

# راهنمای جامع داروهای روان پزشکی

## و مواد مؤثر بر روان

راهنمای جامع برای نحوه عمل، کاربردها

و عوارض جانبی داروهای روان پزشکی

ویرایش ۱۴

تألیف

کلیر د. ادووکات، Ph.D

دانشگاه ایالت لوئیزیانا

جوزف. ای. کمتی، M.P ، Ph.D

باتون روج، لوئیزیانا

روبرت ام. جولین، Ph.D ، M.D

پورتلند، اورگان

ترجمه

دکتر مرضیه پهلوان

دکتر نازنین فرخی

دکتر بیتا نصراللهی

دکتر مونیکا ارفع

با ویراستاری و نظارت علمی

دکتر سید مجتبی جزایری



|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| درباره نویسندگان .....                                                       | ۱۱  |
| مقدمه .....                                                                  | ۱۳  |
| پیشگفتار .....                                                               | ۱۵  |
| <b>بخش ۱. مقدمه‌ای بر داروشناسی روانی</b> .....                              | ۱۷  |
| فصل ۱. فارماکوکینتیک: چگونه داروها توسط بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند ..... | ۱۹  |
| جذب دارو .....                                                               | ۲۱  |
| توزیع دارو .....                                                             | ۲۸  |
| خاتمه فعالیت دارو .....                                                      | ۳۴  |
| مدت زمان دفع و توزیع دارو: مفهوم نیمه‌عمر دارو .....                         | ۴۲  |
| نیمه عمر، تجمع و وضعیت ثبات دارو .....                                       | ۴۴  |
| کنترل اثرات درمانی دارو .....                                                | ۴۵  |
| تحمل و وابستگی دارویی .....                                                  | ۴۷  |
| فصل ۲. نورون، انتقال سیناپسی و نوروترانسمیترها .....                         | ۴۹  |
| سازمان کلی مغز .....                                                         | ۴۹  |
| مروری بر انتقال سیناپسی .....                                                | ۵۷  |
| انتقال‌دهنده‌های عصبی خاص .....                                              | ۶۱  |
| نوروپپتیدهای مونوآمینرژیک .....                                              | ۶۴  |
| فصل ۳. اثر داروها بر موجودات زنده (داروها چگونه عمل می‌کنند؟) .....          | ۷۵  |
| گیرنده‌ها برای عملکرد دارو .....                                             | ۷۵  |
| ارتباطات دوز- پاسخ .....                                                     | ۸۸  |
| تنوع در پاسخ‌های دارویی- فهرست درمانی .....                                  | ۹۳  |
| <b>بخش ۲. داروشناسی داروهای مورد سوءمصرف</b> .....                           | ۹۹  |
| پتانسیل درمانی داروهای مورد سوءمصرف .....                                    | ۹۹  |
| فصل ۴. همه‌گیرشناسی و عصب زیست‌شناسی اعتیاد .....                            | ۱۰۱ |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| گسترده‌ی مشکل دارو.....                              | ۱۰۱ |
| بیماری‌شناسی و سبب‌شناسی روانی در سوء‌مصرف مواد..... | ۱۰۴ |
| نوروبیولوژی اعتیاد.....                              | ۱۰۵ |
| دارو درمانی اختلالات مصرف مواد.....                  | ۱۱۴ |
| راهنمایی‌های جدید.....                               | ۱۲۰ |
| فصل ۵. اتیل الکل و مواد استنشاقی مورد سوء‌مصرف.....  | ۱۲۳ |
| اتیل الکل.....                                       | ۱۲۳ |
| سوء مصرف مواد استنشاقی.....                          | ۱۴۹ |

## پیوست فصل ۵. مشروب چیست؟ چقدر الکل در مشروب شما وجود دارد؟..... ۱۵۴

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| فصل ۶. کافئین و نیکوتین.....                                  | ۱۵۶ |
| نیکوتین.....                                                  | ۱۶۵ |
| فصل ۷. کوکائین، آمفتامین‌ها، و دیگر محرک‌های روان.....        | ۱۸۵ |
| کوکائین.....                                                  | ۱۸۵ |
| آمفتامین‌ها.....                                              | ۱۹۲ |
| محرک‌های رفتاری غیرآمفتامینی.....                             | ۲۰۰ |
| فصل ۸. داروهای روان‌گردان.....                                | ۲۱۳ |
| اسکوپولامین: نمونه اولیه آنتی‌کولینرژیک روان‌گردان (ACh)..... | ۲۱۴ |
| روان‌گردان‌های کاتکولامینرژیک.....                            | ۲۱۶ |
| روان‌گردان‌های سروتونرژیک.....                                | ۲۲۲ |
| گیرنده‌های آنتاگونیست گلوتامینرژیک NMDA.....                  | ۲۳۲ |
| سالوینورین A.....                                             | ۲۳۷ |
| فصل ۹. شاهدانه: نگاهی تازه به گیاهی کهن.....                  | ۲۳۹ |
| اپیدمیولوژی (همه‌گیرشناسی).....                               | ۲۳۹ |
| تاریخچه.....                                                  | ۲۴۰ |
| شاهدانه چیست؟.....                                            | ۲۴۲ |
| مکانیزم اثر شاهدانه بر بدن، گیرنده‌های کانابینوئید.....       | ۲۴۳ |
| آندوکانابینوئیدها.....                                        | ۲۴۵ |
| فارماکوکینتیک.....                                            | ۲۴۷ |
| اثرات دارویی شاهدانه.....                                     | ۲۵۰ |
| آگونیست‌های کانابینوئیدهای صنعتی مورد سوء مصرف.....           | ۲۵۹ |
| تحمل، بازگیری، اعتیاد و وابستگی به شاهدانه.....               | ۲۶۲ |
| مسائل مربوط به درمان.....                                     | ۲۶۴ |

|                                              |     |
|----------------------------------------------|-----|
| فصل ۱۰. ضددردهای افیونی.....                 | ۲۶۷ |
| اصطلاحات مواد افیونی.....                    | ۲۶۹ |
| تاریخچه.....                                 | ۲۷۱ |
| علامت‌دهی درد.....                           | ۲۷۳ |
| گیرنده‌های مخدر (افیون).....                 | ۲۷۵ |
| اثرات فارماکولوژی مهم مخدرها (افیون‌ها)..... | ۲۷۷ |
| تحمل و وابستگی.....                          | ۲۸۲ |
| آگونیست‌های مخدر کامل.....                   | ۲۸۳ |
| آگونیست‌های نسبی.....                        | ۲۹۱ |
| مخدرهای ترکیبی آگونیست-آنتاگونیست.....       | ۲۹۵ |
| آنتاگونیست‌های مخدر خالص.....                | ۲۹۶ |
| ترکیبات جدید بر پایه مخدر در حال توسعه.....  | ۲۹۸ |
| آینده دارودرمانی وابستگی افیونی (مخدر).....  | ۲۹۹ |

