

دارودرمانی مانیا

مقدمه:

اصطلاح بیماری دوقطبی به بیماری مانیک - دپرسیو اطلاق می‌شود که با حملات شیدائی و افسردگی مشخص می‌شود و علائم کلیدی آن شامل خلق و خوی رفیع و تحریک‌پذیر همراه با فعالیت زیاد، فشار کلام، عقاید رویایی، احساس مرضی عظمت در ثروت و قدرت و نفوذ، بیخوابی و انحراف خاطر (حواس پرتی) می‌باشند. این حملات ممکن است بطور متناوب با افسردگی شدید دیده شوند که علائم بالینی آن شبیه علایم بیماران مبتلا به افسردگی یک قطبی است. در این موارد، تغییر خلق و خو از غمگینی تا افسردگی شدید (ملانکولی)، با احساس مقصر بودن، اضطراب، تشویش و ترس از آینده و به خودکشی اندیشیدن، همراه با فقدان علاقه به کار، سکس و غیره وجود دارد.

شیدائی بیماری دوقطبی و افسردگی که از بیماریهای وابسته به احساس (affective disorders) هستند جزء اختلالات نسبتاً عادی می‌باشند که میزان وقوع آنها در سرتاسر جهان و در اکثر جوامع حداقل ۲٪ تخمین زده می‌شود. دلایلی وجود دارند که نشان می‌دهند عوامل ژنتیک در استعداد بیمار در ابتلا به این اختلالات، نقش قابل توجهی دارد. علیرغم تفاوت‌های ظاهری در genetic loading بیماریهای وابسته به احساس یک قطبی و دوقطبی، دلایلی نیز وجود دارد که هر دو نوع بیماری می‌توانند همراه با آرایش ژنتیکی یکسان باشند. اخیراً سعی شده که نحوه انتقال ژنتیک بیماریهای افکتیو را تعریف کنند و نشان داده شده که دلیلی برای انتقال یک لوکوس واحد (Single locus) وجود ندارد بلکه بیشتر یک مدل پلی‌ژنیک مطرح است. از مجموع

کارهای انجام شده در این زمینه، این نتیجه‌گیری را میتوان کرد که گرچه مطالعات بالینی، ارثی بودن بیماری دوقطبی را نشان می‌دهند ولی نحوه انتقال و یکسان بودن یا این‌همانی نقص منتقل شده ثابت نشده است. با وجود این پیشرفتهای شگفت‌انگیزی که اکنون در ژنتیک ملکولی بوجود آمده میتوان انتظار داشت که در دهه آینده پیشرفتهای قابل توجهی در تعیین هویت لوکوس یا جایگاه ویژه ژن مربوطه روی کروموزوم، بوقوع پیوندد.

تغییرات بیوشیمیائی مطرح در مانیا

در فرضیه‌های مختلفی که برای علت بیوشیمیایی مانیا وجود دارد آنرا به زیاده‌شدن نسبی نوراپی نفرین و احتمالاً دوپامین و نیز تغییراتی در غلظت به سروتونین و استیل کولین نسبت میدهند. این فرضیه‌ها در مجموع اساس تئوری آمین برای اختلالات افکتیو هستند و بطور خلاصه، افسردگی را به کمبود آمین بیوژنیک و مانیا را به زیاده‌ی این آمینها در سیناپسهای مرکزی مربوط می‌کنند. نتایج مطالعات در بیماران مبتلا به مانیا، قبل و بعد از درمان مؤثر، این فرضیه را تأیید کرده است. روش علی‌البدل دیگر، مطالعه با داروئی مثل لیتیم بوده که برای درمان این اختلال بکار رفته است.

در بیشتر مطالعات انجام شده، تغییرات غلظت متابولیت اصلی نوراپی نفرین یعنی MHPG (۳- متوکسی - ۴- هیدروکسی فنیل گلیکول) در ادرار اندازه‌گیری شده و نشان داده شده که در بیماران مانیک ناهنجاریهایی وجود

