این مطالعات مورد توجه قرار می‌گیرد اما سایر مسدودکننده‌های بتا نیز ممکن است باعث بروز واکنشهای مشابهی شوند.

### پیندولول

پیندولول یک بتا آنتاگونیست غیراختصاصی با خاصیت سمپاتومیمتیک ذاتی است. که با دوزهای بالای ۸۰ میلی گرم در روز در ۸ بیمار که تیوریدازین دریافت می‌کردند، باعث افزایش قابل توجه غلظتهای پلاسمايي تيوريدازين شد. در صورتیکه اضافه شدن پیندولول به رژیم درمانی بیمارانی که هالوپریدول استفاده می‌کردند تغییری در غلظت پلاسمايي هالوپریدول ایجاد نکرد.

چنین واکنشی ممکن است توسط سایر بتا آنتاگونیستهای غیرانتخابی مانند نادولول و لابتولول نیز دیده شوند.

### مهارکننده‌های آدرنرژیک با عمل مرکزی

کلونیدین ماده‌ای با خاصیت سمپاتولیتیک و اعمال پیچیده فارماکولوژیک است. این دارو آگونیست گیرنده‌های  $\alpha_2$  مرکزی است. کلونیدین یک آگونیست نسبی بوده که در خارج CNS اثراتش به صورت پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی ظاهر می‌شود. این دارو روی گیرنده‌های  $\alpha_2$  پیش‌سیناپسی محیطی تاثیر می‌گذارد و به وسیله مهار فیدبک، باعث مهار انتقال واسطه آدرنرژیک می‌شود. ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای می‌توانند عمل پایین آورنده فشارخون کلونیدین را خراب کنند. بین کلونیدین و ترکیبات ضدجنون تداخل روشنی وجود ندارد. تحقیقات انجام شده روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند ترکیبات ضدجنون مختلف می‌توانند روی کلونیدین اثر آنتاگونیستی داشته باشند. این تحقیقات نشان دادند فنوتیازینهایی مثل تیوریدازین،

کلرپرومازین و پرومتازین و به مقدار کمتر بوتیروفنون‌هایی مثل هالوپریدول اثر آنتاگونیستی روی کلونیدین دارند.

اثر کاهش‌دهندگی فشارخون ناشی از کلونیدین نیز بوسیله کلوزاپین کاهش می‌یابد. ولی پیموزاید در این رابطه اثر کمتری دارد.

### ❖ اضافه کردن کاپتوپریل ( ۶/۲۵)

میلی‌گرم) دو بار در روز به کلرپرومازین (۲۰۰ میلی‌گرم) ۳ بار در روز در یک بیمار مبتلا به جنون جوانی مزمن همراه با فشارخون شدید می‌تواند باعث کاهش فشارخون وضعیتی و سنکوپ شود. ❖

این اثرات بستگی به تفاوت قدرت داروهای ضدجنون در بلوک گیرنده‌های آلفای پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی دارد. این نکته قابل توجه است که ترکیباتی که از طریق بلوک گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک باعث کاهش فشارخون وضعیتی بیشتری می‌شوند، توانایی بیشتری نیز برای بلوک اثرات ضدفشارخونی کلونیدین نشان می‌دهند.

ترکیباتی چون کلرپرومازین با قدرت آنتی‌سایکوتیکی کمتر و خاصیت بلوک‌کنندگی بیشتر گیرنده‌های  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$ ، تداخل بیشتری با عمل کاهش‌دهندگی فشارخون کلونیدین دارد. تظاهرات بالینی در این گزارشها مشخص نشده است. تداخلات گزارش شده بین کلونیدین و آنتی‌سایکوتیکها در انسان کمتر و تفسیر آن مشکل‌تر است.

