



داروهای غیر روان گردان القاکننده جنون

دکتر سارا تقی زاده، دکتر مریم تقی زاده قهی

واحد علمی مرکز داروپزشکی ۱۳ آبان، دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران

خلاصه

بسیاری از داروهای غیرروانپزشکی می توانند عوارض عصبی - روانی ایجاد کنند که از اضطراب تا جنون را شامل می شوند. جنون (سایکوز) ناشی از دارو برای اولین بار در قرن ۱۹ تشخیص داده شد. از آن موقع تاکنون بسیاری از داروها با این پدیده مرتبط شده اند.

مهم ترین آن ها عبارتند از: داروهای ضد پارکینسون، داروهای قلبی و کورتیکواستروئیدها. داروسازان باید با عوارض عصبی روانی بسیاری از داروهای نسخه ای و غیرنسخه ای معمول آشنا باشند تا بتوانند بیماران و مراقبان آن ها را درباره این عوارض بالقوه آموزش دهند و روش های کاهش خطر این عوارض را توسعه بدهند. عوارض ناشی از داروها (ADEs) میلیون ها نفر را در سال مبتلا می کنند. برآورد می شود که ADEs عامل بیش از ۳/۵ میلیون ویزیت (مراجعه به پزشک)، تقریباً یک میلیون ویزیت اورژانسی و ۱۲۵۰۰۰ پذیرش سالانه بیمارستانی باشد که عوارض عصبی روانی ۳۰ درصد از ADEs را تشکیل می دهد و با ناخوشی و مرگ و میر قابل توجهی در ارتباط است. بسیاری از داروهای غیرروانپزشکی بالقوه می توانند عوارض عصبی روانی از اضطراب تا جنون ایجاد کنند (جدول ۱). این مقاله مروری خواهد داشت بر بعضی از داروهای غیرروانپزشکی معمول مرتبط با سایکوز ناشی از دارو و درباره روش های کم کردن خطر آن در بیمار بحث خواهد کرد.

جدول ۱ - عوارض عصبی روانی ناشی از دارو (۱، ۲، ۳)

اضطراب	خستگی و خواب‌آلودگی
اختلال‌های شناختی	بی‌خوابی / اختلال خواب
هذیان	اختلال‌های خلق
وهم و سوءظن	جنون / بی‌قراری

■ پیش‌زمینه

واژه سایکوزیس (جنون) برای اولین بار در قرن ۱۹ برای بیان یک حالت غیرعادی ذهن به کار رفت. امروزه، جنون، یک اختلال در درک واقعیت را بیان می‌کند، جنون با حضور یک یا بیش از یک علامت از علایم زیر مشخص می‌شود:

توهم، هذیان، افکار درهم ریخته، رفتارهای

غیرمعمول، عجیب و پس‌رونده.

پدیده‌ای که امروزه به‌عنوان جنون ناشی از دارو شناخته می‌شود اولین بار در سال ۱۸۴۵ توسط یک روانپزشک فرانسوی به نام Jacques J. Moreau شناخته شد. کسی که اثرات کشیدن حشیش در بیمارانش را این‌گونه توصیف کرد: «واکنش سایکوز (جنون) حاد معمولاً چندساعت اما گاهی تا یک هفته طول می‌کشد. به‌نظر می‌رسد واکنش وابسته به مقدار مصرف باشد و مشخصه اصلی آن سوءظن، خیال باطل، توهم، هذیان توجه نکردن به هویت فردی، گیجی، بی‌قراری و برانگیختگی جنسی است» و از آن موقع تاکنون بسیاری از داروها در ارتباط با این موضوع مطرح شده‌اند (جدول ۲).