دارد. غلظت نوراپی نفرین ادرار در طول مرحله فعال بیماری افزایش یافته و پس از درمان مؤثر به حد نرمال برمی‌گردد. متابولیت اصلی دوپامین یعنی اسید هوموالینیک (HVA) نیز در مانیا افزایش می‌یابد ولی ارتباط آن با علائم مانیا هنوز مورد بحث است. در رابطه با سیستم سروتونرژیک و مانیا، نشان داده شده که در بیماران افسرده‌ای که با ۵- هیدروکسی تریپتوفان (پیش‌ساز 5-HT یا سروتونین) همراه با کاربی دوپا (مهارکننده محیطی دکربوکسیلاز) درمان شده‌اند هیپومانیا گزارش شده است. همچنین در بیماران افسرده‌ای که با تریپوفان همراه کلومپرامین (مهارکننده آپ‌تیک 5-HT) درمان شده‌اند، مانیا گزارش شده است. با وجود این، گزارشی وجود ندارد که نشان دهد یک آگونیست 5-HT علائم مانیا در بیماران که هیپومانیک هستند بدتر کند و این موضوع میرساند که تحریک سروتونرژیک میتواند یک حمله مانیک را آغاز کند ولی به تنهایی یک علت کافی برای ایجاد مانیا نمی‌باشد. در رابطه با تغییر سیستم سروتونرژیک در مانیا، تاکنون فقط یک مطالعه انجام شده که در آن انتقال 5-HT (3H) بداخل پلاکت بیماران قبل و بعد از درمان مؤثر تحقیق شده است. برعکس افسردگی، که در آن آپ‌تیک 5-HT (3H) کم میشود، در مانیا آپ‌تیک آن قبل از درمان افزایش یافته و پس از بهبود به حد طبیعی برمی‌گردد.

در ارتباط با سیستم دوپامینرژیک، تجربیات نشان داده که داروهای دوپامینومیتمیک مثل آمفتامین، پیریپیدیل،

بروموکریپتین و لوو-دوپا میتوانند در بیماران مستعد مانیا را آغاز کنند. دلیل دیگری که وجود یک تغییر در سیستم دوپامینرژیک را در مانیا دخیل می‌داند از کارآئی نورولپتیک‌ها (آنتاگونیستهای دوپامین) سرچشمه می‌گیرد که بطور مؤثری علائم بیماری را کاهش میدهند.

برخلاف آمینهای بیوژنیک، ارتباط مانیا با سیستم کولینرژیک کمتر مورد توجه بوده است. تجربیات نشان داده که داروهای کولینومیمتیک و آنتی‌کولین استرازاها، خواص ضدمانیا دارند ولی اثرات آنها کوتاه مدت است. بعلاوه اثرات آنها در ارتباط با کم شدن علائم احساسی و لوکوموتور بیماری است و در تفکرات پرآب و تاب و تحریک‌پذیری اثری ندارند.

درمان فارماکولوژیک مانیا

۱- املاح لیتیم: از داروهای سایکوتروپیک مختلفی که برای درمان مانیا بکار گرفته شده‌اند، املاح لیتیم عموماً بعنوان مهم‌ترین و مؤثرترین درمان مانیا و شیدائی - افسردگی شناخته شده است. استدلال می‌شود که استفاده از املاح لیتیم در درمان بیماریهای روانی در سال ۱۹۴۹ آغازگر سایکوفارماکولوژی بوده زیرا قبل از کشف کلرپرومازین، ایمپیرامین، مهارکننده‌های MAO و رزپین بوقوع پیوسته است. لیتیم بطور غیرمترقبه وارد کلینیک شد. روانپزشک استرالیائی بنام Cade بطور اتفاقی آنرا در گروه کوچکی از بیماران مانیک تجویز کرد و

دریافت که دارای اثرات سودمند است در حالی که به نظر رسید وقتی در بیماران مبتلا به شیزوفرنی یا افسردگی مصرف شود فاقد فعالیت است. لیتیم تا سال ۱۹۷۰ در اکثر کشورها مورد مصرف رایج پیدا نکرد.

لیتیم، معمولاً بصورت کربنات به سرعت از دستگاه گوارش جذب شده و پس از ۲ تا ۴ ساعت به غلظت حداکثر میرسد. با استفاده از فرآورده‌های آهسته آزادکننده دارو، از نوسانات شدید در غلظت خونی لیتیم کاسته می‌شود که این نوسانات میتواند منجر به بروز عوارض جانبی مثل تهوع، اسهال و قولنج شکمی بکند.

لیتیم به پروتئینها متصل نمی‌شود و لذا به صورت گسترده‌ای در سرتاسر آب بدن منتشر می‌شود و اگر به غلظت سمی برسند میتواند اثرات سوء در اکثر اعضاء بدن ایجاد کند. برای اجتناب از سمیت لیتیم، و اطمینان از کارآئی مطلوب آن لازم است که بقواصل منظم غلظت پلاسمائی دارو اندازه‌گیری شود تا در محدوده ۰/۶ تا ۱/۲ میلی‌اکی والان در لیتر تنظیم گردد. دلایلی وجود دارد که غلظت‌های پایین‌تر مثل ۰/۴ تا ۰/۶ میلی‌اکی والان در لیتر برای جلوگیری از عود بیماری در بیماران مبتلا به افسردگی یک قطبی (Unipolar depression) کافی می‌باشد.