Furuncillo و همکاران ۲ مورد کاهش شدید فشارخون را در بیمارانی که یک داروی

ضدجنون و کلونیدین به طور همزمان مصرف کرده بودند، گزارش نمودند. گزارشهای فوق با نتایج بدست آمده در مطالعات تجربی مطابقت نمی‌کرد. رژیم درمانی بیمار اول شامل ۴۰ میلی‌گرم فورزماید، ۰/۱ میلی‌گرم کلونیدین و ۱۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین بود. تقریباً ۷۰ دقیقه بعد فشارخون بیمار از ۱۶۰/۱۲۰ به ۷۶ میلی‌متر جیوه سقوط کرد که از طریق نبض قابل لمس بود. بیمار دیگر ۰/۱ میلی‌گرم کلونیدین و یک میلی‌گرم هالوپریدول عضلانی دریافت کرد، ۳۰ دقیقه بعد فشارخون بیمار از ۱۶۰/۱۲۰ به ۵۵ میلی‌متر جیوه، پایین افتاد. در مطالعات دیگری گزارش شد در بیماری که به طور همزمان کلونیدین ۰/۱ میلی‌گرم دو بار در روز، کلرتالیدون ۱۰۰ میلی‌گرم در روز و فلوپنازین دکانات ۵۰ میلی‌گرم هر دو هفته مصرف می‌کرد دچار هزیان شد در صورتیکه وقتی رژیم درمانی در همان بیمار به کلونیدین ۰/۱ میلی‌گرم دو بار در روز، کلرتالیدون ۱۰۰ میلی‌گرم در روز و هالوپریدول ۴۰ میلی‌گرم در روز تغییر نمود تظاهرات فوق مشاهده نگردید.

### متیل دوپا

متیل دوپا مشتقی از فنیل آلانین است و تصور می‌شود اثر آن از طریق تبدیل به متابولیت آلفا-متیل‌نوراپی‌نفرین که یک  $\alpha_2$  آگونیست در تسنه مغزی است، اعمال می‌شود. تحریک گیرنده‌های  $\alpha_2$  باعث کاهش خروج جریان سمپاتیک می‌شود. ظاهراً اثر متیل‌دوپا ناشی از تخلیه اپی‌نفرین در هسته‌های تنه مغزی است.

اثر ابتدایی متیل‌دوپا در CNS از طریق کاهش دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین اعمال

می‌شود. به علت اثری که این دارو روی سیستم‌های میانجی عصبی دارد پیشنهاد شده است در درمان جنون به عنوان کمک کننده استفاده شود. در یک سری مطالعات کنترل نشده، کارایی استفاده از مخلوط کلرپرومازین، متیل‌دوپا یا هالوپریدول - متیل‌دوپا در درمان جنون جوانی مورد ارزیابی قرار گرفت.

در مطالعاتی که روی ۱۰-۸ بیمار انجام گرفت تمام بیماران به مدت ۴ هفته روزانه ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین و ۵۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم متیل‌دوپا استفاده کردند. اثر ضد فشارخونی آنها فقط روی فشارخون سیستولی که در حالت ایستاده اندازه‌گیری شد، قابل ملاحظه بود ( $P < 0.01$ ).

تمام بیمارانی که تحت آزمایشی قرار گرفتند به علت کاهش فشارخون وضعیتی ناشی از دارو به سرگیجه دچار شدند. چون در این مطالعات هر کدام از مواد به تنهایی مورد استفاده قرار نگرفتند مشخص نشد کاهش فشارخون وضعیتی ناشی از یک اثر منفرد، تجمعی یا سینرژیک است. تحقیقات کافی که نشان دهد کلرپرومازین می‌تواند روی فعالیت متیل‌دوپا در انسان تاثیر گذارد، وجود ندارد. در مطالعاتی که روی موشهایی با افزایش فشارخون مزمن انجام گرفت مشخص شد کلرپرومازین فاقد اثر آنتاگونیستی روی کارایی متیل‌دوپا است. در مقابل این آزمایشات کنترل نشده، گزارشهای مختلفی از اثرهای جانبی ناشی از مخلوط دو داروی هالوپریدول و متیل‌دوپا وجود دارد.