جدول ۲ - داروهای مؤثر در القا و جنون ناشی از دارو (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹)

داروها	طبقه
NSAIDها، اویپوئیدها، سالی‌سیلات‌ها	ضد درد
آمانتادین، آنتی‌موسکارینیک‌ها، دوپامین‌ژیک‌ها، سلژیلین	ضد پارکینسون
مهارکننده‌های ACE، ضدآریمی‌ها، مسددهای بتا یک، مسدد کانال کلسیم، کلونیدین، فرآورده‌های دیجیتال	قلبی - عروقی
استروئیدهای آنابولیک، کورتیکواستروئیدها	اندوکراین
مسددهای H2، داروهای PPI	گوارشی
آنتی‌بیوتیک‌ها: سفالوسپورین‌ها، کرامفنیکل، کلاریترومایسین، سیکلوسرین، داپسون، اریترومایسین، فلوئورکینولون‌ها، ایزونیاژید، استریتومایسین و داروهای مرتبط، کوتریموکسازول (TMP-SMX)	عفونی
ضد مالاریاها: کلروکین، مفلوکین	
ضد ویروس‌ها: آسیکلوویر، دیدانوزین، افایپرنز، گان‌سیکلوویر، نویراپین، اوسلتامی‌ویر	
وال‌گانسیکلوویر، زیدوودین	
باکلوفن، سیکوبنزاپرین، تیزانیدین	شل‌کننده عضلانی
آنتی‌کولینرژیک‌ها، ضدصرع‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها (H1، H2)	متفرقه
باربیتورات‌ها، دکسترومتورفان، دی‌سولفیرام، اریترپروئین، مدافینیل، سودوافدرین، سیلدنافیل	

میزان شیوع جنون ناشی از دارو مشخص نیست اما برآورد می‌شود که ۷ تا ۲۵ درصد از افراد علایم اولیه جنون را نشان می‌دهند که ممکن است ناشی از مواد یا دارو باشد.

■ DSM-5

(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders, Fifth Edition.)

فهرستی از معیارهای تشخیص جنون ناشی از ماده یا دارو را ارائه می‌کند:

توهم و هذیان وجود دارند علایم در طول یا بلافاصله بعد از مسمومیت یا قطع مواد یا بعد از مواجهه با یک دارو بیشتر می‌شوند.

اختلال منحصراً منجر به ایجاد روان‌پریشی نمی‌شود، اختلال باعث ایجاد پریشانی و آسیب مشخص در روابط اجتماعی، شغلی و دیگر عملکردهای مهم می‌شود. معمول‌ترین داروهای مرتبط عبارتند از: داروهای ضدپارکینسون، داروهای قلبی و کورتیکو استروئیدها.

■ داروهای ضدپارکینسونی

در بیماران پارکینسونی درمان نشده به‌ندرت علایم جنون مشاهده می‌شود (کمتر از ۱۰ درصد)، این علایم معمولاً از عوارض دارو درمانی می‌باشند. داروهای ضدپارکینسون بالاترین خطر ایجاد جنون ناشی از داروها را دارند، تقریباً در ۶۰ درصد از بیماران به علت داشتن خصوصیات کاتکولامینرژیک یا آنتی کولینرژیک، همه داروهای ضدپارکینسون بالقوه استعداد ایجاد جنون را دارند دامنه علایم از رویاهای غیرعادی تا جنون واضح

می‌باشند. توهم بینایی با یا بدون هذیان اغلب بیشتر گزارش می‌شوند. توهم شنوایی که کمتر شایع است معمولاً با توهم بینایی همراه است.

هذیان‌ها (عقاید ثابتی که با شواهد واضح و معقول متناقض تغییر نمی‌کنند و با عقیده راسخی نگه داشته می‌شوند) کمتر از توهم شایع هستند. در PD (بیماری پارکینسون) هذیان‌ها اغلب ذاتاً پارانویید (با سوءظن) هستند. معمولاً در ادامه توهم هستند و ۱۴ درصد از بیماران را مبتلا می‌کنند اختلال‌های خواب و پدیده رویاهای غیرعادی ممکن است بیش از جنون در بیماران پارکینسونی مشاهده شود.