چون لیتیم یک فلز قلیائی خاکی است که با سانی با سدیم و پتاسیم تبادل می‌شود، بطور فعالی از غشاءها عبور می‌کند. نفوذ آن از سلولهای کلیوی سریع است در حالیکه نفوذ از استخوان، کبد و بافت مغز بسیار آهسته است.

نسبت غلظت دارو در پلاسما به مایع مغزی نخاعی در انسان بین ۲:۱ و ۳:۱ محاسبه شده است که شبیه نسبت غلظت آن در پلاسما به گلبولهای قرمز (RBC) می باشد. این موضوع نشان میدهد که میتوان از نسبت پلاسما به RBC بعنوان یک شاخص سودمند لیتیم در مغز استفاده کرد و آغاز علائم جانبی دارو را از بالابودن این نسبت پیش بینی نمود زیرا که بالابودن این نسبت به خوبی با بالابودن غلظت داخل سلولی دارو همخوانی دارد.

قسمت اعظم لیتیم از طریق ادرار دفع می شود. مرحله اول حذف آن ۶ تا ۸ ساعت پس از مصرف است و به دنبال آن یک مرحله آهسته تر دفع وجود دارد که ممکن است تا دو هفته طول بکشد. داروهای مدری که سدیم بدن را دفع می کنند احتباس لیتیم در بدن را افزایش می دهند و لذا سمیت این دارو را زیاد می کنند در حالیکه مدرهای اسموتیک دفع لیتیم را افزایش

می دهند. اثرات جانبی اصلی لیتیم در جدول (۱) مندرج هستند.

مکانیسم اثر لیتیم: بخاطر تشابه لیتیم به سدیم، در ابتدا عقیده بر این بود که لیتیم در مغز و بافتهای دیگر با سدیم رقابت میکند ولی امروزه مشخص شده که لیتیم بطور مساوی روی یونهای پتاسیم و کلسیم و منیزیم نیز اثر می گذارد که این یونها همگی در سرتاسر بدن منتشر هستند و برای اعمال اکثر روندهای بیولوژیکی ضروری می باشند.

به نظر می رسد که لیتیم سدیم و پتاسیم را از بخش های داخل سلولی جابجا می کند و جایگزین آنها می شود و ضمناً غلظت های کلسیم و منیزیم نیز تغییر می کند. زمانی این اثرات لیتیم روی تعادل الکترولیت را مربوط به اثر آن روی آنزیم آدنوزین تری فسفاتاز وابسته به سدیم / پتاسیم ($\text{Na}^+\text{K}^+ - \text{ATP}_{ase}$) می دانستند، آنزیمی که در رپولاریزه شدن

جدول (۱) - اثرات جانبی اصلی لیتیم

دستگاه گوارش: تهوع، استفراغ، اسهال، تشنگی، ناتوانی در نگهداری ادرار
تغییرات عصبی - عضلانی: ضعف عمومی عضلانی، ناهماهنگی در حرکات عضلانی. لرزش در دستها، لرزش عضلانی و تویچ، حرکات کره ای شکل، رفلکس های تاندونی هیپراکتیو (بادوز سمی).
سیستم عصبی مرکزی: با عجله صحبت کردن (با دوز سمی)، تاری دید، سرگیجه و دوار سر. حملات شبیه صرع، خواب آلودگی، کانفیوژن و بیقراری (با دوز سمی) کاهش جواب به تحریکات و اغماء (با دوز سمی).
سیستم قلب و عروق: هیپوتانسیون، نامنظمی نبض، تغییرات ECG، کولاپس جریان
سایر اثرات: زیادی ادرار، گلوکز در ادرار، خستگی عمومی و چرت زدن (با دوز سمی)، دهیدراتاسیون

غشاهای تحریک‌پذیر دخالت اساسی دارد. به نظر می‌رسد که لیتیم با یک جایگاه اتصال مشترک روی حامل رقابت می‌کند، جایگاهی که میل ترکیبی آن به لیتیم بیشتر از سدیم است. این اثر میتواند دلیلی بر توانایی لیتیم در آهسته کردن سرعت رپولاریزه شدن بافت عصبی باشد. سایر اثرات لیتیم در عمل مغز میتواند مربوط به افزایش در نفوذپذیری سد خونی مغزی باشد که نتیجه اثر لیتیم روی فسفولیپیدهای غشاء است. افزایش غلظت اسیدهای آمینه در مایع مغزی نخاعی میتواند انعکاس این اثر باشد.