Throntan ۲ مورد از بیمارانی را گزارش نمود که قبلاً جهت افزایش فشارخون از متیل‌دوپا استفاده می‌کردند بدون اینکه دچار عوارض

جانبی شوند. وقتی به رژیم درمانی این بیماران ۶ و ۸ میلی‌گرم هالوپریدول اضافه شد دچار زوال عقلی شدند. این علائم ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از قطع هالوپریدول از بین رفت. در گزارشی دیگر وقتی بیمار ۷۴ ساله مبتلا به شیزوفرنی پارانوئید پایدار تحت درمان هالوپریدول ۲ میلی‌گرم ۲ بار در روز و متیل‌دوپا ۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز قرار گرفت بهبودی حاصل نشد. در این بیمار وقتی هیدروکلرتیازید جایگزین متیل‌دوپا شد بهبودی قابل توجهی مشاهده گردید.

### مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI)

این داروها گاهی اوقات به عنوان داروی خط اول در درمان افزایش فشارخون مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مواد با سیستم رنین - آنژیوتانسین از راه مهار تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II که یک منقبض کننده قوی عروق است، تداخل می‌کنند. به علاوه مانع از تجزیه برادی کینین شده بنابراین باعث گشادی عروق می‌شوند.

اضافه کردن کاپتوپریل (۶/۲۵ میلی‌گرم) ۲ بار در روز به کلرپرومازین (۲۰۰ میلی‌گرم) ۲ بار در روز در یک بیمار مبتلا به جنون جوانی مزمن همراه با فشارخون شدید می‌تواند باعث کاهش فشارخون وضعیتی و سنکوپ شود. این واکنش با تجویز هر کدام از این داروها به تنهایی ایجاد نمی‌شود. محققان واکنشی از نوع سینرژیک را از بین این دو ترکیب احتمال می‌دهند. تجویز همزمان یک فنوتیازین یا سایر مسدودکننده‌های آلفا آدرنرژیک با یک ACEI به

طور مشابهی ممکن است منجر به کاهش شدید فشارخون شود که باید در تجویز چنین داروهایی به طور همزمان احتیاط کرد. در موردی دیگر مرد ۳۲ ساله‌ای که برای مدتی ۲۴۰ میلی‌گرم در روز دیلتیازم پیوسته رهش و انالاپریل ۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز مصرف می‌کرد، ۲۵ میلی‌گرم کلوزاپین داده شد یک ساعت بعد بیمار دچار سنکوپ شد (فشارخون بدست آمده از راه لمس ۸۰ میلی‌متر جیوه بود). در مطالعه‌ای دیگر رژیم درمانی شامل کلوزاپین ۱۲/۵ میلی‌گرم و انالاپریل ۲/۵ میلی‌گرم دو بار در روز به خوبی تحمل شد.

### آنتاگونیستهای کانالهای کلسیمی

آنتاگونیستهای کانالهای کلسیمی (CCA) جریان کلسیم را در کانالهای آهسته غیروابسته به ولتاژ و کانالهای آهسته وابسته به ولتاژ در عضلات صاف، قلب و بافتهای هدایتی اختصاصی مسدود می‌کنند. این داروها در اختلالات قلبی عروقی چون فشارخون، دیورتیک‌های تیازیدی و گشاد کننده‌های عروق محیطی (مثل ماینوکسیدیل و هیدرالازین) ممکن است در صورت مصرف همزمان با داروهای ضدجئون، اثر تجمعی در کاهش فشارخون داشته باشند. ۶۶

آریتمی‌های فوق بطنی، آنژین صدری، ایسکمی عضله قلبی، کاردیومیوپاتی و اختلالات عروق محیطی استفاده می‌شوند. به علاوه در بیماریهای معدی-روده‌ای، حملات تشنجی و

سردردهای عروقی نیز کاربرد دارند. در روان پزشکی عملی استفاده از این ترکیبات در درمان اختلالات عاطفی، جنون جوانی و موارد وحشت زیاد، رشد چشمگیری داشته است. گزارشهایی مبتنی بر وجود تداخل بین CCAs و داروهای ضدجئون وجود ندارند.