### بخش ۳. داروهای روان‌درمانی..... ۳۰۵

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| فصل ۱۱. داروهای ضدروان‌پریشی.....                             | ۳۰۷ |
| اسکیزوفرنی.....                                               | ۳۰۷ |
| تاریخچه و طبقه‌بندی داروهای ضدروان‌پریشی (آنتی‌سایکوتیک)..... | ۳۱۱ |
| داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول.....                            | ۳۱۳ |
| آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم.....                                | ۳۲۰ |
| عوارض جانبی دائمی آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم.....              | ۳۲۳ |
| مطالعات CATIE و CUtLASS.....                                  | ۳۳۰ |
| در مسیر.....                                                  | ۳۳۱ |
| تغییرات کوچک داروهای موجود.....                               | ۳۳۴ |
| توصیه‌هایی برای درمان اسکیزوفرنی.....                         | ۳۳۵ |
| کاربردهای دیگر داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم.....             | ۳۳۵ |
| فصل ۱۲. داروهای ضدافسردگی.....                                | ۳۴۳ |
| افسردگی.....                                                  | ۳۴۴ |
| ضدافسردگی‌های نسل اول.....                                    | ۳۵۰ |
| ضدافسردگی‌های هتروسیکلیک.....                                 | ۳۵۵ |
| مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین.....                    | ۳۵۸ |
| مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین + سروتونین.....             | ۳۶۶ |
| آنتاگونیست‌های سروتونین-۲/ مهارکننده‌های بازجذب (SARIs).....  | ۳۶۸ |
| ضدافسردگی‌های سروتونرژیک اختصاصی و نورآدرنرژیک (NaSSA).....   | ۳۶۸ |
| مطالعه STAR*D.....                                            | ۳۷۰ |

|          |                                                                               |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ۳۷۲..... | روش‌های اضافی، جایگزینی و آینده برای درمان.....                               |
| ۳۷۷..... | کتامین و دیگر آنتاگونیست‌های گلوتامینرژیک.....                                |
| ۳۷۸..... | داروهای آزمایشی.....                                                          |
| ۳۷۸..... | در مسیر آینده.....                                                            |
| ۳۸۲..... | فصل ۱۳. داروهای ضد اضطراب، آرام‌بخش و خواب‌آور، داروهای بیهوشی و ضد تشنج..... |
| ۳۸۲..... | نشانه‌های بالینی.....                                                         |
| ۳۸۳..... | پیشینه تاریخی.....                                                            |
| ۳۸۴..... | موقعیت‌ها و مکانیسم‌های عمل.....                                              |
| ۳۸۶..... | اختلال عملکرد مغزی ناشی از مصرف آرام‌بخش.....                                 |
| ۳۸۷..... | باربیتورات‌ها.....                                                            |
| ۳۸۹..... | داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور غیر باربیتورات.....                               |
| ۳۹۱..... | بنزودیازپین‌ها.....                                                           |
| ۳۹۸..... | فلومازنیل: یک آگونیست گیرنده بنزودیازپین.....                                 |
| ۳۹۸..... | رویکردهای جدید جهت درمان اضطراب.....                                          |
| ۳۹۹..... | داروهای مورد استفاده جهت درمان بی‌خوابی.....                                  |
| ۴۰۹..... | داروهای بیهوشی عمومی.....                                                     |
| ۴۰۹..... | داروهای ضد صرع.....                                                           |
| ۴۱۶..... | فصل ۱۴. داروهای مورد استفاده در درمان اختلال دوقطبی.....                      |
| ۴۱۵..... | اختلال دوقطبی.....                                                            |
| ۴۱۶..... | مسئله‌ی تشخیص و درمان.....                                                    |
| ۴۲۲..... | مطالعه‌ی STEP-BD.....                                                         |
| ۴۲۴..... | تثبیت‌کننده‌های خلق.....                                                      |
| ۴۲۹..... | تثبیت‌کننده‌های خلق: داروهای ضد صرع.....                                      |
| ۴۳۵..... | داروهای ضد جنون آتپیک برای اختلال دوقطبی.....                                 |
| ۴۳۹..... | در مسیر.....                                                                  |
| ۴۳۹..... | درمان‌های روان‌شناختی و روانی - اجتماعی.....                                  |
| ۴۴۱..... | <b>بخش ۴. جمعیت‌های خاص و یکپارچگی.....</b>                                   |
| ۴۴۳..... | فصل ۱۵. داروشناسی کودکان و نوجوان.....                                        |
| ۴۴۳..... | بارداری و داروهای روانپزشکی.....                                              |
| ۴۵۰..... | داروهای مورد سوء مصرف در کودکی و نوجوانی.....                                 |
| ۴۵۷..... | ضد افسردگی‌ها در کودکی و نوجوانی.....                                         |
| ۴۵۹..... | آنتی‌سایکوتیک‌ها در کودکان و نوجوانان.....                                    |
| ۴۶۱..... | ضد اضطراب‌ها در کودکان و نوجوانان.....                                        |

|          |                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------|
| ۴۶۲..... | داروهایی برای درمان اختلال دو قطبی.....               |
| ۴۶۴..... | داروهایی برای درمان اختلالات طیف اوتیسم.....          |
| ۴۶۴..... | داروهای درمان اختلالات رفتاری و پرخاشگری.....         |
| ۴۶۵..... | ضددردها در کودکان و نوجوانان.....                     |
| ۴۶۶..... | اختلال بیش فعالی / کمبود توجه.....                    |
| ۴۷۶..... | فصل ۱۶. داروشناسی روانی سالمندان.....                 |
| ۴۷۶..... | مصرف نامناسب دارو در سالمندان.....                    |
| ۴۷۷..... | کنترل رفتارهای پرخاشگرانه و بی‌قراری در سالمندان..... |
| ۴۸۱..... | درمان ناکافی سالمندان: با تمرکز بر افسردگی.....       |
| ۴۸۳..... | بیماری پارکینسون.....                                 |
| ۴۹۰..... | بیماری آلزایمر.....                                   |
| ۵۰۳..... | فصل ۱۷. زمان‌های چالش‌برانگیز برای سلامت روان.....    |
| ۵۰۳..... | همه‌گیر شناسی بیماری‌های روانی.....                   |
| ۵۱۳..... | پیوست A. ارجاع سریع به داروهای مؤثر بر روان.....      |
| ۵۲۱..... | پیوست B. مقدمه‌ای بر اپی ژنتیک.....                   |
| ۵۲۱..... | ساختار ژنوم.....                                      |
| ۵۲۳..... | عملکرد اپی ژنتیک.....                                 |
| ۵۲۳..... | اثرات اپی ژنتیکی.....                                 |
| ۵۲۴..... | CRISPR-Cas9.....                                      |
| ۵۲۷..... | واژه‌نامه.....                                        |
| ۵۴۱..... | نمایه.....                                            |

## درباره نویسندگان

قضایی، برای ارزیابی‌های شغلی خدمت می‌کند و نیز به عنوان معاون کمکی در دانشکده در سازمان روان‌شناسی دانشگاه ایالت لوئیزیانا حضور دارد. دکتر کماتی یک روان‌شناس پزشکی است که مجوز تجویز داروهای روان‌درمانی در ایالت لوئیزیانا را کسب کرده است.