مدت‌ها است معلوم شده که آپتیک، ذخیره‌سازی، آزادشدن و متابولیسم (یعنی turnover) آمینهای بیوژنیک میتواند بوسیله کاتیونهای یک یا چندظرفیتی تحت تأثیر قرار گیرد. اثر روی حساسیت گیرنده دوپامین شاید یکی از مهمترین اثرات لیتیم باشد. فرض شده که افزایش حساسیت گیرنده دوپامین رابطه نزدیکی با آغاز مانیا دارد. مصرف حاد و مصرف مزمن لیتیم میتواند حساسیت زیاد (Supersensitivity) گیرنده‌های دوپامینی پیش و پس سیناپسی را کاهش دهد که این اثر میتواند در تفسیر اثر تثبیت خلق و خوئی آن کمک کند ولی نمیتواند کمک به توضیح توانایی لیتیم در ایجاد یک اثر ضد و نقیض یعنی ایجاد تاردیودیسکینزیا، کند که گاهی با مصرف دارو ایجاد می‌گردد.

با توجه به اثرات لیتیم روی عمل نورآدرنژیک، از مدتها پیش معلوم شده که لیتیم آپتیک مجدد نورآدرنالین بداخل اعصاب

را افزایش می‌دهد و ضمناً آزادشدن نورآدرنالین را کاهش داده و متابولیسم آنرا زیاد می‌کند. بنابراین برآیند اثر لیتیم، منتهی به کاهش در عمل نورآدرنالین می‌شود که احتمالاً در خواص ضدمانیائی آن منعکس می‌شود.

نشان داده شده که لیتیم، در مقطع پس سیناپسی، عمل گیرنده‌های بتا - آدرنژیک را احتمالاً با تحت تأثیر قرار دادن کاپلینگ بین گیرنده و سیستم پیامبر ثانویه، کاهش می‌دهد. این اثر فقط پس از مصرف طولانی مدت (مزمین) لیتیم ظاهر می‌شود و میتواند در تفسیر تأخیر چندروزه یا چند هفته‌ای که قبل از بروز اثر مطلوب لیتیم وجود دارد کمک کند. معلوم شده که همه داروهای ضدافسردگی فعالیت عملی گیرنده‌های بتای پس سیناپسی را کم می‌کنند که این میتواند علت اثرات توأم آنتی مانیک و ضدافسردگی لیتیم در بیماران مانیک - دپرسیو باشد. لیتیم در سیستم فسفوانیزیتاید نیز اثر می‌گذارد، بطوریکه با غلظت 1mM با مهارکردن دفسفریله شدن محصولات حاصله از IP_3 (میواینوزیتول فسفات)، تولید مجدد اینوزیتول آزاد را مهار می‌کند و این عمل منجر به کم شدن تولید PIP_2 در سلولهای مغزی و در نهایت باعث کاهش حساسیت اعصاب به ناقلهائی می‌شود که از طریق گیرنده‌های در ارتباط با فسفولیپاز C عمل می‌نمایند (مثل گیرنده‌های آلفا و موسکارینی) و باعث محدود شدن فعالیت این سیستم پیامبر ثانویه می‌گردد.

ارتباط بین نحوه اثر لیتیم و اثرات جانبی آن: بیشتر اثرات جانبی لیتیم مربوط به اثر آن

روی آدنیلیل سیکلاز است. آنزیمی که در ارتباط دادن بیشتر هورمون‌ها و ناقل‌ها با اعمال درون سلولی آنها، نقش کلیدی دارد. بطوریکه آدنیلیل سیکلاز حساس به هورمون ضدادرار و هورمون محرک تیروئید، با غلظت‌های درمانی دارو مهار می‌شوند و غالباً منجر به افزایش دیورز، هیپوتیروئیدسم و حتی گواتر می‌شود. به دنبال مصرف طولانی مدت لیتیم، سنتز آلدوسترون زیاد می‌شود که این احتمالاً نتیجه ثانویه افزایش دیورز ناشی از مهار آدنیلیل سیکلاز حساس به هورمون ضدادرار در کلیه می‌باشد. همچنین دلایلی وجود دارد که درمان طولانی با لیتیم موجب افزایش در غلظت هورمون پاراتیروئید سرم می‌شود و باین ترتیب باعث افزایش غلظت کلسیم و منیزیم می‌شود. کاهش در فسفات پلاسما و مینرالیزه شدن استخوان نیز می‌تواند به اثر لیتیم روی فعالیت پاراتیروئید نسبت داده شود. اینکه این تغییرات نتایج بالینی دارند، مشخص نیست.

