

افسردگی ناشی از دارو

افسردگی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های روان است و می‌تواند در عملکرد روزانه و کیفیت زندگی بیمار تاثیر بگذارد. افسردگی درمان نشده با خطر خودکشی و مرگ همراه است. در حدود 15 درصد از اختلالات خلقی به خودکشی منجر می‌شود. افسردگی ناشی از دارو از نظر تظاهرات بالینی مانند افسردگی اندوژن بوده و با همان خطرات برای مشکلات و مرگ و میر همراه است. شیوع کلی افسردگی ناشی از دارو نامشخص است ولی یک مشکل جدی برای پزشک است که سبب کاهش اثربخشی درمان مورد نیاز بیمار می‌شود. خطر خودکشی ناشی از درمان (به عنوان مثال، افکار و رفتار خودکشی) اخیراً به طور مستقل مشخص شده است، اگرچه اغلب با تغییرات خلقی رخ می‌دهد و خطرات قابل توجهی برای بیمار ایجاد می‌کند. سازمان غذا و داروی آمریکا هشدارهای مرتبط با خطر خودکشی ناشی از وارنیکلین و تعدادی از داروهای ضد تشنج را اعلام کرد. همه اینها در پس زمینه بحث‌های شدید پیرامون داروهای ضد افسردگی جدیدتر و ارتباط احتمالی آن‌ها با افزایش افکار خودکشی در درصد کمی از بیماران جوان رخ داده است.

عوامل ایجاد کننده

افسردگی با مصرف داروهای زیادی از جمله داروهای آنتی‌بیوتیک، داروهای قلبی عروقی، داروهای سیستم اعصاب مرکزی، داروهای پوستی، داروهای هورمونی و داروهای ایمونولوژیک و کموتراپی ایجاد می‌شود. طبق تعریف DSM-IV-TR علائم باید به اندازه کافی شدید باشد که منجر به اضطراب قابل توجه بالینی در زمینه‌های اجتماعی، شغلی یا سایر زمینه‌های کاری شود. ویژگی‌های بالینی افسردگی ناشی از دارو ممکن است شبیه به اختلال افسردگی اساسی باشد، اما همه معیارهای تشخیصی را کامل پر نمی‌کند. خودکشی و خطر خودکشی¹ اغلب با افسردگی همراه است. خطر خودکشی مرتبط با داروهای ضد افسردگی، ضد روان‌پریشی و ضد تشنج به صورت افکار یا رفتارهای خودکشی یا اقدام به خودکشی تعریف می‌شود.

فهرستی از داروهایی که با افسردگی مرتبط بوده‌اند و میزان بروز تخمینی برای هر عامل		
دارو	بروز	سطح مستندات
داروهای ضد ویروس Efavirenz	1/6-2 %	A
داروهای قلبی عروقی کلونیدین گوانتیدین متیل دوپا رزربین	1/5 % 1/5 % 3/6 % 7 %	C C B B
مشتقات اسید رتینوئیک ایزوترتینوئین	1/5-5 %	B
داروهای ضد افسردگی	1-4 %	A

¹ suicidality

		داروهای ضد تشنج
A	4/4	لوتیراستام
B	40	فنوباریتال
B	70/	پریمیدون
C	نامشخص	فنی توئین
A	3/	تیاگابین
A	5-10/	توپیرامات
A	12/1	ویگابترین
B	2/23	داروهای ضد میگرن ترپتان‌ها
C	نامشخص	داروهای آنتی سایکوتیک
C	نامشخص	آرپیپرازول
C	نامشخص	کوئتیاپین
B	18-3/1	داروهای هورمونی
B	نامشخص	کورتیکواستروئیدها
B	26-54/	داروهای ضد بارداری
A	20-1/	آگونیست GnRH تاموکسیفن
B	نامشخص	داروهای ترک سیگار وارنیکلین
A	33-13/	داروهای ایمونولوژیک
A	33-0/	اینترفرون α اینترفرون β

سطح مستندات

- A : مستنداتی از یک یا تعداد بیشتری کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی شده وجود دارد.
- B : مستنداتی از کارآزمایی بالینی غیر تصادفی، مطالعات مشاهده‌ای گذشته‌نگر و کوهورت، مطالعات آینده‌نگر، مطالعات بیمار-موردی و متاآنالیز وجود دارد.
- C : مستنداتی از یک یا تعداد بیشتری از گزارش‌های موردی یا سری منتشر شده است.

اپیدمیولوژی

شیوع تخمینی افسردگی در طول زندگی در جمعیت عادی در حدود 17٪ است و به میزان بالاتری در افرادی با بیماری‌های مزمن مانند دیابت و بیماری قلبی عروقی رخ می‌دهد. در حالی که بسیاری از داروها با افسردگی مرتبط بوده‌اند، تعداد کمی از آنها به اندازه کافی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند تا خطری را که بیشتر و فراتر از میزانی که معمولاً در جمعیت بیماران وجود دارد شناسایی کنند. مقالات متعددی در مورد ارتباط بین ایزوترتینوئین و افسردگی منتشر شده است. این گزارش‌ها ارتباط موقتی بین مصرف دارو و شروع یا بدتر شدن افسردگی را اثبات کرده‌اند. به علاوه مواردی از بهبود بیمار به دنبال قطع دارو و شروع داروهای روانپزشکی گزارش شده است.

در گزارشات موردی داروهای ضد فشار خون از جمله مهارکننده‌های آنزیم آنژیوتانسین، بتابلاکرها، بلاک کننده‌های کانال کلسیم و داروهای آنتی آدرنرژیک (مانند رزپین، متیل دوپا، گوانتیدین و کلونیدین) و دیورتیک تیازیدی در بروز افسردگی دخیل بوده‌اند. به

استثنای داروهای آنتی آدرنژیک و بتابلوکرها، شواهد تجربی کمی برای حمایت از این ارتباط وجود دارد. رزرپین، متیل دوبا و گوانتیدین خطر ابتلا به افسردگی را در بیمار افزایش می‌دهند، اما این داروها دیگر معمولاً استفاده نمی‌شوند. خطر افسردگی همراه با داروهای بتابلاکر همچنان مورد بحث می‌باشد.

در مورد داروی دیگوکسین نیز ارتباط بین این دارو بروز افسردگی در گزارشات موردی و دو مطالعه گذشته نگر کوچک مطرح شده است. در مورد آنتی بیوتیک‌ها بروز عوارض روانپزشکی گزارش شده است ولی همچنان به عنوان عارضه نادر به آن نگاه می‌شود. بروز افسردگی در بیماران مصرف کننده فلوروکینولون‌ها و داروهای ضد سل سیکلوسرین و اتیونامید که در گزارشات موردی مشاهده شده است.

هر دو مهارکننده‌های پروتئاز و ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوتیدی با بروز افسردگی در ارتباط است. به نظر می‌رسد مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوتیدی Efavirenz بیشترین خطر را ایجاد می‌کند. همچنین باکاویر، نوبراپین و ایندیناویر در گزارش‌های بالینی موردی باعث افسردگی شده اند.