■ داروهای قلبی

دیگوکسین توانایی ایجاد دلیریوم (روان‌پریشی) و جنون را دارد به احتمال زیاد به علت عدم تعادل الکترولیت‌ها و هیپوکسمی مغزی. این عوارض وابسته به مقدار مصرف هستند اما ممکن است در مقادیر درمانی هم مشاهده شوند. به‌خصوص در بیماران مسن یا در مواردی که دیگوکسین همراه با مدرهای دفع‌کننده پتاسیم به کار می‌رود. هنگامی که غلظت دیگوکسین در پلاسما از $1/5 \text{ ng/ml}$ تجاوز کند، خطر ایجاد علایم جنون افزایش می‌یابد. علایم جنون ممکن است اولین و تنها علامت سمیت دیگوکسین باشد به‌خصوص وقتی که غلظت سرمی در حد طبیعی است.

مسددهای بتا یک بلاکرها معروف به ایجاد عوارض عصبی از قبیل رویاهای عجیب و غریب و روشن، اختلال‌های خواب، روان‌پریشی، جنون و توهم بینایی هستند. برای متوپرولول و پروپرانولول

جنون و توهم گزارش شده است.

این عوارض وابسته به مقدار مصرف نیستند و به علت خصوصیات لیپوفیلیک داروها ظاهر می شوند. داروهای هیدروفیل مثل آتنولول توسط کلیه به صورت دست نخورده ترشح می شوند. در حالی که داروهای لیپوفیل از قبیل پروپرانولول و متوپرولول توسط کبد متابولیزه می شوند و از سدخونی مغزی عبور می کنند. عوامل دیگری که بر نفوذ مسددهای بتا به سدخونی مغزی و توانایی آن ها برای ایجاد عوارض CNS اثر می گذارند عبارتند از: جزییات ساختمانی ویژه مولکول ها سطوح افزایش یافته کاتکول آمین ها در پلاسما در اثر دارو و کاهش سطوح متابولیسم است.

اثرات عصبی روانی داروهای ACEI محدود هستند، هر چند توهم بینایی (به خصوص در افراد مسن) با این داروها گزارش شده است. این داروها عبارتند از: کیناپریل، انالاپریل، کاپتوپریل، لیزینوپریل، رامی پریل و پریندوپریل، توهم طی ۲ ساعت تا ۶ سال بعد از شروع مصرف یک ACEI آغاز و طی یک تا ۳۰ روز بعد از قطع دارو باقی می ماند. بالا بودن سن و اختلال های CNS زمینه ای ممکن است عوامل خطری برای جنون ناشی از داروهای ACEI باشند. دیگر داروهای قلبی شامل مدرها، مسددهای کانال کلسیم و چند داروی ضدآریمی می باشند.

■ کورتیکواستروئیدها

از سال ۱۹۵۰ کورتیکواستروئیدها برای درمان یک سری از اختلال های ایمونولوژیک به کار گرفته شدند. میزان شیوع واکنش های روانی مرتبط با

کورتیکواستروئیدها از ۱/۸ تا ۵۷ درصد گزارش شده و سایکوز مرتبط با درمان با کورتون ها ۳ درصد تا ۱۳/۹ درصد گزارش شده است. تفاوت اساسی در میزان بروز این عوارض غیرقابل پیش بینی بودن این عوارض، تفاوت در مقدار مصرف، طول درمان های متفاوت و یک دسته از عوامل خطر معین را منعکس می کند.

بی ثباتی احساسی و تحریک پذیری که بعضی وقت ها با توهم شنیداری و سوءظن همراه می شوند علائم شایعی هستند که در بیماران دریافت کننده کورتون ها تجربه می شوند. این عوارض وابسته به مقدار مصرف هستند.