ترشح پرولاکتین، حداقل در حیوانات تجربی، پس از مصرف طولانی مدت با لیتیم افزایش می‌یابد که این افزایش شاید نتیجه افزایش حساسیت گیرنده‌های پس سیناپسی 5-HT و کم شدن حساسیت روی گیرنده‌های دوپامینی است ولی در بیمارانی که تحت درمان با دوزهای درمانی لیتیم هستند غلظت پروتئین پلاسما بطور مشخصی تغییر نمی‌کند. گزارشات معدودی مربوط به تحت تاثیر قرار گرفتن غلظت گونادوتروپین بوسيله دوزهای درمانی لیتیم وجود دارد.

یکی از اثرات جانبی اصلی لیتیم افزایش وزن است که تقریباً در بیشتر از ۶۰ درصد بیماران ایجاد می‌شود. علاوه بر افزایش میزان غذای دریافتی، لیتیم اثری نیز در متابولیسم حدواسط کاربوهدراتها دارد. در طول مصرف حاد لیتیم، آزاد شدن انسولین کم شده و منجر به افزایش گلوکز پلاسما می‌شود. سپس غلظت انسولین بالا رفته و افزایش سنتز چربی می‌تواند اتفاق افتد. این اثر ظاهراً مربوط به مهار آنزیمهای متعددی است که در آغاز مسیر گلیکولیتیک (تبدیل کننده گلوکز به پیرووات یا لاکتات) است که می‌تواند منجر به افزایش سنتز چربی شود. اخیراً تحقیقات درباره اثر لیتیم روی عمل سروتونرژیک متمرکز شده است. نشان داده شده که لیتیم آزاد شدن 5-HT را افزایش و انتقال تریپتوفان بدخل انتهای عصب را زیاد می‌کند که احتمالاً منجر به افزایش سنتز 5-HT می‌شود. برآیند اثر این تغییرات، ایجاد حوادثی روی گیرنده پس سیناپسی (تحریک گیرنده‌های 5-HT_{1A} پس سیناپسی) است که می‌تواند پاسخگوی این باشد که چرا لیتیم بصورت توأم با تریپتوفان یا یک مهارکننده آپتیک 5-HT، غالباً در افسردگی مقاوم به درمان مؤثر است. در مجموع، یافته‌های موجود نشان می‌دهند که اثر ضدافسردگی لیتیم می‌تواند تا حدودی از طریق تأثیر روی 5HT اعمال شود. نشان داده شده که داروهائی که فعالیت سیستم کولینرژیک مرکزی را افزایش می‌دهند اثرات ضدمانیا دارند. مطالعات تجربی نشان داده که لیتیم سنتز استیل کولین در قشر مغز افزایش می‌دهد که احتمالاً این اثر مربوط به

افزایش انتقال کولین بداخل عصب و نیز افزایش آزاد شدن این ناقل است. اینکه آیا اثر لیتیم روی سیستم کولینرژیک ارتباطی به اثر درمانی لیتیم در بیماران مانیک دارد هنوز تأیید نشده است.

تا اینجا بیشتر توجه به اثر لیتیم روی ناقل‌های تحریکی متمرکز شد. دلایلی نیز وجود دارد که لیتیم میتواند همچنین انتقال مهارى را تسهیل کند که این اثر به غیرحساس شدن گیرنده‌های پیش سیناپسی گاما آمینو بوتیریک اسید نسبت داده می‌شود که منجر به افزایش در آزاد شدن این ناقل مهارى می‌شود. افزایش در تبدیل گلوتامات به گابا نیز مطرح است. بنابراین به نظر می‌رسد که لیتیم اثر متفاوت و پیچیده روی انتقال مرکزی دارد و برآیند این اثرات کم کردن فعالیت ناقل‌های تحریکی و افزایش عمل گابا-ارژیک می‌باشد.

بدون شک، تغییرات در سیستم‌های سروتونرژیک، نورآدرنرژیک، دوپامینرژیک و گابا-ارژیک نقش اصلی در اثرات درمانی لیتیم را دارد. چنین تغییراتی میتواند مربوط به توانائی دارو در مجدداً هماهنگ کردن ریتم‌های مختل شدن سیرکادین باشد که بنظر میرسد در اختلالات افکتیو مطرح باشند.