شیوع افسردگی ناشی از داروهای هورمونی بین 1 تا 54٪ متغیر است. داروهای تاثیرگذار روی تولید هورمون‌های جنسی با خطر قابل توجهی برای بروز افسردگی همراه هستند. آگونیست GnRH سبب القای شرایط کاهش استروژن شده و باعث بروز افسردگی شدید در حدود 50٪ از بیماران می‌شود. تاموکسیفن به عنوان یک داروی ضد استروژن با این خطر همراه نیست و افسردگی به عنوان عارضه جانبی این دارو تایید نشده است. گزارشات در مورد بروز افسردگی با داروی فیناستراید در مصرف کنندگان دارو بدلیل آلپسی با دوز 1 میلی گرم روزانه وجود دارد در حالیکه گزارشی از بروز افسردگی با فیناستراید در مصرف کنندگان دارو بدلیل بزرگی خوش خیم پروستات وجود ندارد در حالی که این بیماران فیناستراید را با دوز 5 میلی گرم در روز مصرف می‌کرده اند. اگر چه افسردگی یکی از شایع ترین دلایل برای قطع درمان با داروهای ضد بارداری خوراکی می‌باشد، مقالات شامل شواهد قابل توجهی از افسردگی ناشی از داروهای ضد بارداری خوراکی نیست.

داروهایی که روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال اثر می‌گذارند با بروز افسردگی همراه می‌باشند. کورتیکواستروئیدها با عوارض جانبی روانپزشکی قابل توجهی شامل افسردگی، مانیا و سایکوز همراه است.

داروهای اثرگذار روی سیستم اعصاب مرکزی از جمله داروهای ضد تشنج، بنزودیازپین‌ها، فیزوستیگمین و آگونیست 5 هیدروکسی تریپتوفان، با بروز افسردگی مرتبط هستند. گزارش‌هایی از بروز افسردگی با داروهای ضد تشنج شامل لوتیراستام، فنوباریتال، پرمیدون، فنی توئین، تیاگابین، توپیرامات و ویگابترین وجود دارد. از طرفی برخی داروهای ضد تشنج مانند سدیم والپروات، کاربامازپین و لاموتریژین در درمان اختلال خلقی کاربرد دارند و برخی داروهای ضد تشنج مانند فنی توئین و کاربامازپین در درمان افسردگی تک قطبی کاربرد دارد. البته میزان افسردگی در بیماران دچار تشنج بسیار بالا و در حدود 32-48٪ می‌باشد و شیوع خودکشی و اقدام به خودکشی در این جمعیت در حدود 14-5٪ می‌باشد. البته باید توجه کرد که علائمی مانند بیحالی، خستگی، خواب آلودگی و بی حسی می‌تواند علائم افسردگی را تقلید کند.

در بین داروهای ضد تشنج، باربیتورات‌ها قویا مرتبط با افسردگی در هر دو گروه سنی بزرگسالان و کودکان بوده است.

افسردگی اغلب به عنوان عارضه داروهای بنزودیازپینی شناخته می‌شود که هم طی درمان و هم پس از قطع داروها رخ می‌دهد. گزارشات موردی نشان دهنده افزایش خطر افسردگی در بیماران دریافت کننده بنزودیازپین است اما این مطالعات برای

عوامل مخدوش کننده مانند سابقه افسردگی یا مصرف همزمان داروهای دیگر کنترل نشده‌اند و لذا تفسیر را با سختی مواجه می‌کنند.

داروهای متعددی از جمله اینترفرون آلفا، اینترفرون بتا و اینترلوکین-1 که در ایمونوتراپی یا کموتراپی استفاده می‌شود با بروز افسردگی همراه بوده‌اند.

به نظر نمی‌آید داروهای ضد افسردگی سبب بروز افسردگی ناشی از دارو شوند البته این داروها با افزایش خطر افکار و اقدام به خودکشی در افراد کم تر از 25 سال همراه هستند. تحلیل ترکیبی از 24 کارآزمایی کوتاه مدت روی داروهای ضد افسردگی در بیش از 4400 کودک و نوجوان مبتلا به اختلال افسردگی ماژور، اختلال وسواسی اجباری و سایر اختلالات روانپزشکی نشان داد که این داروها با افزایش خطر خودکشی همراه هستند ولی هیچ خودکشی گزارش نشده است. درمان ضد افسردگی در بیماران کم تر از 18 سال با 14 مورد امکان خودکشی بیشتر در 1000 بیمار تحت درمان همراه بوده است. در بزرگسالان 25 تا 64 سال این خطر افزایشی نداشته است و در بالای 65 سال خطر خودکشی به میزان 6 مورد در هر 1000 بیمار کاهش می‌یابد. همه داروهای ضد افسردگی از جمله داروهای آنتی سایکوتیک با اندیکاسیون و تایید سازمان غذا و داروی آمریکا برای اختلال افسردگی ماژور (مانند آریپیپرازول و کوئیتیاپین) برچسب هشدار برای اقدام به خودکشی دارند.

مکانیسم

افسردگی ناشی از دارو با مکانیسم‌های مختلفی از جمله تغییر مستقیم عملکرد بیوآمین، اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، تغییرات هورمونی شدید و افزایش تولید سیتوکاین رخ می‌دهد (جدول)

جدول - مکانیسم‌های افسردگی ناشی از دارو	
دارو	مکانیسم
رزپرین	تخلیه دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین نوروئی
گوانتیدین	تخلیه نوراپی نفرین نوروئی
متیل دوپا	آگونیست نسبی گیرنده نوراپی نفرین
کلونیدین	خروج نوراپی نفرین را از طریق آگونیست گیرنده الفا آدرنژیک کاهش می‌یابد
دی‌ژیتالیس	مهار سنتز نوراپی نفرین سیستم اعصاب مرکزی
ایزوترتینوبین	سبب تغییر سیستم‌های سروتونین، دوپامینژیک و احتمالاً نوراپی نفرین می‌باشد
لوپروئید	کاهش تولید استروژن و اندروژن
تاموکسیفن	کاهش تولید استروژن به واسطه آنتاگونیست گیرنده استروژن
کورتیزون	افزایش غلظت پلاسمایی کورتیزول
فئوباربتال	با کاهش تریپتوفان باند نشده در پلاسما، روی غلظت سروتونین پلاسما تاثیر می‌گذارد
توپیرامات	افزایش میزان گابا در دسترس
تیاگابین	افزایش میزان گابا در دسترس
اینترفرون الفا	افزایش تولید اینترلوکین-6
وین کریستین	مهار تبدیل دوپامین به نوراپی نفرین

وارنیکیلین	آگونیست گیرنده نیکوتینیک $\alpha 4\beta 2$ که غیر مستقیم دوپامین را تعدیل می‌کند.
کور تیکواستروئید اگزوزن	کاهش در تعداد و اندازه عصبی سلول‌ها؛ کاهش عملکرد G-protein-coupled گیرنده‌های کاتکول آمینرژیک یا کولینرژیک
بنزودیازپین‌ها	کاهش آزادسازی سروتونین در هیپوکامپ (به جز آلپرازولام)
نیفدیپین	به دنبال کاهش جریان کلسیم به داخل سلول‌ها سبب مهار آزادسازی نوروترانسمیترهای وابسته به کلسیم می‌شود

داروهای ضد فشارخون رزرپین، گوانتیدین و متیل دوپا با تخلیه فعالیت بی‌آمین سیستم اعصاب مرکزی سبب بروز افسردگی می‌شود. گوانتیدین و رزرپین سبب تخلیه نوراپی نفرین در سیناپس می‌شود. متیل دوپا به آلفا-متیل نوراپی نفرین تبدیل می‌شود که از نوراپی نفرین کمتر فعال است و در پایانه عصبی سمپاتیک به عنوان نوروترانسمیتر کاذب با نوراپی نفرین جایگزین می‌شود. تخلیه نوراپی نفرین ایجاد شده توسط رزرپین، یکی از اولین فرضیه‌های پاتوژنز افسردگی به نام فرضیه منوآمین می‌باشد. کلونیدین نیز سبب کاهش خروج نوراپی نفرین مرکزی از طریق تحریک گیرنده‌های آدرنرژیک می‌شود.