در بیمارانی که بیش از ۴۰mg پردنیزولون در روز دریافت می کنند، این واکنش های جنون آمیز بیشتر مشاهده می شوند. اما حتی سطوح پایین دسترسی سیستمیک کورتون های استنشاقی نیز عوارض روانی را القا می کنند. مکانیسم این که چطور کورتون ها علائم روانی از قبیل سایکوز و مانیا را القا می کنند باید روشن شوند.

■ داروهای دیگر

□ داروهای ضد میکروبی

آنتی بیوتیک ها اغلب خوب تحمل می شوند اما بعضی از آن ها عوارض عصبی روانی ایجاد می کنند که معمولاً کمتر تشخیص داده می شوند. گزارش شده که فلوئوروکینولون ها، به ویژه سیپروفلوکساسین در ۰/۹ تا ۱۱ درصد از بیماران ایجاد مانیا، هذیان و توهم می کنند. چند مورد جنون حاد با آموکسی سیلین گزارش شده، علائم طی ۲ ساعت تا ۱۰ روز بعد از شروع درمان پیشرفت کردند

و تا زمان قطع درمان ادامه داشتند.

در ۳ درصد از بیمارانی که کلاریترومایسین مصرف می‌کنند مواردی از دیدن خواب‌های بد، گیجی، گم‌گشتگی و توهم گزارش شده است. در یک بررسی ۱۱/۹ درصد از بیماران HIV که به علت پنومونی کوتریموکسازول دریافت می‌کردند سایکوز حاد نشان دادند. در گزارش‌های دیگر، با شروع کوتریموکسازول تغییرات روحی همراه با توهم بینایی و شنوایی مشاهده شد که با قطع دارو علایم بهتر شدند. سایکوز همراه با سوءظن و توهم با کلرامفنیکل، استرپتومایسین، سفالوسپورین‌ها و داروهای ضدسل گزارش شده است.

□ داروهای ضد ویروس

میزان شیوع سایکوز در بیماران HIV از ۰/۵ تا ۱۵ درصد می‌باشد. درمان ضد ویروس (ART) که تکیه‌گاه اصلی درمان HIV می‌باشد ممکن است یک عامل مهم باشد.

طی یک ماه از شروع درمان ممکن است علایم جنون مشاهده شود. مهم‌ترین این داروها عبارتند از: افلویرنز، زیدوودین، آباکاویر، نوپراپین و کامبی‌ویر.

□ داروهای بدون نسخه

بسیاری از داروهای بدون نسخه می‌توانند علایم جنون را ایجاد کنند. از قبیل سمپاتومیمتیک‌ها در بیشتر داروهای سرماخوردگی و اسپری‌های بینی حتی در مقادیر مصرف معمول.

داروهای NSAID می‌توانند جنون را القا کنند. مسددهای H2 و داروهای PPI می‌توانند عوارض عصبی روانی جدی از قبیل گیجی، بی‌قراری بی‌خوابی و توهم به‌ویژه در بیماران مسن و آن‌هایی که عملکرد کلیه و کبدشان مشکل دارد، ایجاد کنند.

■ تظاهرات بالینی

جنون ناشی از دارو ممکن است مشابه سایکوز (جنون) ایدیوپاتیک به‌نظر برسد. مشخصه‌های اصلی جنون ناشی از دارو، هذیان‌های واضح و یا توهم هستند که به‌نظر می‌رسد در نتیجه اثرات فیزیولوژیک دارو باشند.

توهم‌ها معمولاً حسی، بینایی و یا چشایی هستند. همچنین ممکن است بیمار سوءظن شدید اضطراب، بی‌قراری، بزرگ‌نمایی و سخنان و یا رفتارهای درهم ریخته از خود نشان دهد.