داروهایی که روی جریان خون کبدی و عمل آنزیمهای اکسیدکننده کبدی تاثیر می‌گذارند، ممکن است باعث تغییر در متابولیسم ترکیباتی که عبور اولیه کبدی شدید دارند، مثل داروهای ضدجئون شوند.

CCAs می‌توانند روی جریان خون و سیستم اکسیداتیو کبدی تاثیر گذارند. از این گروه داروهایی مثل نیفدیپین، نیزولدپین و وراپامیل به جز دیلتیازم، می‌توانند جریان خون کبدی را تا ۲۰٪ افزایش دهند بنابراین می‌توانند باعث تغییر در سرعت متابولیسم داروهای شوند که درصد دفع کبدی بالایی دارند.

وراپامیل و دیلتیازم از جمله مسدود کننده‌های کانالهای کلسیمی هستند که بطور وسیعی متابولیسم اکسیداتیو کبدی را بلوکه کرده و باعث تاخیر در حذف ترکیباتی چون کساریامازپین، فنی‌توین، سیکلوسپورین و ازوپرسین می‌شوند.

به تازگی از بین CCAs فقط نیکاردپین به طور اختصاصی به عنوان مهار کننده سیتوکروم P-450 شناخته شده است. این ایزوآنزیم به طور وسیعی در متابولیسم اکسیداتیو بسیاری از ترکیبات ضدجئون چون پرومتازین، فلوئنازین، تیوریدازین، کلوزاپین و دیسپریدون شرکت می‌کند.

از لحاظ تئوری چنین اثر مهارتی با داروهای

ضدجنون می‌تواند اتفاق افتد که نتیجه‌اش افزایش غلظت‌های خونی و زمان نیمه‌عمر این داروها خواهد بود. بعضی از داروهای ضدجنون به خصوص گروه دی‌فنیل بوتیل - پیریدین‌ها (DPBPs) مثل پیموزاید، بلاک‌های قوی کانال‌های کلسیمی هستند. وراپامیل از لحاظ ساختمانی به DPBPs شباهت داشته و در کاهش علائم منفی شیزوفرنی می‌تواند موثر واقع شود. از فنوتیازینها، تیوریدازین کانال‌های کلسیمی را بیشتر بلوکه می‌کند و این مسئله شاید علت عوارض جانبی این دارو از جمله اختلال در انزال و غیرطبیعی شدن ECG باشد.

پزشکان باید به اثر تجمعی بافتی سینرژیک ناشی از کاربرد همزمان داروهای ضدجنون با خاصیت بلوک‌کنندگی کانال‌های کلسیمی روی عملکردهای قلبی و جنسی آگاه باشند. احتمال افزایش پاسخ‌دهی نسبت به اثرات کاهش‌دهنده فشارخون یک CCB در نتیجه توأم شدن یک داروی ضدجنون مثل کلرپرومازین که تمایل زیادی برای بلوک‌گیرنده‌های آلفا آدرنژیک دارد را باید مد نظر داشت.

#### مهارکننده‌های پس‌عقد‌های سمپاتیک

گوانیتیدین یک مهارکننده پس‌عقد‌های سمپاتیک است که موجب تضعیف فعالیت اعصاب سمپاتیک پس‌عقد‌های می‌شود. این دارو در نورون‌های آدرنژیک محیطی اثر خود را از طریق مهار مکانسیم باز جذب نوراپی‌نفرین در وزیکول ذخیره‌ای عمل خود را انجام می‌دهد. از طرفی با مهار آزادسازی نوراپی‌نفرین از وزیکول‌ها سیستم سمپاتیک مهار می‌شود. کارایی گوانیتیدین در کاهش فشارخون بستگی

به سیستم بازجذب نوراپی‌نفرین دارد. ترکیباتی مثل ضدافسردگی‌های سرحلقه‌ای که بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین را مهار می‌کنند، می‌توانند عمل گوانیتیدین را مهار کنند.