بتابلوکرها از طریق هر دو گیرنده ی بتا آدرنرژیک و سروتونینیک اثر خاص وابسته مرکزی اثر خود را اعمال می‌کنند. بلوک مزمن بتابلوکر سبب افزایش اتصال گیرنده بتا می‌شود که اثری خلاف اثرات مرتبط با داروهای ضد افسردگی می‌باشد. این کار اتصال گیرنده بتا و تراکم گیرنده را کاهش می‌دهد.

مکانیسم افسردگی ناشی از **دیگوکسین** نامعلوم است و تغییر در سنتز نوراپی نفرین سیستم اعصاب مرکزی محتمل است. در نمونه‌های حیوانی دیژیتال‌ها سبب مهار سنتز نوراپی نفرین و کاهش جذب نوراپی نفرین در بافت سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. فعالیت تغییر یافته سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک خصوصاً در دوزهای بالای دیژیتال‌ها نیز به اثبات رسیده است. به طور مشابه مکانیسم افسردگی ناشی از ایزوترتینوبین نیز به طور شفاف مشخص نیست اما مدل‌های حیوانی تغییر در سیستم‌های دوپامینرژیک، سروتونین و نوراپی نفرین را مطرح می‌کنند.

آگونیست‌های GnRH سبب القای شرایط هیپوگنادال می‌شود که سبب کاهش قابل توجه در تولید استروژن و اندروژن می‌شود. نوسان واضح در غلظت سرمی استروژن و شرایط استروژنی پایین با علائم خلقی اساسی در بیماران با اختلال خلقی قبل از منس و حین یائسگی همراه است. کاهش قابل توجه در تولید استروژن به دنبال درمان با آگونیست‌های علت علائم افسردگی در این بیماران همراه است. استروژن به روش‌های مختلف مانند افزایش در دسترس بودن نوروترانسمیتر از جمله سروتونین با تشدید کاهش منوآمین اکسیداز روی خلق تاثیرگذار است. استروژن به روش‌های دیگر از جمله تنظیم تریپتوفان که پیش ساز سروتونین است و افزایش نواحی انتقال سروتونین سبب تعدیل سروتونین می‌شود. تاموکسیفن آنتاگونیست گیرنده استرادیول است که به دلیل کاهش در عملکرد استروژن سبب ایجاد علائم افسردگی می‌شود. رالوکسیفن که یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده استرادیول می‌باشد باعث فعالیت سیستم اعصاب مرکزی نشده و سبب بروز افسردگی نمی‌شود.

تمام گزارشات در مورد افسردگی ناشی از داروی **فیناستراید** در مواردی بوده است که در درمان آلپوسی تجویز و استفاده شده است. فیناستراید از طریق مهار آنزیم 5 آلفا ردوکتاز سبب مهار تبدیل پروژسترون به دی هیدروپروژسترون می‌شود که متعاقباً به آلوپرگنانولون تبدیل می‌شود که یک استروئید عصبی یا ترکیبات ضد تشنجی است. تغییر در سطح آلوپرگنانولون با بروز افسردگی همراه است.

تعدادی مکانیسم برای اختلال خلق ناشی از **قرص‌های ضد بارداری خوراکی** مطرح شده است. استروژن سبب ایجاد کمبود پیریدوکسین ناشی از کاهش در غلظت سروتونین و گابا در سیستم اعصاب مرکزی می‌شود و لذا ویتامین B6 به عنوان یک درمان موثر پیشنهاد می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی دیگر عبارتند از: تشدید مهار گابا و سرکوب گلوتامات با واسطه استروژن و پروژسترون و افزایش فعالیت مونوآمین اکسیداز با واسطه پروژسترون.

کورتیکواستروئیدها از طریق افزایش غلظت کورتیزول پلازما سبب ایجاد علائم خلقی می‌شود. در بیماران با بیماری کوشینگ، میزان بالایی از علائم افسردگی را گزارش می‌کنند. البته اختلالات محور هیپوتالاموس-هیپوفیز آدرنال با افزایش کورتیزول خون در بیماران دچار اختلال افسردگی ماژور دیده می‌شود. جالب است که کورتیکواستروئیدها به اندازه افسردگی باعث ایجاد مانیا می‌شوند که نشان دهنده یک تعامل پیچیده است.

مکانیسم ایجاد افسردگی ناشی از **داروهای ضد تشنج** به دلیل گابا است که یک نوروترانسمیتر مهاری است، تغییر در فعالیت سروتونین یا ترکیبی از این دو می‌باشد. برخی مستندات مطرح کننده این موضوع هستند که داروهای ضد افسردگی سبب تقویت فعالیت در گیرنده‌های گابا B و کاهش فعالیت گیرنده‌های گابا A می‌شوند. بنابراین، داروهای مانند فنوباریتال، تیآگابین یا توپیرامات که عمدتاً روی گیرنده‌های GABA-A عمل می‌کنند، یا میزان گابا موجود در هر دو گیرنده را افزایش می‌دهند، مانند تیگابین، ممکن است با پتانسیل بیشتری برای القای افسردگی همراه باشند. هم فنوباریتال و هم فنی تونین سبب کاهش غلظت پلاسمایی تریپتوفان می‌شوند که روی گردش سروتونین تاثیرگذار است. به علاوه داروهای ضد تشنج القاکننده آنزیم سبب کمبود فولات می‌شود. کاهش غلظت پلاسمایی فولات سبب کاهش واکنش متیلاسیون درگیر کننده نوروترانسمیترها و مونوآمین‌ها می‌شود که در القای افسردگی نقش دارند.

مکانیسم‌های افسردگی ایجاد شده بدلیل **داروهای ایمونولوژیک** به طور کامل مشخص نشده است. بیشتر کارها در این زمینه با $INF\alpha$ انجام شده است، و مکانیسم‌های متعددی پیشنهاد شده است که ممکن است برای $INF\beta$ و $IL-2$ قابل اجرا باشد. $INF\alpha$ تولید سیتوکین‌های پیش التهابی مانند $IL-6$ را تحریک می‌کند که ممکن است منجر به افسردگی شود. $INF\alpha$ روی سیستم سروتونرژیک تاثیر می‌گذارد تا سبب افزایش اسید ریبونوکلیک پیام رسان ناقل سروتونین و فعالیت باز جذب، سرکوب غلظت سروتونین در مغز یا سرم و القای کاتابولیسم تریپتوفان شود. اثر خالص این تغییرات در سیستم سروتونین کاهش مقدار سروتونین در محل‌های گیرنده فعال و تشدید افسردگی است. تجویز اینترفرون آلفا با فعال شدن محور هیپوتالاموس هیپوفیز با افسردگی و تشدید غلظت سرمی اینترلوکین 6 همراه است. تریپتوفان که اسید آمینه پیش ساز سروتونین می‌باشد به دنبال تجویز اینترلوکین آلفا کاهش می‌یابد..

آلکالوئیدهای وینکا از انتقال دوپامین هیدروکسیلاز جلوگیری می‌کنند و در نتیجه تبدیل دوپامین به نوراپی نفرین را مهار کرده که اثر حاصل از آن می‌تواند افسردگی باشد. مکانیسم افسردگی ناشی از وارنیکلین ناشناخته است، اما آگونیست جزئی گیرنده $\alpha4\beta2$ نیکوتین به طور غیرمستقیم دوپامین را تعدیل می‌کند، که ممکن است به نوبه خود خلق و خو را تعدیل کند.