**روبرت ام. جولین، M.D. مدرک M.S و Ph.D** خود در داروشناسی را از دانشگاه واشنگتن دریافت کرد و مدرک پزشکی خود را از دانشگاه کالیفرنیا در ایروین کسب کرد. مقالات تحقیقی بسیار او روی داروشناسی داروهای خواب‌آور و ضد تشنج روان‌پزشکی متمرکز است. دکتر جولین که در گذشته دانشیار داروشناسی و بیهوشی در دانشگاه علوم سلامت اورگان بود، به عنوان متخصص بیهوشی در بیمارستان خیابان وینست و مرکز پزشکی در پورتلند، اورگان بازنشسته شد. دکتر جولین ۳۰ سال به تنهایی کار طاقت‌فرسای بازبینی هر ویرایش را انجام داده و با این کار تاکنون یک خلاصه‌ی مختصر و مفید جامع و واضح از بروزترین پیشرفت‌ها در داروشناسی روان را حفظ کرده است. او همچنین یک مشاور فعال و سخنران در زمینه‌ی داروشناسی و بیهوشی می‌باشد.

**کلیر ادووکات Ph.D** خود را در رشته‌ی روان‌شناسی فیزیولوژیک از دانشگاه روتگرز کسب کرد، که به دنبال آن فلوشیپ پست دکتراي NIH در کالج پزشکان و جراحان دانشگاه کلمبیا در شهر نیویورک را کامل کرد. او سپس در دانشکده‌ی فارماکولوژی در دانشگاه مرکز علوم سلامت ایلینویز در شیکاگو خدمت کرد. در سال ۱۹۸۹، او به دپارتمان روان‌شناسی در دانشگاه ایالت لوئیزیانا پیوست، و در سال ۲۰۱۲ به عنوان یک پروفیسور بازنشسته شد. حوزه‌ی تجارب او در نورویولوژی داروهای روان‌پزشکی، شامل مواد مورد سوءمصرف و نیز داروهایی که برای درمان اختلالات روانی هستند می‌باشد.

**جوزف. ای کماتی مدرک M.S** خود را در روان‌شناسی تجربی از دانشگاه ویلانووا، Ph.D خود را در روان‌شناسی با گرایش نوروسایکولوژی بالینی از دانشگاه روزالیند فرانکلین پزشکی و علوم در ایلینویز و مدرک فوق دکتراي خود در داروشناسی روان را از دانشگاه الینت در کالیفرنیا دریافت کرد. او از جایگاه خود به عنوان روان‌شناس ارشد، مدیر HIPAA خصوصی، و رهبر تقسیم مدیریت کیفیت دفتر سلامت رفتاری ایالت لوئیزیانا، اداره‌ی سلامت لوئیزیانا در باتون روج بازنشسته شد. او در حال حاضر به عنوان مشاور این سازمان در امور

## مقدمه

اعصاب و داخلی و نیز دستیاران رشته‌های مختلف، و همچنین روان‌شناسان و دانشجویان رشته‌های مختلف پزشکی و روان‌شناسی و پرستاری از مطالب آن بهره مند شوند.

**دکتر سید مجتبی جزایری**  
**روان‌پزشک**

این سومین بار است که توفیق ترجمه و نشر مطالب تجدیدنظر شده کتاب حاضر را برای علاقمندان به دست آوردیم. اولین بار چاپ ۲۰۰۸، دومین بار چاپ ۲۰۱۳، و این آخرین تجدیدنظر کتاب مربوط به سال ۲۰۱۹ می‌باشد؛ که مطالب آن بسیار متفاوت و جدیدتر ارائه شده است. بخصوص بعضی از بخش‌های آن که حاوی تحقیقات مهم و ارزشمندی است که می‌تواند آخرین پیشرفت‌های دانش داروشناسی روان‌پزشکی را ارائه کند. امیدوارم همکاران روان‌پزشک، متخصصین مغز و

## پیشگفتار

محصولات خود برای طیف وسیع‌تری از بیماری‌های سلامت رفتاری می‌باشد.

دوم، میزان توسعه‌ی دارویی برای درمان اختلالات با سرعت کمتری در حال پیشرفت است. اگرچه چندین داروی جدید از زمان آخرین ویرایش این کتاب وارد بازار شده‌اند، اما بیشتر این داروها، داروهای «من هم» نامیده می‌شوند که مشابه داروهایی هستند که از قبل در بازار وجود داشته است. علاوه بر این، داروهای جدید، که «نسل دوم» یا حتی «نسل سوم» نامیده می‌شوند پیامدهای بهتری در مقایسه با داروهای «نسل اول» که از اواسط تا اواخر دهه‌ی ۱۹۵۰ وارد بازار شدند، نداشتند. تفاوت‌ها میان این داروها بیشتر به عوارض جانبی متفاوت آن‌ها بر می‌گردد. درک این موضوع موجب احیای علاقه به داروهای اصلی و نیز به مقایسه‌ی اثربخشی درمانی نه تنها بین داروهای روان‌پزشکی بلکه بین درمان‌های دارویی و غیر دارویی شد. به همین ترتیب بحث داروهای آنتی‌سایکوتیک (فصل ۱۱) به‌طور کامل بازبینی و بروزرسانی شد تا منعکس‌کننده‌ی مفاهیم کنونی مکانیسم‌های عمل داروهای روان‌پزشکی باشد.

سوم، یک اثر جزئی این نگرش بدبینانه، کاهش سرمایه‌گذاری کنونی دارویی روی تحقیقات و توسعه‌ی داروهای روان‌پزشکی است اما با دو استثناء. اول تحقیقات در حال انجام است که برای درمان‌های بیماری آلزایمر بوده و تاکنون ناموفق بوده است (فصل ۱۶). دوم حوزه‌ی تحقیقات کنونی داروهای روان‌پزشکی که شامل یک داروی قدیمی یعنی کتامین است. این داروی بیهوشی به تازگی کشف شده است که یک داروی ضدافسردگی سریع اثر و مؤثر است. به دلیل نگرانی‌ها در مورد ایمنی و مدت اثر کوتاه، کتامین هنوز به تنهایی نمی‌تواند برای کاربردهای بالینی معمول مورد استفاده قرار گیرد. با این وجود این یافته موجب ایجاد علاقه به تولید داروهایی شده است که همین اثربخشی را بدون ریسک‌های کنونی داشته باشند (فصل ۱۲).

چهاردهمین ویرایش اصول عمل دارویی جولین نشان‌دهنده‌ی ۴۰ سال انتشار پیوسته‌ی این کتاب درسی کلاسیک است که هدفش ثبت کشف‌ها و پیشرفت‌های کنونی در روان‌درمانی دارویی بیماری‌های روان و سوءمصرف مواد می‌باشد.

کشف‌های تاریخی در مورد این که مواد شیمیایی می‌توانند به افرادی که از سایکوز، افسردگی، اضطراب، مانیا و دیگر شرایط عصبی و روانی رنج می‌برند منجر به توسعه‌ی داروهایی شد که به صورت عمده‌ی درمان این بیماری‌های مخرب را بهبود بخشید. به همین صورت، در طول این زمان، یک انفجار همزمان در دانش ما در مورد پیش ماده‌های عصبی، گیرنده‌ها و آنزیم‌هایی که توسط این داروها تحت تأثیر قرار می‌گیرند اتفاق افتاد (در فصل ۳۱ مورد بحث قرار گرفته است) و پیشرفتی حاصل شد که بتواند در ترکیب با رفتار درمانی مناسب بیشترین تأثیر را داشته باشند. متأسفانه پیشرفت در دانش پایه‌ای داروشناسی روان هنوز موجب پیشرفت‌های بالینی نشده است.