داروهای ضدجنون وقتی به رژیم درمانی گوانیتیدین اضافه می‌شوند با مکانیسم مشابهی عمل آنرا مهار می‌کنند. در یک مطالعه مشخص شده است که اثر ضدافزایش فشارخون ۶۰-۱۵۰ میلی‌گرم گوانیتیدین بوسیله ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در روز کلرپرومازین معکوس شده‌است. واکنش‌های مشابه ولی خفیف‌تری نیز در رابطه با هالوپریدول و تیوتیکسن دیده شده است. اثر ضدفشارخون گوانیتیدین بعد از اضافه شدن کلرپرومازین به رژیم درمانی برای چند روز تا بیشتر از یک هفته کاهش پیدا می‌کند. مطالعات حیوانی و انسانی نشان می‌دهند که داروی ایندول‌آمین مولیندون که اثر ضعیف‌تری روی بازجذب نوراپی‌نفرین دارد می‌تواند با حداقل اثر جانبی همراه با گوانیتیدین مصرف شود.

داروهایی چون گوانادول رزربین اگرچه به ندرت استفاده می‌شوند، چون مکانیسم مشابه گوانیتیدین دارند، ممکن است با داروهای ضدجنون واکنش مشابهی را سبب شوند.

#### سایر داروها

دیورتیک‌های تیازیدی و گشادکننده‌های عروق محیطی (مثل ماینوکسیدیل و هیدرالازین) ممکن است در صورت مصرف همزمان با داروهای ضدجنون اثر تجمعی در کاهش فشارخون داشته باشند.

با وجود آنکه موردی از تداخل بین



دیورتیک‌ها با داروهای ضدجئون گزارش نشد، اما بطور تئوری هیپوکالمی ناشی از مصرف دیورتیک‌ها می‌تواند با عمل شبه کینیدینی تیوریدازین روی بافت قلب تداخل داشته و عمل سمیت قلبی تیوریدازین را تشدید نماید. با عدم وجود گزارش‌های تایید شده، آنتاگونیستهای آلفا آدرنژیک مثل پرازسین بطور تئوری در صورت مصرف همزمان با داروهایی چون کلرپرومازین یا تیوریدازین که اثر بلوک کنندگی ثانویه روی آلفا دارند، باعث اثر تجمعی در کاهش فشارخون می‌شوند.

### خلاصه

تقریباً برای تمام گروههای دارویی ضدفشارخون در صورت مصرف همزمان با داروهای ضدجئون احتمال تداخل عمل وجود دارد. به نظر می‌رسد ترکیب‌های قدیمی‌تر چون گوانیتیدین و متیل‌دوپا خطر بیشتری برای تداخل عمل دارند. در صورت تشدید با مزمن شدن یک بیماری سایکوتیک معمولاً به رژیم درمانی موثره مداوم و مشخص شده‌ای از داروهای ضدجئون نیاز می‌باشد. در این مواقع یک داروی ضدفشارخون با احتمال تداخل بالینی بالا باید به عنوان یک عامل تغییر دهنده در اثرات آن دارو در نظر گرفته شود. جهت درمان افزایش فشارخون می‌توان از داروهایی با مکانیسم عمل‌های متفاوت سود جست. اگر چه داروهای جدید معمولاً گرانتر هستند و پزشکان در تجویز دارو باید مسائل مالی بیماران را در درمان بیماریهای مزمن روانی مدنظر داشته باشند.

مواردی که استفاده مداوم از یک داروی

ضدفشارخون لازم است و احتمال تداخل عمل وجود دارد، باید سعی شود داروی ضدجئون از سایر گروههای دارویی انتخاب شود. برای مثال اگر بیماری پروپرانولول و تیوریدازین استفاده می‌کند داروی غیرفنونتیاژینی مثل هالوپریدول، لوکزاپین یا دیسپریدون که قدرتی برابر داشته و تجویز همزمان آنها با آنتاگونیستهای بتا مشکلی ایجاد نمی‌کند، انتخاب شود.