تظاهرات بالینی و تشخیص افتراقی

افسردگی ناشی از دارو یا مواد مخدر به عنوان یک اختلال پایدار و برجسته خلقی می‌باشد که در حین مصرف یا طی یک ماه از مسمومیت یا قطع درمان با یک دارو رخ می‌دهد. ویژگی کلیدی تشخیص ارتباط بین بروز علائم افسردگی و استفاده از داروی مقصر می‌باشد. اختلال خلق یا بروز افسردگی باید به اندازه‌ای شدید باشد که منجر به اختلال در عملکرد روزانه شود.

علائم همراه با افسردگی ناشی از دارو (جدول) به جز چند مورد استثنا، مشابه مواردی است که در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور مشاهده می‌شود. برخی علائم شدید شامل افکار خودکشی یا علائم سایکوتیک به دنبال مصرف اینترفرون آلفا، کورتیکواستروئید و وارنیکلین گزارش شده است. شروع افسردگی با اغلب این داروها معمولاً طی هفته اول مصرف رخ می‌دهد. مدت زمان متوسط شروع علائم در مورد برخی داروها توسط سازمان غذا و داروی امریکا گزارش شده است. در مورد ایزوترتینوئین شروع علائم در اولین دوره درمان 30 روز و زمان متوسط بهبودی 4/5 روز بوده است. در صورت تجویز مجدد، این زمان کمتر می‌شود. در بیماران تحت درمان با آگونیست GnRH، زمان رسیدن به شرایط هیپوگنادیسم برای بروز علائم افسردگی لازم است. اگر شرایط هیپوگنادیسم کوتاه مدت باشد علائم افسردگی نیز موقتی و خفیف تر است اما در مواردی مانند اندومتربوز که درمان مداوم صورت می‌گیرد، علائم افسردگی پایدار و شدیدتر است و ممکن است نیاز به قطع درمان وجود داشته باشد. خودکشی مرتبط با داروهای ضد تشنج و ضد افسردگی در ابتدای درمان رخ می‌دهند و باید از اختلال خلق زمینه‌ای افتراق داده شود.

جدول - علائم و نشانه‌های مرتبط با افسردگی ناشی از دارو
• خلق افسرده
• کاهش علاقه یا رضایت در اغلب فعالیت‌ها
• تغییرات خواب (بی خوابی یا پر خوابی)
• افزایش یا کاهش اشتها
• ناامیدی / درماندگی
• افکار خودکشی
• خستگی
• کاهش تمرکز
• آژیتاسیون یا تاخیر سایکوموتور

شرایط و بیماری‌های مرتبط با افسردگی برای تشخیص دقیق افسردگی ناشی از دارو باید رد شوند (جدول). خستگی یک علامت شایع برخی بیماری‌ها می‌باشد و اغلب با افسردگی اشتباه گرفته می‌شود. سایر بیماری‌هایی که سبب تشخیص اشتباه افسردگی می‌شود پرکاری و کم کاری تیروئید می‌باشد که باید در تشخیص‌های افتراقی مدنظر قرار گیرد.

جدول - تشخیص افتراقی‌های افسردگی ناشی از دارو
• اختلال سو مصرف مواد
• اختلال خلقی زمینه‌ای
• بیماری‌های داخلی
• غدد
• عفونی
• اختلال کلاژن
• اختلال متابولیک

- اختلال نورولوژیک
- بیماری قلبی عروقی
- بدخیمی

معیار نارانجو برای عوارض جانبی (جدول) یک ابزار است که به متخصصان در ارزیابی اینکه آیا دارو مسبب بروز افسردگی یا افکار خودکشی است کمک می‌کند.

جدول . معیارهای نارانجو			
سوال	بله	خیر	نمی‌دانم
آیا سابقه واکنش مشابهی در گذشته داشته‌اند؟	1	0	0
آیا این واکنش بعد از شروع مصرف داروی محتمل رخ داده است؟	2	-1	0
آیا بعد از قطع دارو یا تجویز یک آنتاگونیست این واکنش دارویی بهبود یافته است؟	1	0	0
آیا بعد از تجویز مجدد دارو، عارضه مجدداً رخ داده است؟	2	-1	0
آیا ممکن است علل دیگری به جز دارو سبب بروز این واکنش شده باشد؟	-1	2	0
آیا با تجویز پلاسبو هم این واکنش مجدداً بروز می‌یابد؟	-1	1	0
آیا غلظت دارو در خون یا سایر مایعات بدن در غلظت شناخته شده توکسیک وجود دارد؟	1	0	0
آیا با افزایش دوز دارو واکنش شدیدتر و با کاهش دوز از شدت واکنش دارویی کاسته می‌شود؟	1	0	0
آیا این عارضه با همان دارو یا داروی مشابهی در گذشته همراه بوده است؟	1	0	0
آیا احتمال این عوارض با مستندات تایید شده همراه است؟	1	0	0
امتیازدهی: قطعی: 9 / محتمل: 8-5 / امکان پذیر: 4-1 / مشکوک: 0 /			

فاکتورهای خطر

جنسیت مونث، سابقه خانوادگی اختلال خلقی، اختلالات اضطرابی، اختلالات خواب و نورولوژیک فاکتورهای خطر شناخته شده برای اختلال افسردگی ماژور می‌باشند. مشخص نیست که این موارد می‌تواند سبب افزایش خطر افسردگی ناشی از دارو شود یا خیر. اغلب مقالات افسردگی ناشی از دارو (گزارشات موردی، ارزیابی دیتابیس‌ها و مطالعات مشاهده ای) برای شناخت این فاکتورهای خطر طراحی نشده‌اند. عوامل موثر در افزایش خطر افسردگی ناشی از دارو در جدول لیست شده است.

جدول - فاکتورهای خطر افسردگی ناشی از دارو
<p>فاکتورهای خطر مشترک در همه داروها</p> <ul style="list-style-type: none"> • سابقه اختلال افسردگی ماژور یا اپیزود افسردگی قبلی • سابقه افسردگی ناشی از دارو • استرس‌های روانی (مالی، روابط و یا استرس‌های شغلی) <p>فاکتورهای خطر مرتبط با برخی داروها</p> <ul style="list-style-type: none"> • کورتیکواستروئیدها

- دوز (معادل بیشتر از 80 میلی گرم/روز پردنیزون)
- Efavirenz
 - غلظت پلاسمایی بیشتر از 2/74 میکروگرم/لیتر طی درمان درازمدت
- توپیرامات
 - دوز (دوز شروع بالاتر از 50 میلی گرم/روز که هر 2 هفته به میزان 500 میلی گرم/روز افزایش یابد)
 - صرع لوب تمپورال با اسکروز هیپوکامپ
 - وجود عوارض شناختی
 - سابقه صرع
 - سابقه تشنج ناشی از تب
- اینترفرون آلفا
 - آلل HTR1A-1019G هموزیگوت
 - فعالیت ایمنی افزایش یافته (افزایش غلظت سرمی رسپتور اینترلوکین 2 ، اینترلوکین 6 و 10) قبل از درمان هپاتیت C
- ضد بارداری خوراکی
 - سابقه افسردگی قبل از منس و افسردگی وابسته به بارداری
 - سابقه دیسمنوره
 - سابقه خانوادگی افسردگی در حین مصرف ضد بارداری خوراکی
 - مستعد کمبود ویتامین ب6
 - دیسترس روانی بالا قبل از مصرف ضد بارداری خوراکی
 - سن کمتر از 20 سال
 - دوز بالای استروژن/پروژسترون

سابقه افسردگی یا سایر اختلالات روانپزشکی به طور مداوم شناخته شده ترین عامل خطر افسردگی مرتبط با بیشتر داروهای مسبب آن است. به علاوه وجود عوامل استرس ز سبب افزایش احتمال وقوع این اختلال می شوند. بیماران با سابقه افسردگی ناشی از دارو در معرض خطر بیشتری برای تکرار این مورد می باشد.