همانند هر کدام از ویرایش‌های قبلی، در ویرایش چهاردهم کوشیدیم اطلاعات را به روشی شفاف، و زمان‌بندی شده ارائه کنیم به طوری که قواعد کلی هر کدام از داروهای روان را توضیح داده و نیز اطلاعات خاصی در مورد مواد خاص ارائه کنیم. هر فصل شامل مروری از مدل‌های رایج اختلالات، زمینه و مکانیسم عمل داروها، و منطق دارو درمانی است. فصل‌هایی که در مورد سوءمصرف داروهاست زمینه‌ی تاریخی و تازه‌های اپیدمیولوژیک، بحث در مورد داروهای کلاسیک و تجویز جدیدترین داروهای مورد توجه و نیز تازه‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه‌ی دارو درمانی این اختلالات را ارائه می‌کند.

همانند ویرایش‌های قبلی، هر فصل از ویرایش چهاردهم بازبینی شده است تا منعکس‌کننده‌ی تازه‌ترین پیشرفت‌ها در آن زمینه باشد. یک مرور وسیع از این تغییرات از زمان آخرین ویرایش نشان‌دهنده‌ی این مسائل است.

اول، توسعه‌ی پیوسته‌ی اندیکاسیون‌های بالینی برای دسته‌های دارویی عمده. این تغییرات پیوسته نشان‌دهنده‌ی تلاش‌ها در بخش شرکت‌های دارویی برای توسعه‌ی استفاده از

چهارم، اگرچه تولید دارو ممکن است، دچار رکود شده باشد، اما همچنان علاقه به پایه‌ی ژنتیکی بیماری‌ها، تأثیرات دارو و تداخلات آن‌ها وجود دارد. دانش روزافزون در مورد چگونگی تداخلات محیطی با ماده‌ی ژنتیکی تأثیر قابل توجهی روی تمام ابعاد پزشکی و در حوزه‌ی ما به خصوص روی تئوری‌ها در مورد اعتیاد و نقش استعداد ژنتیکی در علت سوءمصرف مواد داشته است. علاوه بر این ما بخشی که در مورد اپی‌ژنتیک است را با خلاصه‌ای در مورد ابزار ویرایش ژن CRISPR-Cas توسعه داده‌ایم.

پنجم یک هم‌پوشانی در حال افزایش بین تأثیرات درمانی و اعتیادی داروها وجود دارد. بسیاری از داروهای درمانی مثل محرک‌ها (فصل‌های ۶ و ۷) و به خصوص افیون‌ها (فصل ۱۰) در سوءمصرف‌های بیش از حد کنونی و مرگ بر اثر مصرف بیش از اندازه نقش دارند. تلاش‌های فوق‌العاده‌ای انجام شده است تا محصولاتی تولید شود که نسبت به سوءمصرف و انحراف مقاوم باشند. در همین زمان تحقیقات روی موادی که از ابتدا به عنوان داروی مورد سوءمصرف می‌شدند مثل تومهرها (فصل ۸) و حشیش (فصل ۹) نشان‌دهنده‌ی امکان‌های درمانی جدید است. مانند همیشه، خوش‌بین هستیم که تحقیقات علمی منجر به دیدگاه‌های جدیدی در مورد علت بیماری‌های روانی و اعتیاد خواهد شد و این که در آینده درمان‌های مؤثرتری برای این اختلالات مخرب فراهم شود.

غیرواقع‌بینانه است که انتظار داشته باشیم پزشکان در این زمینه با دقت مطالعه و بررسی کنند. پزشکان به منابع اطلاعاتی که می‌تواند به صورت فشرده یا مقالات مروری که خلاصه‌ای آگاهانه و همه‌جانبه از موضوعات مهم باشد، اکتفا می‌کنند. چنین منابعی شامل انتشاراتی مثل *گزارش روان‌پزشکی کارلات* است که هیچ گونه تبلیغات یا پول شرکت‌های دارویی را قبول نمی‌کند. مطالعاتی که توسط سازمان‌های دولتی مثل مؤسسه‌ی ملی سلامت روان (NIMH)، مرور اطلاعات توسط سازمان تحقیقات مراقبت سلامت و کیفیت (AHRQ) و مقالات کتابخانه‌ی کوچران می‌باشند نیز به همین نحو است. هیچ کدام از نویسندگان این کتاب از نظر مالی با شرکت‌های دارویی مرتبط نیستند و ما تلاش می‌کنیم تا مطمئن شویم اطلاعاتی که ارائه می‌کنیم تا حد ممکن هدفمند و بدون غرض‌ورزی باشد.

در نهایت، می‌دانیم که همراه شدن با مقالات پزشکی کاری استرس‌زاست. حتی معتمدترین نویسندگان کتاب‌های درسی داروهای روان‌پزشکی اغلب از بعضی پیشرفت‌های مهم غافل می‌شوند. همچنین دریافتیم که به منظور مختصر و مفید

بودن تا حد ممکن و در عین حال فراگیر بودن، به اطلاعات بالینی توجه بیشتری نسبت به اطلاعات پیش بالینی شده است. ما این تصمیم را گرفتیم چرا که پیش‌بینی این که آیا پیامدهای پیش بالینی کشف‌های مهم بالینی ایجاد می‌کنند یا نه دشوار است. ما این ریسک را که با انجام این کار ممکن است بعضی پیشرفت‌های مهم پس از آن را از دست بدهیم، پذیرفته‌ایم.

ما به همکاران خود مدیونیم، کسانی که هر ویرایش را مرور، و انتقادات و پیشنهادهای ارزشمندی برای بهبود ارائه کرده‌اند. از اطلاعات آن‌ها بسیار قدردانی می‌شود و ما تلاش کردیم توصیه‌های آنان را تا حد ممکن اعمال کنیم. در حالی که هر تلاشی برای منطبق کردن بسیاری از پیشنهادات آنان کردیم، می‌دانیم و متأسفیم که ممکن است در بعضی جاها کوتاهی کرده باشیم.

### تقدیم‌نامه

رابرت. ام جولین، MD، Ph.D، به تنهایی مسئول تحقیق و به به‌روز رسانی این کتاب معروف برای ۳۰ سال بوده است، که با ویرایش اول در سال ۱۹۷۵ آغاز شد. دستاورد منحصر به فرد دکتر جولین این بود که کتابی بنویسد که برای دهه‌ها مقادیر بسیاری از اطلاعات قابل دسترس را برای همه‌ی کسانی که به درک این حوزه‌ی مهم علاقه دارند، فراهم کند. این که این کتاب برای سال‌ها مورد توجه بوده و شهرت خود را به عنوان یک منبع مرتبط، دقیق و تا حد قابل توجهی به روز حفظ کرده است، گواهی بر مهارت و فداکاری او می‌باشد. از ویرایش یازدهم در سال ۲۰۰۸، افتخار این را داشتیم که توسط باب برای پیوستن به او در انجام این کار برجسته انتخاب شویم. تنها با نقش داشتن به عنوان نویسنده در طول سه ویرایش اخیر و ویرایش کنونی، کاملاً متوجه شدیم که باب به تنهایی چه دستاورد عظیمی داشته است که انجام آن برای یک نفر واقعاً فوق‌العاده بوده است. و ویرایش بسیار زیاد، درستی و سخاوت، باب شخص فوق‌العاده‌ای است که کار کردن با او لذت‌بخش بوده و ما از این که دوست و همکار او باشیم قدردان هستیم. در نتیجه، افتخار بزرگی است که ویرایش چهاردهم را به مناسبت تولد هفتاد و پنج سالگی‌اش به دکتر رابرت جولین تقدیم کنیم. **تولد مبارک باب!**