آزمایش‌های معینی وجود ندارند که تعیین کنند آیا بیمار دچار جنون ناشی از دارو شده یا نه. برای این منظور نیاز به یک تاریخچه (سابقه) کامل می‌باشد. تعیین زمان شروع علایم سایکوتیک مهم است، جنون ناشی از دارو معمولاً با افزایش در مقدار مصرف یا تغییر رژیم دارویی مرتبط است. شروع ناگهانی علایم در بیماران بالای ۳۵ سال فاقد سابقه بیماری روانی شناخته شده جنون ناشی از دارو را نشان می‌دهند.

در برخی موارد مثل مصرف کورتون‌ها، شروع علایم می‌تواند ۳ ماه بعد رخ دهد.

اگر علایم بیش از ۴ هفته بعد از قطع داروی مشکوک ادامه داشته باشند، دیگر علل جنون باید ارزیابی شوند.

■ عوامل خطر و پیشگیری

عوامل معینی خطر جنون ناشی از دارو را در بیمار افزایش می‌دهند که شامل سن (کودکان و افراد مسن)، عملکرد تغییر یافته کبدی یا کلیوی، جنس (مؤنث)، مصرف هم‌زمان چند دارو و داشتن سابقه

قبلی بیماری روانی می‌باشند. گرفتن یک تاریخچه کامل پزشکی از بیمار جهت تعیین بیماری روانی قبلی و فعلی مهم است.

به‌علاوه یک سابقه کامل از مصرف داروهای نسخه‌ای و غیرنسخه‌ای، فرآورده‌های گیاهی مکمل‌ها، مصرف داروهای غیرمجاز و الکل از بیمار گرفته شود.

مصرف چند داروی هم‌زمان به‌ویژه در افراد مسن و به‌ویژه در افراد مسنی که تحت درمان با داروهای ضدپارکینسون و بیماری‌های قلبی عروقی هستند خطر ایجاد جنون ناشی از دارو را افزایش می‌دهد. در شروع درمان همیشه بهتر است که با در نظر گرفتن وزن و سن بیمار کمترین مقدار مصرف ممکن دارو به کار رود.

هم‌چنین آگاهی از تداخل‌های دارویی بالقوه برای پیشگیری از جنون ناشی از دارو مهم است.

■ درمان

جنون ناشی از دارو خود محدودشونده است. معمولاً طی یک روز یا در برخی موارد چند روز بعد از قطع داروی مذکور رفع می‌شود. درمان شامل قطع داروی مشکوک و یا وقتی که امکان قطع دارو نباشد، مقدار مصرف دارو را کاهش می‌دهند تا به زیر سطوح القاکننده جنون برسد و یا این که داروهای آنتی‌سایکوتیک برای درمان علائم به کار روند.

در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضدپارکینسون هستند باید در اولین فرصت داروی با بیشترین توان القای سایکوز و کمترین اثر ضدپارکینسونی حذف شود.

داروهای ضدپارکینسون باید براساس اولویت‌بندی

زیر حذف شوند:

۱ - داروهای کمکی از قبیل آنتی‌کولینرژیک‌ها آمانتادین و سلژیلین

۲ - دوپامین آگونیست‌ها

۳ - لوودوپا، کاربی‌دوپا

اگر قرار است یک داروی آنتی‌سایکوتیک برای درمان سایکوز یک بیمار پارکینسونی به کار رود باید اثر بالقوه علائم حرکتی بدترشونده به‌علت انسداد دوپامین، در برابر مزیت بالقوه دارو سنجیده شود. آنتی‌سایکوتیک‌های تپیکال و بیشتر آنتی‌سایکوتیک‌های آتی‌پیکال برای این منظور توصیه نمی‌شوند.

کلوزاپین و کوئتیاپین به نظر می‌رسند که دارای بیشترین اثر و کمترین احتمال ایجاد عوارض بدترکننده علائم حرکتی را داشته باشند.

هرچند، عوارض آن‌ها باعث می‌شود جهت یافتن داروهای جایگزین، که در کاهش هالوسیناسیون (توهم) بیماران پارکینسونی مؤثرتر هستند تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

محتمل‌ترین آن‌ها داروهای مهارکننده کولین استراز از قبیل ریواستیگمین و دونپزیل هستند.