بر اساس گزارشهای منتشر شده به نظر می‌رسد داروهای ضدفشارخون مثل دیورتیک‌ها که فاقد اثر مرکزی هستند حداقل اثرات جانبی را دارا می‌باشند. مهارکننده‌های کانال کلسیمی نیز به علت عدم وجود گزارش در مورد تداخل عمل آنها می‌توانند یک انتخاب مناسب دیگر باشند اگر چه نیکاردپین از لحاظ تئوری به علت مهار سیتوکروم P-450، می‌تواند باعث افزایش غلظت پلاسماهی تعدادی از داروهای ضدجئون شود. در صورت امکان از ترکیب پروپرانولول، پیندولول و احتمالاً سایر آنتاگونیستهای غیراختصاصی بتا با تیوریدازین و کلرپرومازین باید اجتناب شود. اگر چه امروزه استفاده از گوانیتیدین در درمان فشارخون متداول نمی‌باشد اما ترکیب آن با داروی ضدجئون مثل مولیندون، انتخاب مناسبی است.

گشادکننده‌های عروق محیطی و آنتاگونیستهای آلفا آدرنژیک با داروهای ضدجئون اثر تجمعی ایجاد می‌کنند. با وجود آنکه ترکیب یک داروی ضدجئون و یک داروی ضدفشارخون به طور مطلق ممنوع نیست اما همیشه باید تداخل‌های دارویی را در مصرف همزمان این داروها در نظر گرفت. با کنترل دقیق فشارخون و حالات روانی بیمار و اثرات جانبی

نتیجه تداخل	داروهای ضدجنون	داروهای ضدفشارخون
افزایش غلظت‌های پلاسمایی داروی ضدجنون افزایش غلظت‌های پلاسمایی داروی ضدجنون	کلروپرومازین - تیوریدازین تیوریدازین	آنتاگونیستهای بتا پروپرانولول پیندولول
کاهش اثر ضدفشارخون کلونیدین کاهش شدید فشارخون هذیان کاهش فشارخون کاهش فشارخون	فئوتیازینها، هالوپریدول، کلوزاپین هالوپریدول، کلروپرومازین (IM) فلوفنازین دکانات کلروپرومازین هالوپریدول	مهارکننده‌های آدرنژیک باعمل مرکزی کلونیدین متیل‌دوپا
کاهش فشارخون - سنکوپ کاهش فشارخون - سنکوپ	کلروپرومازین کلوزاپین	مهارکننده‌های ACE کاپتوپریل انالاپریل
گزارشی موجود نیست اما افزایش در غلظت‌های پلاسمایی داروی ضدجنون ممکن است اتفاق افتد افزایش این اثرات روی عملکردهای حسی یا قلبی که ممکن است با داروهای ضدجنون از دسته DPBPs دیده می‌شود امکان تشدید جواب کاهش فشارخون	پرمتازین، فلوفنازین، تیوریدازین کلوزاپین، ریسپریدون دی‌فنیل‌بوتیل‌بی‌پریدین‌ها (DPBPs) سایر داروهای ضدجنون بخصوص کلروپرومازین، تیوریدازین	آنتاگونیستهای کانالهای کلسیمی نیکاردیپین دیلتیازم سایر کلسیم‌بلاکرها
معکوس شدن اثرات ضدفشارخون دارد کاهش فشارخون	کلروپرومازین، هالوپریدول تیوتیکسن همه داروهای ضدجنون مخصوصاً کلروپرومازین، تیوریدازین	مهارکننده‌های پس‌عقد‌های سمپاتیک گوانیتیدین آنتاگونیستهای آلفا آدرنژیک پرازوسین و سایر داروهای این گروه

دارو می‌تواند عوارض ناخواسته را پیش‌بینی نمود و پزشکان بدینوسیله می‌توانند تغییرات بالینی ناشی از مصرف دارو را از تشدید علائم بیماری تشخیص دهند.

منبع: Markowitz, JS, wells, BG, Carson, WH. Interactions Between Antipsychotic and Actihypertensive Drugs. Ann Pharmacoth. 1995, 29; 603 - 609