دوز دارو یک فاکتور مهم برای بروز افسردگی مرتبط با دارو می باشد. افسردگی در دوزهای بالاتر (بیشتر از معادل 80 میلی گرم/روز پردنیزولون) بیشتر محتمل است. در بیماران با سابقه افسردگی ناشی از استروئید باید به دقت پایش بشوند. به همین شکل ضد بارداری خوراکی با میزان استروژن بیشتر با بروز بالاتر افسردگی همراه است.

عوامل متعددی به طور خاص با افزایش خطر افسردگی ناشی از درمان یا خلق منفی در بیمارانی که ضد بارداری خوراکی مصرف می کنند مرتبط است (جدول). در حالیکه خطر کلی افسردگی ناشی از این داروها کم در نظر گرفته می شود، در صورت وجود این فاکتورهای خطر، ریسک بروز بالاتر می رود. خطر ممکن است با نوع ضد بارداری خوراکی مصرف متغیر است. ضد بارداری خوراکی منوفازیک نسبت به تری فازیک اثرات تثبیت کننده خلق بالاتری دارند. به علاوه بیماران با علائم خلقی قبل از منس، خطر بیشتری برای عوارض خلقی منفی با ضد بارداری خوراکی حاوی مقادیر کم پروژسترون یا نسبت پروژسترون به استروژن پایین دارند. زنان بدون سابقه علائم خلقی قبل از منس خطر بالاتری با مصرف دارو با محتوای پروژسترونی بالا دارند.

در یک مطالعه گذشته نگر از بیماران با صرع لوب تمپورال که درمان با توپیرامات برایشان شروع شده است، مشخص شده است که افرادی که صرع لوب تمپورال همراه با اسکروز هیپوکامپ دارند نسبت به کسانی که اسکروز هیپوکامپ ندارند بیشتر در خطر

افسردگی هستند. در بیمارانی که اسکروز هیپوکامپ ندارند و دچار عوارض شناختی مانند کندی سایکوموتور یا مشکل در یافتن کلمات ناشی از مصرف توپیرامات می‌شوند بیشتر در خطر بروز افسردگی قرار دارند. یک مطالعه سری مورد از بیمارانی که درمان با توپیرامات را شروع کردند دریافتند که دوز شروع بالاتر (50 میلی گرم در روز) و جدول تیتراسیون سریعتر (افزایش 50 میلی گرم در روز هر 2 هفته) و همچنین وجود عوارض جانبی شناختی ناشی از توپیرامات باعث افزایش احتمال بروز هرگونه عارضه جانبی روانپزشکی، از جمله افسردگی می‌شود. سایر عوامل مرتبط، سابقه خانوادگی یا فردی بیماری روانپزشکی، سابقه خانوادگی صرع و سابقه تشنج ناشی از تب بود.

فاکتورهای خطر برای افسردگی ناشی از اینترفرون آلفا شامل هیپاتیت C می‌باشد. در یک مطالعه کوچک روی 16 بیمار تحت درمان با انواع اینترفرون آلفا برای درمان هیپاتیت C مشخص شد که بیمارانی که سطح بالاتری از فعالیت ایمنی با افزایش غلظت سرمی رسپتور اینترلوکین 2، اینترلوکین 6 و 10 قبل از شروع درمان دارند، با احتمال بالاتری در خطر اختلال افسردگی ماژور هستند.

خطر خودکشی مرتبط با داروهای ضد افسردگی به طور معکوسی با سن مرتبط است و سن کمتر از 18 سال با ریسک بالاتری همراه است و این خطر در افراد سنین 18-24 سال بطور قابل توجهی بالاتر از بزرگسالان 26-64 سال می‌باشد. نوع داروی ضد افسردگی، دوز یا دلیل مصرف تاثیر قابل توجهی روی خطر خودکشی در این گروه‌های سنی نمی‌گذارد. بر عکس بیمارانی که داروهای ضد تشنج برای صرع می‌خورند، 3-4 برابر بیشتر احتمال افکار یا اقدام به خودکشی نسبت به بیماران مبتلا به اختلالات روانپزشکی را دارند.

مرگ و میر

افسردگی ناشی از دارو با مرگ و میر قابل توجهی همراه است. بسیاری از داروهای مرتبط با افسردگی برای درمان اختلالات پزشکی مزمن استفاده می‌شوند یا بخشی از رژیم‌های درمانی نجات دهنده یا درازمدت هستند. بیمارانی که تجربه افسردگی شدید ناشی از درمان را دارند، پذیرش کمتری به درمان دارند و نسبت به فواید بالقوه درمان احساس خوبی ندارند. به علاوه با بدتر شدن علائم افسردگی ممکن است نیاز به قطع درمان باشد.

وجود افسردگی یا علائم افسردگی شدید ممکن است خطر خودکشی یا افکار خودکشی را افزایش دهد. در حالیکه شیوع خطر خودکشی در بیماران مبتلا به افسردگی ناشی از دارو نامشخص است ولی تا 15٪ از بیماران با اختلال افسردگی ماژور در اثر خودکشی می‌میرند. خطر خودکشی مرتبط با درمان ضد افسردگی باید با خطر بسیار بزرگتر خودکشی در بیمارانی که برای افسردگی درمان نشده‌اند سنجیده شود.

پیشگیری

اطلاعات بسیار کمی درباره راهکارهای پیشگیرانه برای افسردگی ناشی از دارو وجود دارد و تاثیر برخی از این مداخلات اثبات شده است (جدول). مشخص کردن بیماران با فاکتورهای خطر (مانند سابقه اپیزود افسردگی) و اجرای یک طرح نظارتی آینده نگر عاقلانه به نظر می‌رسد، اما از افسردگی ناشی از دارو جلوگیری نمی‌کند. پایش دقیق سبب به حداقل رساندن عارضه افسردگی ناشی از دارو است. درمان عوامل استرس زا روانی با مداخلاتی چون مشاوره و آموزش ممکن است اثرات مثبتی داشته باشد. پروفیلاکسی یا پیش درمان برای علائم افسردگی ممکن است در برخی موارد کاربرد داشته باشد. پیش درمانی با لیتیم و

پروتیپتیلین در بیماری با سابقه افسردگی ناشی از استروئید موفقیت آمیز بوده است. در یک مطالعه گذشته نگر، بیمارانی که برای اندومتیریوز تحت درمان با لوپرولید قرار گرفته‌اند، همزمان تحت درمان با سرتالین قرار گرفته‌اند که احتمال بروز علائم افسردگی را به حداقل می‌رساند. مستنداتی قانع کننده از فواید پیش درمانی با پاروکستین در بیماران مبتلا به ملانوما تحت درمان با اینترفرون الفا از دو هفته قبل و طی 12 هفته درمان با اینترفرون الفا، وجود دارد. خطر بروز افسردگی در بیمارانی که همزمان پاروکستین می‌خورند بسیار پایین تر (11٪ در مقابل 35٪) می‌باشد و احتمال قطع درمان ناشی از افسردگی به دنبال مصرف اینترفرون الفا بسیار کمتر می‌شود. امانتادین که یک دارو با اثرات آنتی وایرال و دوپامینرژیک است در 14 بیمار تحت درمان با peg INFα2a ریبویرین تجویز شد. در مقایسه با گروه کنترل، بروز افسردگی در گروه تحت درمان با امانتادین به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بوده است.