**کلیر ادووکات، Ph.D**

**جوزف، ای، کماتی Ph.D، M.P**

## مقدمه‌ای بر داروشناسی روانی

### پایه‌های زیستی عملکرد دارو

داروشناسی، علمی است که در مورد چگونگی تأثیرگذاری داروها بر بدن بحث می‌کند. داروشناسی روانی زیرمجموعه‌ای از داروشناسی است که در مورد اثربخشی داروها به ویژه بر مغز و رفتار به مطالعه می‌پردازد. برای فهم عملکردها، کاربردهای رفتاری و درمانی و سوءمصرف بالقوه داروهای مؤثر بر روان، باید از چگونگی پاسخ‌های بدن به مصرف یک دارو آگاه باشیم. چنین آگاهی در برگزیده اطلاعاتی در خصوص ساختار مغز، اصول ابتدایی جذب، توزیع، سوخت و ساز و دفع دارو (که در مجموع فارماکوکینتیک خوانده می‌شود) و همچنین فعل و انفعال دارو با «گیرنده» خود یا ساختاری است که اثرش را بر آن می‌گذارد (حوزه‌ای از مطالعات که فارماکودینامیک نامیده می‌شود).

این کتاب به صورت اختصاصی مرتبط با داروهایی است که بر مغز و رفتار اثر می‌گذارند. بنابراین، مقدمه‌ای بر داروشناسی روانی است که نه تنها داروهای مفید برای درمان اختلالات روانی را ارائه می‌کند بلکه داروهای مناسب برای اهداف اضطرابی یا مورد سوء مصرف را نیز معرفی می‌کند. این کتاب با سه فصل که مختص عملکرد بنیادی داروها است شروع می‌شود.

فصل ۱، حوزه فارماکوکینتیک یعنی حرکت مولکول‌های دارو در بدن را مورد بررسی قرار می‌دهد. این فصل به سؤالاتی از این قبیل می‌پردازد که: دارو به چه شیوه‌هایی وارد بدن می‌شود و این چگونه با عملکرد آن مرتبط می‌شود؟ هنگامی که دارو وارد بدن می‌شود چگونه عمل می‌کند؟ هنگامی که دارو شروع به عمل می‌کند، چگونه این عمل پایان می‌یابد؟ و در نهایت اینکه دارو به چه صورت دفع شده و اثر آن در بدن از بین می‌رود؟

برای خوانندگانی که از علوم اعصاب آگاهی ندارند، فصل ۲، ساختار و عملکرد سیستم عصبی و نورون را که از طریق آنها داروهای روانی عمل می‌کنند، معرفی می‌کند. در اینجا نقطه ارتباط بین دو نورون با یکدیگر که سیناپس نام دارد و همچنین مواد شیمیایی که از طریق آنها نورون‌ها با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند و انتقال‌دهنده‌های عصبی نام دارند، مورد توجه قرار می‌گیرند. با مطالعه فرآیند انتقال سیناپسی می‌خواهیم شیوه‌های گوناگون عملکرد داروهای مؤثر بر روان را درک کنیم. انتقال سیناپسی یک پدیده ایستا نیست، بلکه نورون‌ها توانایی تغییر شکل دادن مداوم خودشان را دارند که به آن انعطاف‌پذیری سیناپسی<sup>۱</sup> می‌گویند. این فرآیند در یادگیری و حافظه و همچنین اختلالات اضطرابی و افسردگی دخالت دارد. در عملکرد مغز یک فرد سالم فرآیند انعطاف‌پذیری سیناپسی دائماً انجام می‌شود یعنی سیناپس‌ها در پاسخ به محیط به‌طور مداوم در حال عوض کردن وضعیت خودشان هستند. نورون‌های سالم به طور مداوم ارتباطات سیناپسی جدیدی را ایجاد می‌کنند که این ارتباط‌ها، ساختار بسیار زیبایی را که در تعامل با میلیون‌ها نورون دیگر است، به وجود می‌آورند.

فصل ۳ به حوزه فارماکودینامیک می‌پردازد. این فصل تعامل بین دارو و گیرنده‌هایی که دارو به آن‌ها متصل شده و از این طریق اثر می‌گذارد را مورد بررسی قرار می‌دهد. گیرنده‌ها در این فصل به دو صورت ساختاری و عملکردی توضیح داده شده‌اند. در نهایت روش‌هایی که زمینه‌ساز تأثیرات درمانی و عوارض جانبی داروها هستند، در این فصل به تصویر کشیده شده است. این سه فصل اصول پایه‌ای را برای فهم اطلاعات اختصاصی‌تر در فصول بعدی فراهم می‌سازد.

## فارماکوکینتیک: چگونه داروها توسط بدن مورد استفاده قرار می گیرند

این چهار فرآیند در برخی مواقع به صورت *ADME* مخفف می شوند. این فرآیندها به نحوی هماهنگ، موجودیت زیستی داروها را که بیانگر میزان دستیابی داروهای توزیع شده به آماجشان می باشد، تعیین می نمایند.<sup>۵</sup>

هدف این فصل بررسی مراحل فارماکوکینتیک است. از آنجا که برخی از داروها لازم است به طور طولانی و در دوره های زمانی متعدد، مصرف شوند، این فصل همچنین حفظ حالت ثابت سطوح خونی در بدن در ارتباط با اثربخشی درمانی داروها و کنترل میزان فواید درمانی آن ها را مورد بررسی قرار می دهد. در نهایت مفاهیم "تحمل"<sup>۶</sup> دارو و "وابستگی"<sup>۷</sup> به دارو را نیز معرفی می کند.

دانش فارماکوکینتیک در ساده ترین شکل خود به عنوان دوره زمانی که طول می کشد تا دارو اثر خود را بر جای بگذارد، تعریف می شود. منظور زمانی است که اثرگذاری دارو شروع شده و تا اتمام اثربخشی آن طول می کشد. به طور معمول این دوره زمانی به مدت زمانی اطلاق می شود که لازم است دارو به بالاترین و پایین ترین میزان خودش در محل مورد نظر برسد. شکل ۱-۱ حرکت دارو در سرتاسر بدن و عملکرد آن را در محل مورد نظر نشان می دهد.