سالم نگه داشتن بیمار یک جنبه مهم از درمان بیماری حاد می‌باشد. به‌طور ایده‌آل، بیمار باید در محیطی باشد که از نظر آسیب به خود و دیگران تحت نظر باشد.

اگر داروی مذکور قطع شود، درمان دارویی دیگر نیاز نیست اما برای بیمارانی که در خطر آسیب به خود و دیگران هستند، درمان کوتاه‌مدت با آنتی‌سایکوتیک‌ها یا بنزودیازپین‌ها در یک دوره از سایکوز ممکن است لازم باشد.

بالقوه داروهای سایکوتومیمتیک و بررسی عوارض داروها در بیماران به ردیابی اولیه و پیشگیری از سایکوز ناشی از دارو کمک می‌کند.

بیماران باید آموزش داده شوند تا با داروساز یا دیگر کادر درمانی درباره استفاده از هر نوع داروی غیرنسخه‌ای و فرآورده‌های کافئینی (بیشتر یا مساوی ۱۰mg/kg/day) مشورت کنند.

روش‌های پیشگیرانه عبارتند از: اجتناب از مصرف داروهای با خطر بالا، مقدار مصرف صحیح دارو بر پایه سن و وزن، کاهش درمان چند دارویی و کنترل دقیق که می‌تواند پی‌آمدهای بعدی را بهتر کند.

هنگامی که سایکوز در نتیجه یک مقدار مصرف بالا یا مصرف دارو همراه با دیگر سایکوتومیمتیک‌ها ایجاد شده، می‌توان مجدداً دارو را با حداقل مقدار مصرف، شروع و بیمار را از نظر شروع اولین علائم جنون پایش کرد.

■ نتیجه

جنون ناشی از دارو با بسیار از داروهای غیرروانپزشکی در ارتباط است. آگاهی از عوارض سایکوتروپیک بسیاری از داروهای نسخه‌ای و غیرنسخه‌ای معمول مهم است. آموزش بیماران و مراقبان آن‌ها درباره عوارض

منابع

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Stuhc M. Trimethoprim-sulfamethoxazole-related hallucinations. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 203-e7-e8.
3. Gangar S. Po3-58- Treatment of cycloserine induced psychosis- a case series [abstract]. *Eur Psychiatry* 2011; 26 (suppl 1): 1227.
4. Sirois FJ. Visual hallucinations and metoprolol. *Psychosomatics* 2006; 47: 537-538.
5. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Parkinson Relat Disord* 2010; 16: 553-560.
6. Goren JL. Psychosis. In: Tisdale JE, Miller DA (eds). *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 2nd ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010: 344-356.
7. D'Souza DC. Hazy-the association between cannabis & psychosis. *Pharmacy Weekly* 2011; 6
8. Doane J. Stults B. Visual hallucinations related to angiotensin-converting enzyme inhibitor use: case reports and review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 230-233.
9. Ciriaco M. Ventrice P. Russo G. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(suppl 1): S94-S98.
10. Shah M. Subhani M. Rizvon K. Mustacchia P. Transient psychotic episode induced by *Helicobacter pylori* triple therapy treatment. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 381-386.
11. Lee KY. Huang CH. Tang HJ. Acute psychosis related to use of trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a multicentre, retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2749-2754.
12. Bourgeois FT. Shannon MW. Valim C. Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Harmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 901-910.
13. Goldner JA. Metoprolol-induced visual hallucinations: a case series. *J Med Case Rep* 2012; 6: 65-67.
14. Connolly BS. Fox SH. Drug treatments for the neuropsychiatric complications of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 1439-1449.
15. Drugs that may cause psychiatric symptoms. *Med Lett Drugs Ther* 2008; 50: 100-103.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.