جدول - رویکرد کمکی در پیشگیری در افسردگی ناشی از دارو
<p>ارزیابی سابقه بیمار از نظر اپیزودهای افسردگی یا سابقه افسردگی ناشی از دارو در صورت مثبت بودن:</p> <ul style="list-style-type: none"> • خطر-فواید درمان دارویی برای هر بیمار جداگانه سنجیده شود. • در صورت امکان از داروی جایگزین استفاده شود. • پیش درمانی با داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین حین درمان با اینترفرون و آگونیسست هورمون آزادکننده گنادوتروپین‌ها

درمان

درمان مناسب افسردگی ناشی از دارو (جدول) با تشخیص زودرس علائم افسردگی آغاز می‌شود. در برخی موارد مانند بیمارانی که روی درمان با آگونیسست GnRH هستند، علائم افسردگی می‌تواند موقتی یا خفیف باشد. برای اکثر بیماران حمایت و آموزش تنها مداخله مورد نیاز می‌باشد. مداخلات روان درمانی یا دارودرمانی برای بیماران با علائم خفیف تا متوسط اختلال افسردگی مآزور مفید است اما فواید دارودرمانی در بیماران مبتلا به افسردگی ناشی از دارو نامشخص است. برای علائم افسردگی شدید یا پایدار، ممکن است نیاز به قطع داروی مسبب یا شروع درمان با داروهای ضد افسردگی باشد و در اغلب موارد هر دو کار مورد نیاز است. کودکان، نوجوانان و بزرگسالان جوان در سن بین 18-24 سال که درمان ضد افسردگی برای افسردگی یا سایر اختلالات روانپزشکی دریافت می‌کنند باید مکرراً هر هفته یا هر دو هفته طی چند هفته اول درمان از نظر بروز افکار خودکشی یا بدتر شدن افسردگی ویزیت شوند. بروز افکار خودکشی یا علائم افسردگی باید جدی گرفته شود و این بیماران نیاز به مداخلات فوری از جمله بستری در بیمارستان خواهند داشت.

جدول - درمان افسردگی ناشی از دارو
<ul style="list-style-type: none"> • قطع داروی مسبب در صورت امکان • جایگزینی دارو از همان دسته دارویی • مشاوره و درمان حمایتی برای علائم افسردگی خفیف • شروع درمان ضد افسردگی برای علائم افسردگی پایدار یا متوسط تا شدید

اطلاعات کمی برای دوز داروهای ضد افسردگی برای درمان افسردگی ناشی از دارو وجود دارد اگر چه اغلب دوزهایی مشابه دوز مورد استفاده در افسردگی اندوژن تجویز شود. طول دوره درمان بر پایه پاسخ بیمار و قضاوت بالینی می‌باشد. در مواردی که برای بیمار بهتر است درمان با داروی مسبب افسردگی را ادامه دهد اغلب متخصصین فاکتورهایی مانند شدت علائم، خلق فعلی و سطح استرس فیزیولوژیک را قبل از تصمیم به قطع درمان در نظر می‌گیرند.

اگر چه همیشه امکان پذیر نمی‌باشد ولی در برخی موارد سایر داروهای جایگزین از همان دسته دارویی با خطر کمتر بروز افسردگی می‌تواند بهترین استراتژی باشد. برای مثال در بیمارانی که دچار افسردگی ناشی از داروهای بتابلوکر شده‌اند ممکن است تجویز یک بتابلوکر هیدروفیل یا تجویز یک داروی ضد فشار خون از دسته دارویی دیگر مانند دیورتیک یا مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین مفید باشد. به همین شکل در بیمارانی که دچار افسردگی ناشی از داروهای ضد بارداری خوراکی شده‌اند استفاده از این داروها با محتوای استروژنی کمتر یا نسبت استروژن/پروژسترون متفاوت می‌تواند کمک کننده باشد. در بیمارانی که دچار عوارض عصبی روانی ناشی از داروی وارنیکلین می‌شوند باید جایگزینی نیکوتین با درمان با بوپروپیون برای ترک سیگار در نظر گرفته شود.

هیچ درمان خاصی برای افسردگی ناشی از داروهای ایمونولوژیک پیشنهاد نمی‌شود. گاهی قطع درمان توصیه می‌شود ولی بهبود افسردگی بلافاصله بعد از قطع اینترفرون رخ نمی‌دهد. در بیماران مبتلا به هیپاتیت C، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین ممکن است بهترین انتخاب باشند، زیرا بیماران مبتلا به بیماری کبدی آنها را به خوبی تحمل می‌کنند، در حالی که داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای با اثرات آنتی کولینرژیک ممکن است اختلال عملکرد شناختی را که در این بیماران افزایش دهد

انتخاب درمان اختصاصی $INF\alpha$ بر اساس علائم افسردگی بیماران پیشنهاد شده بوده است. برای بیمارانی که تمایل به خودکشی دارند، $INF\alpha 3$ ترجیح داده می‌شود. برای بیمارانی که اختلال شخصیت را تجربه می‌کنند، $INF\alpha 2a$ پیشنهاد می‌شود. بیماران مبتلا به پارانویا ممکن است علائم کمتری را با $INF\alpha 2a$ یا $INF\alpha 2b$ تجربه کنند. و بیمارانی که علائم وسواسی یا اجباری را نشان می‌دهند ممکن است در طول درمان با $INF\alpha 1$ بهبود یابند. با این حال، این توصیه‌ها بر اساس تعداد نسبتاً کمی از افراد و علائم بیان شده توسط آن افراد در یک کارآزمایی بالینی است و نیاز به ارزیابی در یک کارآزمایی آینده نگر دارد. سرتالین برای مدیریت علائم افسردگی مرتبط با آگونیست‌های GnRH، لیتيوم، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین و الکتروشوک درمانی برای درمان افسردگی ناشی از استروئید استفاده شده‌اند.

در توصیه درمان ضد افسردگی برای بیماران مبتلا به صرع به دلیل پتانسیل تشنج‌زایی اکثر داروهای ضد افسردگی، محدودیت‌هایی وجود دارد. بوپروپیون به ویژه در دوزهای بیش از 450 میلی گرم در روز ممکن است در افراد بدون صرع عارضه تشنج داشته باشد. داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای به ویژه آموکسپین، کلومیپرامین، ماپروتیلین و میانسیرین نیز ممکن است دارای پتانسیل ایجاد تشنج باشند. اگرچه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در بیماران مبتلا به صرع داروهای ترجیحی هستند اما در گزارش‌های موردی با تشنج همراه بوده‌اند. این مسئله ممکن است تا حدی ناشی از افزایش بروز هیپوناترمی باشد که ممکن است باعث ایجاد تشنج شود. علاوه بر دقت در انتخاب نوع دارو و دوز مناسب آن و همچنین تلاش برای کاهش فاکتورهای خطر ابتلا به افسردگی ناشی از دارو، پایش بیماران از جهت عواقب ناشی از افسردگی متعاقب داروها حایز اهمیت است. افزایش افکار خودکشی و تلاش برای انجام آن از جمله عواقب مهم افسردگی می‌باشد.