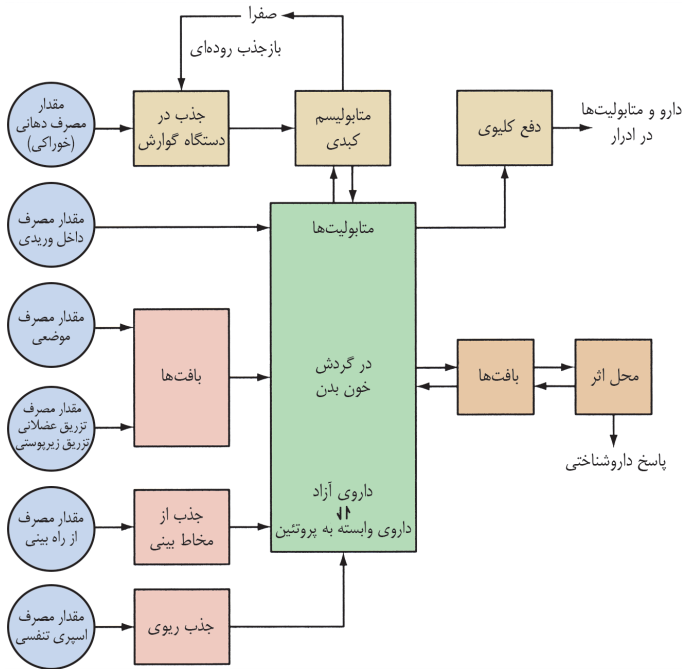
زمانی که سردرد داریم برای بهبود آن از آسپرین استفاده می کنیم و اطمینان داریم سردرد ما احتمالاً در حدود ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از مصرف آسپرین از بین می رود. همچنین مطمئنیم اگر سردردمان ۳ یا ۴ ساعت بعد دوباره عود کرد، برای برطرف کردن آن ممکن است از تعداد بیشتری قرص آسپرین استفاده کنیم. این داستان آشنا، در شاخه ای از داروشناسی که "فارماکوکینتیک" نام دارد، چهار مرحله اساسی را به تصویر می کشد. با استفاده از مثال آسپرین، چهار مرحله ای که ذکر شد به شرح زیر می باشند:

۱. جذب<sup>۱</sup> آسپرین به بدن پس از بلعیده شدن قرص.
۲. توزیع<sup>۲</sup> آسپرین در سرتاسر بدن. اگر مادری باردار و بیمار باشد و قرص آسپرین مصرف کند این مورد شامل جنین وی نیز می شود.
۳. سوخت و ساز<sup>۳</sup> (رفع مسمومیت یا بی اثری) داروی آسپرین که برای رفع درد مورد مصرف قرار گرفته است. بعد از مدتی که از مصرف دارو گذشت دیگر تأثیر اصلی را بر بدن اعمال نخواهد کرد.
۴. دفع<sup>۴</sup> متابولیت داروی مصرف شده که معمولاً از طریق ادرار صورت می گیرد.

۵. اصطلاح دیگری که گهگاه مورد استفاده قرار می گیرد، مرحله رها سازی است که مشتمل است بر زمانی که دارو وارد عمل می شود تا هنگامی که در مایعات بدن حل شده و آماده جذب می گردد.

6. tolerance  
7. dependence

1. absorption  
2. distribution  
3. metabolism  
4. elimination



شکل ۱-۱. الگوی وضعیت نهایی یک دارو در بدن.

### مفیدتری باشد.<sup>۱</sup>

۱. اغلب داروها در پزشکی به دو یا حتی سه نام شناخته می‌شوند. پیچیده‌ترین اسم برای یک دارو "نام ساختمانی" آن است، که به صورت دقیق، ساختار شیمیایی آن را در قالب کلمات مشخص می‌کند. در این کتاب، اسامی شیمیایی داروها مورد استفاده قرار نگرفته‌اند. نام دوم برای یک دارو "نام ژنریک" آن است، نامی است که آسان‌تر به یاد آورده می‌شود و توسط کاشف یا کارخانه آن نامگذاری شده است. پس از خاتمه حق امتیاز یک دارو (معمولاً ۱۷ سال بعد از تاریخی که حق امتیاز توسط کارخانه سازنده دارو ثبت شد) به صورت قانونی، هر سازنده‌ای می‌تواند از این نام ژنریک دارو برای خودش استفاده کند. نام سوم "نام تجاری" دارو است، نام منحصر به فردی که توسط دارنده حق امتیاز آن دارو به صورت اولیه روی آن دارو چاپ می‌شود. تنها همان سازنده می‌تواند دارو را تحت آن عنوان به فروش برساند حتی پس از اینکه حق امتیاز آن دارو با نام ژنریک آن به اتمام رسیده باشد. برای نمونه، بسیاری از کمپانی‌ها داروی آسپرین را به فروش می‌رسانند که آسپرین نام ژنریک داروی استیل سالیسیلیک اسید است. و این در حالی است که فقط کمپانی داروسازی بایر (که اولین کمپانی‌ای است که دارنده حق امتیاز استیل سالیسیلیک اسید است) می‌تواند آن را آسپرین بایر بنامد. در این کتاب وقتی یک دارو معرفی می‌شود ابتدا نام ژنریک آن داده می‌شود و نام ژنریک دارو با حروف بزرگ نوشته شده است. نام تجاری دارو دنباله نام ژنریک آن در پرانتز می‌آید که با حروف بزرگ نوشته شده است و معمولاً دوباره تکرار نشده است.

ریشه "کینتیک" در واژه "فارماکوکینتیک" بر حرکت و زمان دلالت دارد. دانستن حرکت و زمان، به دانش ما در مورد عملکرد یک دارو کمک می‌کند. به طور خلاصه این امر به ما کمک می‌کند تا بین دو دارویی که تقریباً مشابه هستند تمایز قایل شویم. به عنوان مثال تفاوت عمده بین دو بنزودیازپین (فصل ۱۳ را ببینید) لورازپام (آتیوان) و تریازولام (هالسیون) در فارماکوکینتیک آن‌ها است. هر دوی این داروها عملکرد مغز را مغز را کاهش می‌دهند و اثرات تسکینی و ضد اضطرابی دارند. با این حال، لورازپام حداقل ۲۴ ساعت در بدن می‌ماند، در حالی که این مدت برای تریازولام فقط در حدود ۶ الی ۸ ساعت است. اگر لورازپام برای درمان بی‌خوابی در طول شب تجویز شود، اثر تسکینی آن در روز بعد می‌تواند برای فرد مشکل‌ساز شود؛ به این دلیل که لورازپام در تمام طول روز بعد در بدن فرد باقی خواهد بود. اما در طولانی‌مدت برای اثربخشی طولانی‌تر در درمان اضطراب، لورازپام می‌تواند داروی تجویزی مناسب‌تر و

قرار گیرد که به لحاظ داروشناختی، محل اثر و استمرار اثر آن در یک دوره زمانی و میزان اثر آن را در برگیرد. داروها اغلب با یکی از شش روش زیر تجویز می‌شوند که می‌تواند به دو طبقه تقسیم شود:

۱. مسیر گوارشی مربوط به تجویزهایی مشتمل بر مجرای معده‌ای - روده ای:

(الف) از طریق دهان (بلعیده شدن توسط دهان)

(ب) از طریق مقعد (دارو به صورت شیاف در مقعد گذاشته می‌شود).

۲. مسیر پراگوارشی مربوط به تجویزهایی که مشتمل بر مجرای معده‌ای - روده‌ای نمی‌باشند:

(الف) تزریقی (به صورت مایع و از طریق تزریق با سوزن و سرنگ انجام می‌شود).

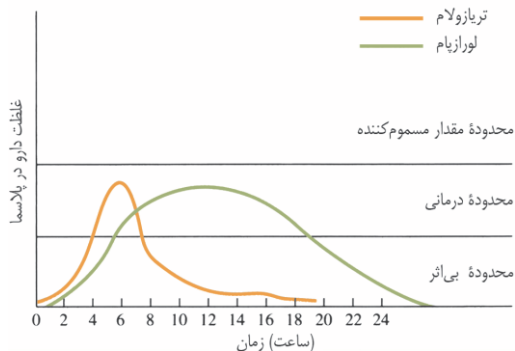
(ب) استنشاق (به صورت گاز توسط ریه ها، به شکل بخار یا به صورت اجسام ریزی که در دود یا ذرات گاز مخلوط در هوا هستند) استنشاق می‌شود.