۲- نورولپتیک‌ها: با توجه به اثرات سمی طولانی مدت لیتیم مثل دیابت بی‌مزه نفرورژیک، که احتمالاً در ۵ درصد بیماران اتفاق می‌افتد اقدام به جستجو برای داروهای دیگر جهت درمان مانیا شده است. از داروهای نورولپتیک، هالوپریدول وسیعاً به تنهایی برای کنترل علائم مانیا مصرف شده است ولی بعلت تداخل

سمی آن با لیتیم، مصرف توام آنها مورد بحث بوده است زیرا گزارشاتی وجود دارد که مصرف توام این دو دارو موجب بروز سمیت عصبی در گروه کوچکی از بیماران مانیک می‌شود. ضمناً باید تأکید نمود که سایر نورولپتیک‌ها نیز به ندرت باعث ایجاد این اثرات شده‌اند. علائم سمیت عصبی شامل ناهماهنگی در حرکات عضلات، کانفیوژن، رفلکس‌های هیپراکتیو، کره و صحبت کردن با عجله و حتی اغما می‌باشند.

در بیماران مانیک که تحت درمان با نورولپتیک‌های تنها باشند تاردیو دیسکینزیا میتواند اتفاق افتد و فرکانس این عارضه ممکن است بیشتر از وقوع آن در بیماران شیزوفرنیک باشد که تحت درمان مداوم با این داروها هستند. یکی از توضیحات احتمالی برای این تفاوت در این واقعیت است که در بیماران مانیک داروهای نورولپتیک؛ غالباً فقط به مدت کوتاه مصرف می‌شوند که برای خاموش کردن یک حمله فعال کافی است و سپس ناگهان درمان قطع می‌شود. بنابراین دوزهای بزرگ نورولپتیک‌ها بوسیله دوره‌های زمانی عاری از دارو (Drug-free periods) از هم جدا می‌شوند و منجر به حالتی می‌شوند که با احتمال زیاد تاردیو دیسکینزیا را تسریع می‌شکند. افزایش در تجویز نورولپتیک‌های پرقدرت مثل هالوپریدول به جای داروهای کم قدرت مثل کلرپرومازین یا تیوریدازین، بدون شک باعث افزایش فرکانس تاردیو دیسکینزیا شده است.

۳- کاربامازپین: کاربامازپین یکی از ترکیبات سه حلقه‌ای شبیه به ایمپرامین است که

داروی ضد تشنج با مصرف گسترده در درمان صرع لوب تمپورال است. به دنبال مصرف آن بعنوان یک داروی ضد صرع، بزودی معلوم شد که این دارو اثرات سایکوتروپیک (روان گردان) مثل اصلاح خلق و خو، کم شدن حالت تهاجمی و پر خاشگری و اصلاح عمل شناختی (Cognitive function) می باشد. Kindling به ایجاد حملات پس از وارد کردن مکرر یک سری از تحریکات زیر آستانه‌ای به ناحیه‌ای از مغز اطلاق می‌شود. این پدیده از همه آسانتر در ساختمانهای لیمبیک میتواند القاء شود و با اینکه ضد تشنج‌هایی مثل فنیتوئین و فنوباربیتون اثر کمی در کم کردن Kindled seizures دارند، کاربامازپین و بنزودیازپین‌های ضد تشنج از ایجاد یک چنین حملاتی جلوگیری می‌کنند. اکنون به خوبی ثابت شده که کاربامازپین در کم کردن فعالیت حمله‌ای در هیپوکامپوس و آمیگدالا نسبتاً انتخابی عمل می‌کند و این نشان می‌دهد که کاربامازپین بیشتر در محلهای لیمبیک در مغز عمل می‌کند.

مکانیسم عمل این دارو پیچیده است و این موضوع با این حقیقت که متابولیت با نیمه عمر طولانی یعنی کاربامازپین اپوکساید دارد پیچیده‌تر می‌شود زیرا که این متابولیت نیز خواص سایکوتروپیک قطعی دارد. خواص ضد تشنجی کاربامازپین ظاهراً مربوط به توانائی آن در مهار کانالهای سریع سدیم است که ممکن است ارتباطی به اثرات سایکوتروپیک آن نداشته باشد. کاربامازپین، مثل لیتیم، باعث کاهش آزاد شدن نورآدرنالین و کاهش فعالیت

آدنیلیل سیکلاز ناشی از نورآدرنالین می‌شود. برخلاف لیتیم، اثر کمی روی غلظت تریپتوفان یا 5-HT در بیماران تحت درمان با غلظت‌های درمانی دارد. همچنین ترن اور دوپامین در بیماران مانیک را کاهش و سنتز استیل کولین در قشر مغز را افزایش می‌دهد (مثل لیتیم). اثر کاربامازپین روی عمل گابا ارژیک ظاهراً مربوط به تداخل آن با گیرنده‌های گابا - B است که ممکن است ارتباطی با سودمندی آن در درمان نورالژی عصب سه قلو داشته باشد. دلیلی وجود ندارد که کاربامازپین غلظت گابا را در مایع مغزی نخاعی بیماران تغییر میدهد.