کاهش افکار و رفتار خودکشی

افکار خودکشی و اقدام به آن از جمله مهمترین عوارض افسردگی ماژور و افسردگی ناشی از دارو می‌باشد. برخی از داروها به منظور پیشگیری از افکار و رفتار خودکشی توصیه شده‌اند. به طور کلی داروهای ضد افسردگی، داروهای آنتی‌سایکوتیک و داروهای تثبیت‌کننده خلق و خو از عوامل مهم پیشگیری و درمان خودکشی هستند. همچنین استفاده زود هنگام از داروهای آرام‌بخش-ضد اضطراب یا دوزهای پایین آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم، ممکن است برای رفع سریع بی‌قراری، اضطراب و بی‌خوابی که از عوامل خطر برای خودکشی هستند، مفید باشد.

1. داروهای ضد افسردگی

یکی از روش‌های اصلی درمان بیماران خودکشی که از بیماری افسردگی حاد، عود کننده و مزمن رنج می‌برند، تجویز داروهای ضد افسردگی در دوز کافی است. داروهای ضد افسردگی در درمان اختلالات اضطرابی نیز موثر بوده‌اند. همچنین این گروه دارویی با موفقیت در درمان بیماران خودکشی مبتلا به افسردگی همراه با اختلالات مصرف مواد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این حال شواهد نسبتاً محدودی وجود دارد که درمان ضد افسردگی خطر خودکشی را کاهش می‌دهد. مطالعات این گروه دارویی، تفاوتی را در میزان خودکشی یا اقدام به خودکشی با درمان‌های ضد افسردگی نشان نمی‌دهند. با این حال برخی مطالعات حاکی از کاهش نرخ خودکشی از اواخر دهه 1980، همزمان با افزایش استفاده بالینی از ضدافسردگی‌های غیر TCA و MAOI می‌باشد. که می‌تواند به شکل غیرمستقیم نشان دهنده اثرات داروهای ضد افسردگی در درمان رفتارهای خودکشی باشد.

پس از انتشار چندین گزارش موردی مبنی بر اینکه داروهای ضدافسردگی SSRI ممکن است با افزایش خطرات اعمال تهاجمی یا تکانشی، از جمله خودکشی همراه باشد، تعدادی از محققین به طور گذشته نگر داده‌های کارآزمایی بالینی را تجزیه و تحلیل کردند تا تعیین کنند که آیا میزان خودکشی و/یا خودکشی با درمان SSRI افزایش می‌یابد یا خیر. این مطالعات شواهدی مبنی بر افزایش خودکشی با درمان با انواع خاصی از داروهای ضد افسردگی نشان ندادند. از سوی دیگر این داروها به منظور درمان بیماری‌هایی که علائم اضطراب، بیقراری و خودکشی به عنوان بخشی از دوره بیماری می‌باشند، تجویز می‌شوند؛ که این مورد تشخیص علت علائمی را که در طول درمان ظاهر می‌شوند دشوار می‌کند. بنابراین، با شروع درمان، بررسی شدت پایه علائم و سپس پایش بیماران از جهت علائمی مانند اضطراب، بیقراری، یا اختلال خواب و حالات سایکوتیک حایز اهمیت است. علاوه بر این، درمان ضد افسردگی معمولاً دارای تأخیر قابل توجه قبل از ظهور اثرات آشکار بالینی، می‌باشد. در طول بهبودی اولیه و نسبی، ممکن است تکانه‌های خودکشی و همچنین انرژی برای عمل بر روی آنها افزایش یابد. بیماران باید در مورد این تأخیر احتمالی در اثرات درمان، آگاه شوند و به ویژه در روزها و هفته‌های اولیه درمان به دقت تحت نظر قرار گیرند. اگر پاسخ کامل به درمان مشاهده نشد، ممکن است تنظیم دوز دارو یا تغییر به یک داروی ضد افسردگی متفاوت، ضروری باشد. داروهای ضدافسردگی غیر سه حلقه‌ای و MAOI نسبتاً ایمن هستند و در صورت مصرف بیش از حد، خطرات مرگبار تقریباً ناچیز دارند. با این وجود، تجویز مقادیر محافظه کارانه دارو برای بیمارانی که قصد خودکشی دارند، حایز اهمیت است. اگرچه داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و MAOI در مصرف بیش از حد سمی تر هستند، اما ممکن است در درمان افرادی با رفتارهای خودکشی و اختلالات افسردگی که به درمان با SSRI یا سایر داروهای ضد افسردگی جدیدتر پاسخ نداده‌اند، ارزشمند باشند. همچنین ونلافاکسین، مهارکننده بازجذب سروتونین نوراپی‌نفرین، ممکن است در مصرف بیش از حد خطرناک باشد و بهتر است از مصرف آن در بیماران در خطر خودکشی اجتناب شود. به طور کلی، با توجه به ارتباط قوی بین ابتلا به افسردگی و خطر خودکشی و در دسترس بودن داروهای ضدافسردگی نسبتاً مؤثر و کاملاً ایمن، استفاده از آنها، در دوزهای کافی و برای مدت زمان مناسب، به عنوان بخشی از یک برنامه جامع مراقبت از بیماران در خطر خودکشی توصیه می‌شود.

2. لیتیوم

شواهد قوی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی عودکننده و اختلال افسردگی وجود دارد که نشان می‌دهد درمان طولانی‌مدت با لیتیوم با کاهش عمده خطر اقدام به خودکشی همراه است. یک مطالعه متاآنالیز در بیماران دریافت‌کننده لیتیوم کاهش معنی‌دار تقریباً 14 برابری را در اعمال خودکشی (یعنی خودکشی یا اقدام به خودکشی) نشان داد. درمان نگهدارنده لیتیوم، با کاهش 80 تا 90 درصدی در خطر خودکشی، و کاهش بیش از 90 درصد در اقدام به خودکشی همراه بوده است. اگرچه میزان خودکشی در طول درمان با لیتیوم هنوز بیشتر از جمعیت عمومی است، درمان نگهدارنده با لیتیوم برای بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی، با کاهش قابل توجه خطر خودکشی در مقایسه با بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی بدون لیتیوم، همراه بوده است.

3. داروهای هوش بر

کتامین و اسکتامین به عنوان درمان افکار حاد خودکشی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. کتامین در سال 1962 به عنوان دارویی معرفی شد که بدون سرکوب عملکرد تنفسی یا ایجاد افت فشار خون، مسکن، آرام‌بخش و بیهوشی وابسته به دوز را ارائه می‌کند. کتامین یک آنتاگونیست گیرنده AMPA و NMDA است. بنابراین باعث افزایش سریع گلوتامات پس از تجویز می‌شود. این مسئله منجر به افزایش قدرت سیناپسی و فعال شدن قشر جلوی مغز می‌شود و انتقال عصبی گلوتامات را تقویت می‌کند. کتامین یک داروی بیهوشی استاندارد است که مخلوط راسمیک دو انانتیومر S-ketamine (esketamine) و R-ketamine است. کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده نشان می‌دهند که تزریق کتامین می‌تواند افکار خودکشی را در عرض یک ساعت کاهش دهد و فواید آن تا یک هفته ادامه داشته باشد.

اسکتامین داخل بینی، همراه با یک ضد افسردگی خوراکی، توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای درمان علائم افسردگی در بزرگسالان مبتلا به افسردگی که شامل افکار یا رفتار حاد خودکشی است، تایید شده است. اگرچه مولکول اصلی کتامین برای کاهش افکار خودکشی اثربخشی نشان داده است، هیچ مطالعه باکیفیتی نشان نداده است که اسکتامین از خودکشی یا رفتار خودکشی جلوگیری می‌کند و شواهدی مبنی بر اینکه اسکتامین می‌تواند افکار خودکشی را بهبود بخشد محدود است.