(ج) جذب از طریق پوست (به طور معمول به شکل داروهایی که به پوست چسبانده می‌شوند).

(د) جذب توسط غشای مخاطی (از طریق انفیسه یا استنشاق کردن دارو که توسط مخاط بینی یا دهانی جذب می‌شود).

## تجویز خوراکی

برای اینکه داروی خوراکی اثر بیشتری داشته باشد باید قابلیت حل شدن و با ثبات بودن در شیر معده را داشته باشد (نه اینکه وقتی وارد معده می‌شود توسط اسیدهای معده از بین برود) تا وارد روده شده و به داخل جدار روده نفوذ پیدا کند و از آنجا وارد جریان خون شود. از آنجا که جریان خون به صورت مایع است، داروها اگر به صورت مایع تجویز یا مصرف شوند به لحاظ سرعت جذبشان اثربخشی بسیار بیشتر و سریع‌تری از حالت قرص یا کپسول خواهند داشت. زمانی که یک دارو به صورت جامد مصرف می‌شود هم به لحاظ سرعت حل شدن و هم از نظر ساختار شیمیایی می‌تواند محدودیت‌هایی برای جذب داشته باشد. غذای درون معده نیز می‌تواند سرعت جذب را افزایش و یا کاهش دهد. به صورت کرنات درآمدن می‌تواند سرعت جذب



**شکل ۱-۲.** سطح خونی تریازولام (یک بنزودیازپین کوتاه اثر) و لورازپام (یک بنزودیازپین طولانی اثر) بر اثر گذشت زمان و در پی مصرف خوراکی. سطوح خونی به صورت تقریبی در سه سطح بی‌اثر، درمانی و سمی نشان داده شده است.

تفاوت‌های کینتیک بین لورازپام و تریازولام در شکل ۱-۲ نمایش داده شده است، که این شکل سه دامنه را در پلاسمای خون نشان می‌دهد: دامنه بی‌اثر (که در این دامنه میزان دارو برای تولید اثر تسکینی یا ضد اضطرابی کافی نیست)؛ محدوده درمانی و محدوده سمی (این دامنه نشان‌دهنده مصرف بیش از حد دارو است). تریازولام در مدت زمان کوتاه‌تر و خیلی سریع‌تر وارد جریان گردش خون می‌شود. از طرف دیگر لورازپام در مدت زمان طولانی‌تری وارد گردش خون می‌شود ولی برای مدت طولانی‌تری در بدن باقی خواهد ماند. در اصل تفاوت‌های فارماکوکینتیک باعث ایجاد نتایجی از این قبیل می‌شود و دو داروی مشابه می‌توانند برای اهداف درمانی متفاوتی مورد استفاده قرار گیرند.

## جذب دارو

اصطلاح "جذب دارو" به مراحل و مکانیسمی اشاره دارد که در طی آن دارو از خارج وارد جریان خون می‌شود. برای هر دارو، علت تجویز، مقدار مصرف دارو و شکل مصرف آن که می‌تواند به صورت‌های (مایع، قرص، کپسول، تزریق، چسب پوستی، اسپری یا به صورت آدامس) باشد باید به گونه‌ای مورد انتخاب



چه میزان از آن جذب می‌شود، به تفاوت‌های ژنتیکی افراد (در مقدار و وضعیت آنزیم‌ها) و همچنین تفاوت‌های ساختمانی خود دارو بستگی دارد. در نهایت اسیدی که در معده ترشح می‌شود می‌تواند تأثیر داروی مصرفی را از بین ببرد. مثل داروهای بی‌هوشی موضعی و انسولین که قبل از جذب، بی‌اثر می‌شوند. برای اینکه این داروها بیشترین اثربخشی را داشته باشند، بهتر است به صورت تزریقی مورد استفاده قرار گیرند.

### تجویز مقعدی

اگرچه روش اولیه تجویز دارو به صورت خوراکی است ولی بعضی از داروها به صورت مقعدی تجویز می‌شوند (اغلب به شکل شیاف) و این در مواردی که بیمار حالت تهوع داشته باشد یا هشیار نباشد و یا قادر به بلعیدن به کار می‌رود. اگر چه جذبی که از این طریق صورت می‌گیرد اغلب نامنظم، غیرقابل پیش‌بینی و ناقص است و خیلی از داروهایی که بدین‌شکل مصرف می‌شوند می‌توانند موجب تحریک و مشکل برای غشای مقعد شوند.

### تجویز استنشاقی

روش استنشاقی جزء روش‌های معمولی است که برای سوء مصرف مواد یا مصرف تفنی به کار می‌رود. نمونه داروهایی که از این طریق مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل نیکوتین به صورت تنباکو در سیگار و تتراهیدروکانابینول<sup>۳</sup> (فصل ۹، THC) در ماریجوانا و همچنین هروئین تدخینی، کراک کوکائین، و آیس<sup>۴</sup> متامفتامین می‌باشد. شکل‌های متعدد دیگری از این داروها که به صورت استنشاقی سوءمصرف می‌شوند به صورت مفصل در فصول بعدی این کتاب مورد مطالعه قرار گرفته است. عمومیت مصرف داروها به صورت استنشاقی، برآمده از دو دیدگاه هستند که در ادامه می‌آید:

۱. بافت‌های ریه فضای بزرگی را به خود اختصاص داده‌اند که مقادیر زیادی خون در آن‌ها جریان دارد و اجازه جذب سریع داروها را از ریه به داخل خون (حتی در کمتر از چند ثانیه) می‌دهند.

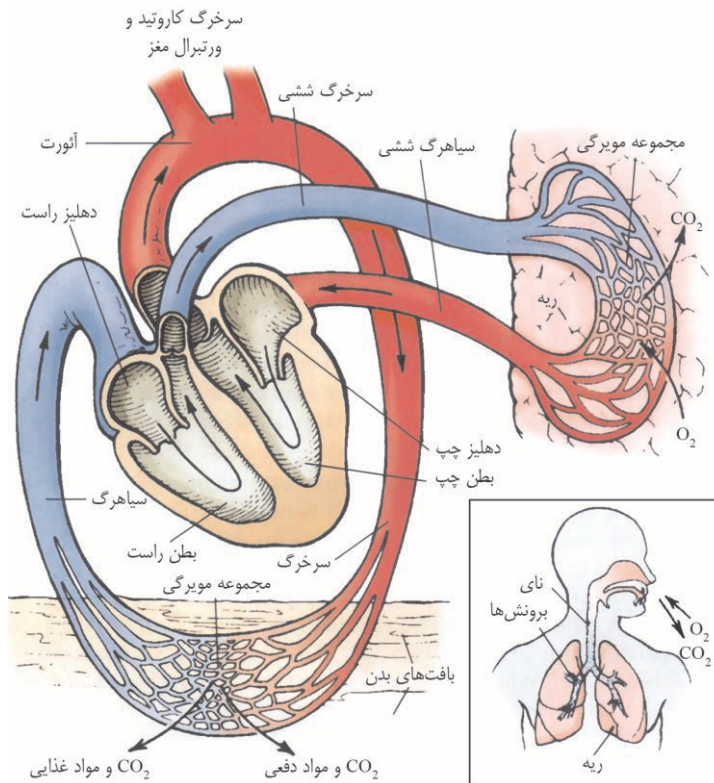
چنانکه در این فصل توضیح داده خواهد شد، مقدار قابل‌توجهی از سوخت و ساز دارو از طریق این فرآیند در کبد اتفاق می‌افتد که سوخت و ساز مقدماتی- پسینی<sup>۱</sup> نامیده می‌شود.