در حالیکه به نظر نمی‌رسد کاربامازپین اثری روی گیرنده‌های بنزودیازپینی مرکزی داشته باشد دلیلی وجود دارد که این دارو برای گیرنده‌های بنزودیازپینی از نوع محیطی (Peripheral type of benzodiazepine receptor) میل ترکیبی زیادی دارد. این گیرنده‌ها در مغز پستانداران نیز وجود دارد ولی از این لحاظ با گیرنده‌های مرکزی (Central benzodiazepine receptors) فرق دارند که با گیرنده‌های گابا ارتباطی ندارند و لذا جریان یون کلر را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند. بنظر می‌رسد که عمل اصلی گیرنده‌های بنزودیازپینی از نوع محیطی، کنترل کانالهای کلسیم باشد. این اثر میتواند در تفسیر بعضی از اثرات سایکوتروپیک کاربامازپین کمک کند بویژه اینکه آنتاگونیستهای کانالهای کلسیم مثل وراپامیل نیز اثرات ضدمانیا دارند.

کاربامازپین روی گیرنده‌های آدنوزینی

اثرات مختلط آگونستی - آنتاگونستی دارد و دلایل تجربی نشان داده که کاهش آپ تیک مجدد و آزاد شدن نورآدرنالین ناشی از این دارو مربوط به دخالت در این گیرنده‌ها است. ارتباط دقیق این یافته‌ها با اثر ضدتشنجی و سایکوتروپیک آن در حال حاضر معلوم نیست. در رابطه با سودمندی کاربامازپین بعنوان یک داروی علی‌البدل برای لیتیم، هنوز جرّ و بحث وجود دارد. مطالعات بالینی نشان داده که لیتیم در طول مراحل اولیه و حد وسط بیماری خوب مؤثر است در حالیکه کاربامازپین (چه تنها و چه همراه با لیتیم) در مراحل آخر و بویژه در بیمارانی که بطور مداوم و سریع تناوب مانیا و افسردگی را نشان می‌دهند، سودمندتر است.

اخیراً نشان داده شده که در بیمارانی که درمان آنها با لیتیم تنها شکست خورده باشد، درمان توام با لیتیم + یک نورولپتیک، کاربامازپین یا یک بنزودیازپین، در بیمارانی که از عود مانیک رنج می‌برند حفاظت بیشتری در مقابل عودهای بعدی ایجاد می‌کند. در بیمارانی که از عود افسردگی رنج می‌برند توام درمانی با لیتیم و یک ضدافسردگی حفاظت بیشتری در مقابل عودهای بعدی ایجاد می‌کند.

۴- سایر داروها: داروهای دیگری که از آنها نیز اثرات سودمند گزارش شده شامل آنتاگونستهای کانال کلسیم می‌باشند. آگونست گیرنده‌های آلفا ۲ مثل کلونیدین نیز میتواند سودمند باشند. داروهای مثل لورازپام، کلونازپام و سدیم والپروات نیز مطالعه شده‌اند که هر سه دارو عمل گابا آرژیک

را تسهیل می‌کنند. بنزودیازپین‌ها بعنوان آگونست در گیرنده‌های بنزودیازپینی اثر کرده و والپروات از طریق غیر حساس کردن اوتورسپتورهای گابا عمل کرده و لذا آزاد شدن این ناقل مهاری را افزایش می‌دهد. بالاخره ادعا شده که ECT (الکتروشوک) در کم کردن علائم حملات حاد مانیک سودمند است ولی عقیده بر این است که بیماران درمان شده با ECT نباید همزمان لیتیم دریافت کننده تا احتمال اثرات جانبی نوروتوکسیک کم شود.