4. داروهای آنتی سایکوتیک

مشابه استفاده از داروهای ضدافسردگی برای بیماران مبتلا به افسردگی، داروهای آنتی سایکوتیک اصلی‌ترین درمان برای بیماران خودکشی با اختلالات سایکوتیک بوده است. داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول در درمان هذیان و توهم و همچنین بی‌قراری، پرخاشگری و سردرگمی بسیار موثر هستند و همچنین ممکن است برخی از اقدامات مفید در اختلالات عاطفی عمده داشته باشند.

به خصوص در بیمارانی که به شدت آشفته هستند، اثرات مفید نسل اول و داروهای آنتی سایکوتیک جدید ممکن است به کاهش خطر خودکشی کمک کند. با این حال، استفاده از داروهای اعصاب قدیمی‌تر نیز ممکن است با عوارض جانبی، از جمله عوارض جانبی عصبی خارج هرمی و بدتر شدن احتمالی افسردگی در نتیجه القای آکاتیزیا همراه باشد. با توجه به این واقعیت که درمان اختلالات سایکوتیک با داروهای نسل دوم آنتی سایکوتیک با خطرات کمتر برخی عوارض جانبی، به ویژه عوارض خارج هرمی همراه است، در حال حاضر استفاده از آنتی سایکوتیک‌های نسل اول در افراد دارای رفتارهای خودکشی معمولاً برای افرادی که نیاز به تشدید درمان دارند در نظر گرفته می‌شود. در میان داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم، کلوزاپین به طور کلی برای استفاده در زمانی که علائم سایکوتیک به سایر داروهای آنتی سایکوتیک پاسخ نداده‌اند، اختصاص داده شده است.

در مورد اثرات ضد خودکشی، کلوزاپین بهترین داروی موثر در بین داروهای آنتی سایکوتیک است. کاهش در میزان اقدام به خودکشی در مطالعات اختصاصی روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تحت درمان با کلوزاپین گزارش شده است. کاهش قابل توجه در تلاش برای خودکشی و بستری شدن در بیمارستان به دلیل خودکشی نیز در یک مطالعه جدیدتر که کلوزاپین و الانزاپین را با هم مقایسه کرد، مشاهده شد. کاهش اقدام به خودکشی در هر دو گروه، نشان می‌دهد که الانزاپین نیز ممکن است محافظتی در برابر اقدام به خودکشی ارائه دهد. در عین حال، فواید بالقوه درمان با کلوزاپین باید با پتانسیل عوارض جانبی در درمان طولانی مدت، از جمله آگرانولوسیتوز، میوکاردیت، افزایش وزن و اختلال در تنظیم گلوکز، سنجیده شود. مطالعات بیشتری برای تعیین اینکه آیا کلوزاپین می‌تواند خطر خودکشی را در بیماران با تشخیص‌های دیگر کاهش دهد یا اینکه سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم ممکن است خطر خودکشی در اسکیزوفرنی را در مقایسه با یکدیگر یا با داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول کاهش دهد، مورد نیاز است.

5. داروهای ضد اضطراب

از آنجایی که اضطراب یک عامل خطر مهم و قابل تغییر برای خودکشی است، استفاده از عوامل ضد اضطراب ممکن است پتانسیل کاهش این خطر را داشته باشد. به طور خاص، قبل از برطرف شدن افسردگی زمینه‌ای، خطر خودکشی حاد ممکن است با اضطراب شدید روانی، حملات پانیک، بی‌قراری و بی‌خوابی شدید افزایش یابد. اگرچه ممکن است این علائم با درمان کوتاه مدت با بنزودیازپین (به مدت 1 تا 4 هفته) کاهش یابد. تحقیقات در مورد خطر خودکشی با درمان ضد اضطراب کاملاً محدود است. با این حال، تجزیه و تحلیل اخیر داده‌های به‌دست‌آمده در کارآزمایی‌های کنترل‌شده درمان‌های اختلالات اضطرابی، تفاوت قابل توجهی در میزان رفتار خودکشی بین افرادی که تحت درمان با عوامل فعال قرار گرفتند و افرادی که دارونما دریافت کردند، نشان نداد.

برای به حداقل رساندن اضطراب/آزیتاسیون شدید عودکننده، بنزودیازپین‌های طولانی‌اثر ممکن است به داروهای کوتاه‌اثر ترجیح داده شوند. در عین حال، بنزودیازپین‌های طولانی‌اثر ممکن است بیشتر باعث آرام‌بخشی در طول روز شوند. روانپزشکان همچنین باید در نظر داشته باشند که بنزودیازپین‌ها گاهی اوقات رفتارهای پرخطرناک و خطرناک را مهار می‌کنند و تکانشگری را به ویژه در بیماران مبتلا به اختلال شخصیت مرزی افزایش می‌دهند. برای بیمارانی که به صورت مزمن با بنزودیازپین‌ها درمان می‌شوند، قطع بنزودیازپین ممکن است با افزایش خطر خودکشی همراه باشد. به عنوان جایگزینی برای بنزودیازپین‌ها، داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم یا داروهای ضد تشنج مانند دیوالپروکس یا گاباپنتین ممکن است مفید باشند، اگرچه هیچ اطلاعات تحقیقاتی خاصی در مورد پتانسیل آنها برای محدود کردن اضطراب در دسترس نیست. بی‌خوابی مداوم و شدید نیز یک عامل خطر قابل تغییر برای خودکشی است و می‌توان با استفاده از بنزودیازپین‌ها یا داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم سداتیو آن را برطرف کرد. انتخاب یک داروی ضد افسردگی سداتیو نیز می‌تواند برای بیماران افسرده با بی‌خوابی برجسته در نظر گرفته شود.

6. داروهای تحت مطالعه

بوپرنورفین، که برای اختلال مصرف ایبوپروئیدها استفاده می‌شود و به طور بالقوه اعتیادآور است، یک درمان تجربی دیگر برای افکار شدید خودکشی است. یک کارآزمایی تصادفی شده چهار هفته‌ای، بوپرنورفین با دوز کم (میانگین دوز 0/4 میلی‌گرم در روز) را با دارونما در بیماران (62 نفر) با افکار شدید خودکشی مقایسه کرد. بیماران دارای تشخیص‌های مختلفی مانند اختلال شخصیت مرزی، افسردگی و/یا Adjustment disorder بودند و با انواع داروها (مانند داروهای ضد افسردگی و/یا بنزودیازپین‌ها) درمان شدند.

بهبود افکار خودکشی با بوپرنورفین بیشتر بود و مستقل از درمان با داروهای ضد افسردگی بود. همچنین عوارض جانبی بوپرنورفین، از جمله خستگی، حالت تهوع، خشکی دهان و یبوست بیشتر از دارونما بود.

نویسندگان:

دکتر فاطمه خلیلی پزشک-معاونت آموزشی

دکتر علیه قدردان متخصص داروسازی بالینی-استادیار دانشگاه البرز

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision (DSMIV-TR). 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000.
2. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, et al. Depression: a side effect of 13-cis retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:278-279.
3. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, et al. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:1112-1114.
4. Hanson N, Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20:166-183.
5. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:515-519.
6. Azoulay L, Blais L, Koren G, et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(4):e1-e7.
7. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000;136:1231-1236.
8. SYSTEMATIC REVIEW OPEN Efficacy of psychotropic medications on suicide and self-injury: a meta-analysis of randomized controlled trials Xieying Huang^{1,4}, Lauren M. Harris^{1,4}✉, Kensie M. Funsch², Kathryn R. Fox³ and Jessica D. Ribeiro¹ © The Author(s) 2022