لیتیم و افراد مسن: مانیا میتواند در هرگروه سنی ایجاد شود. بهتر است حملات حاد مانیک در افراد مسن با نورولپتیک‌های با قدرت زیاد کنترل شود. مصرف لیتیم در این گروه سنی ممنوع نیست بشرطی که کلیرنس کلیوی تا حد قابل قبول طبیعی باشد. دوز دارو باید با احتیاط مانیتور شود زیرا نیمه عمر دارو در افراد مسن به ۳۶ تا ۴۸ ساعت میرسد (در مقایسه با نیمه عمر ۲۴ ساعت در افراد بزرگسال جوان). غلظت سرمی لیتیم در افراد مسن باید در محدود ۰/۵ میلی‌اکی والان در لیتر باشد. این نکته مهم است که بیمار مسن قبل از شروع درمان با لیتیم تحت رژیم غذایی کم نمک نباشد.

اثرات جانبی و سمیت لیتیم در افراد مسن شبیه اثرات جانبی ایجاد شده در افراد جوان است جز اینکه فرکانس حالت‌های کانفیوژن در افراد مسن زیاد می‌شود.

لیتیم در بچه‌ها و افراد جوان: مانیا در بچه‌ها خیلی نادر ولی در نوجوانها بیشتر است ولی به اندازه افراد بزرگسال نمی‌باشد. درمان

انتخابی لیتیم است. چون در بچه‌ها و نوجوانها کلیرنس کلیوی لیتیم بیشتر از بزرگسالان است گاهی لازم است که با دوزهای خوراکی بیشتر از دوز بزرگسال مصرف شود علاوه بر اثر زیان‌آور احتمالی لیتیم روی نمو استخوان در بچه‌ها، مانیتور کردن بیماران جوان به همان روش افراد بزرگسال است.

موارد منع مصرف لیتیم:

- ۱- بیماری کلیوی
- ۲- بیماری قلبی
- ۳- در مواقعی که سدیم بدن از دست میرود (مثل بیماری آدیسون، اسهال و استفراغ)
- ۴- میاستنی گراویس
- ۵- ضمن اعمال جراحی
- ۶- در صورت امکان در دوران حاملگی و شیردهی از مصرف لیتیم اجتناب شود.

تداخل اثرهای مهم با لیتیم:

- ۱- مصرف همزمان لیتیم با تتراسایکلین‌ها ممکن است منجر به مسمومیت با لیتیم شود زیرا احتمالاً جذب لیتیم با تتراسایکلین‌ها زیاد شود و دفع آنها آسیب می‌بیند.
- ۲- مصرف توأم لیتیم با سوکسامتونیوم (سوکسینیل کولین) باعث فلج طولانی عضله می‌شود که علتش ایجاد سینرژسم در صفحات محرک است.
- ۳- مصرف همزمان لیتیم با کاربامازپین باعث افزایش اثر لیتیم می‌شود (احتمالاً سینرژسم)
- ۴- مصرف همزمان لیتیم با متیل دوپا و ایندومتاسین باعث افزایش سمیت لیتیم

می‌شود که مکانیسم این تداخل دقیقاً مشخص نیست ولی ممکن است مربوط به افزایش بازجذب لیتیم در لوله‌های کلیوی باشد.
۵- غلظت لیتیم در پلاسما با مدرها و داروهای شبه آسپیرینی افزایش می‌یابد.

نتیجه‌گیری:

لیتیم بعنوان یک داروی تثبیت‌کننده خلق و خو و یک عامل ضدمانیای مؤثر، مقبولیت جهانی دارد ولی ارزش آن با ضریب درمانی کم آن، محدود می‌شود. داروهای نورولپتیک در کم کردن علائم مانیای حاد مؤثرند ولی آنها نیز اثرات جانبی شدید دارند. نورولپتیک‌های پرقدرت احتمالاً بروز تاردیو دیسکینزیا را افزایش می‌دهند. از بین داروهای کمتر تثبیت‌شده، کاربامازپین بویژه در مراحل پیشرفته‌تر بیماری و موقعی که لیتیم کمتر مؤثر باشد، میتواند مؤثر واقع شود.

منابع:

- 1- Berridge, M.J., Inositol Triphosphate and Diacylglycerol: Two interacting second messengers, *Ann. Rev. Biochem.* 56: 159-193, 1987.
- 2- Leonard, B.E. Drug treatment of mania, in *Fundamentals of Psychopharmacology*, 87-97, 1993.
- 3- Peselow, E.D. et al, Lithium prophylaxis of Bipolar illness. The value of combination treatment. *Br. J. of psychiatry*, 164: 208-214, 1994.
- 4- Price, L. H and Heninger, G.R, Lithium in the treatment of Mood disorders, *New. Eng. J. Med.* 331: 591-597, 1994.
- 5- Ritter, J.M. et al, *Clinical Pharmacology*, 177 - 178, 1995.