فقط موارد بسیار نادری است که خلاف مورد بالا را شاهد هستیم. یکی از این موارد نادر مربوط به داروی ضد افسردگی بوسپیرون (بوسپار، فصل ۱۳) است. این دارو کارآیی بالینی محدودی دارد، به این دلیل که در اصل توسط آنزیمی که در دیواره غشای شکمی وجود دارد به سرعت شکسته و متابولیزه می‌شود. این آنزیم که (CYP-3A4) نام دارد و در فصل‌های بعدی به مطالعه آن خواهیم پرداخت، سبب می‌شود که تأثیر جذب خوراکی بوسپیرون بیش از ۹۰ درصد کاهش یابد. با این حال، اگر بوسپیرون را با آب گریپ‌فروت مصرف کنند بدین علت که در میوه گریپ‌فروت ماده‌ای وجود دارد (فورانوکومارین)<sup>۲</sup> که از فعالیت آنزیم تجزیه‌کننده بوسپیرون جلوگیری می‌کند، باعث می‌شود که جذب دارو کامل‌تر انجام گیرد و فایده درمانی آن افزایش یابد (پاین و همکاران، ۲۰۰۶). به تازگی معلوم شده است که این تعامل، داروهای بسیار بیشتری را نسبت به آنچه در گذشته تصور می‌شد تحت تأثیر قرار می‌دهد. بایلی و همکاران (۲۰۱۲) چنین یافتند که بیش از ۸۵ دارو تحت تأثیر این واکنش با آب گریپ‌فروت قرار می‌گیرند و ۴۳ دارو به طور بالقوه دارای پیامدهای جدی هستند. این لیست علاوه بر داروهایی که بر مغز اثر می‌گذارند، مشتمل است بر گروه‌های بسیار متفاوتی از داروها. این داروها به طور معمول به صورت خوراکی مصرف می‌شوند و ممکن است حتی مصرف مقدار اندک ۲۵۰-۲۰۰ میلی‌لیتر از آب گریپ‌فروت، واکنش ناخوشایندی همچون خونریزی گوارشی، احتباس ادرار، سرگیجه، تنگی نفس و بسیاری موارد دیگر را ایجاد نماید.

اگرچه تجویز خوراکی داروها بسیار رایج است اما دارای مضراتی نیز می‌باشد. اول این که گاهی اوقات می‌تواند منجر به استفراغ و یا ناراحتی‌های معدی شود. دوم، اینکه اگر چه میزانی از دارو که باید مصرف شود در قرص یا کپسول مورد بررسی و محاسبه قرار گرفته است و مقدار مصرفی آن مشخص است ولی اینکه به طور دقیق چه مقدار از این دارو وارد جریان خون و

3. Tetrahydrocannabinol  
4. Crank

1. First-Pass metabolism  
2. Furanocoumarin



**شکل ۴-۱.** قلب و جریان گردش خون. خون از چرخه منظم سیاهرگی به قلب باز می گردد و وارد دهلیز سیاهرگی قلب می شود و در بطن راست به جریان می افتد. با انقباض قلب، این خون وارد ریه ها می شود. در عروق ریوی، دی اکسیدکربن دفع شده و جای آن با اکسیژن عوض می شود و خونی که پاک و پر از اکسیژن شده است به قلب باز می گردد. با انقباض مجدد قلب، خون اکسیژن دار از بطن چپ وارد آئورت شده و از آنجا به سرتاسر بافت های بدن و مغز می رود، جایی که اکسیژن و مواد غذایی در چرخه منظم مویرگ ها با هم جابه جا می شوند. اکسیژن و مواد غذایی از طریق مویرگ ها و دیواره های آن ها وارد تمام بافت های بدن می شوند، دی اکسید کربن ( $CO_2$ ) و سایر مواد زائد نیز دوباره به خون باز می گردند.  $CO_2$  از طریق ریه ها دفع شده و سایر مواد زائد نیز در کبد متابولیزه و تجزیه و در نهایت توسط ادرار از بدن تخلیه می شوند.

### تجویز از طریق غشای مخاطی

گاهی اوقات داروها از طریق غشای مخاطی و به وسیله دهان یا بینی مصرف می شوند که مثال هایی از آن عبارتند از:

- پودر کوکائین زمانی که استنشاق می شود به غشای مخاط بینی چسبیده و به طور مستقیم وارد جریان خون می گردد (فصل ۷).
- نیکوتین (فصل ۶) از طریق بینی و به صورت اسپری یا آدامس وجود دارد که توسط غشای مخاطی جذب و به طور مستقیم وارد جریان خون می شود.

۲. داروهای جذب شده به مویرگ های ریوی، وارد ورید ریوی شده و به طور مستقیم به سمت چپ قلب (سمت شریان سرخرگی) می روند (شکل ۴-۱) و از آنجا نیز به طور مستقیم به آئورت وارد شده و سرخرگ آئورت، خون را به مغز می رساند. در نتیجه داروهای استنشاقی سرعت جذب بسیار بیشتری نسبت به داروهای تزریقی وریدی دارند. اگر داروهایی که بدین شکل تجویز می شوند مورد تقویت قرار گیرند، شروع اثرگذاری سریع می تواند تشدید شده و چه بسا مصرف اجباری را افزایش دهد.

می‌سازد. در این حالت دارو به آهستگی از محل اتصال برچسب پوستی وارد جریان خون می‌شود. نمونه‌هایی از چسب‌های حاوی دارو عبارت‌اند از:

- نیکوتین (که برای ترک سیگار مورد استفاده قرار می‌گیرد).
  - فنتانیل (که برای درمان درد مزمن به کار می‌رود).
  - کلونیدین (که برای درمان فشار خون مورد استفاده قرار می‌گیرد).
  - استروژن یا هورمون‌های دیگر (که برای جایگزینی هورمون‌ها در زنان بعد از یائسگی کاربرد دارد).
  - اسکوپولامین (که برای جلوگیری از بدحالی حرکت هنگام سفر<sup>۳</sup> استفاده می‌شود).
  - سلژیلین (که برای درمان افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد).
  - متیل‌فنیدیت (که برچسب پوستی ۹ ساعتی آن برای درمان بیش‌فعالی همراه با کمبود توجه در کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد).
- همه این برچسب‌های پوستی باعث جذب مداوم و آهسته داروها در طی چند ساعت یا حتی چندین روز شده و بالقوه سبب کاهش عوارض ناشی از افت و خیز سریع غلظت پلاسمایی ناشی از داروی موجود در برچسب می‌شود.

### تجویز تزریقی

تجویز داروها به صورت تزریقی، می‌تواند به شکل "وریدی"<sup>۴</sup> (به‌طور مستقیم با تزریق درون ورید)، "عضلانی"<sup>۵</sup> (به‌طور مستقیم با تزریق درون عضله)، "زیرجلدی"<sup>۶</sup> (با تزریق زیر پوست)، یا نخاعی (اپیدورال یا اینتراتکال که مستقیم در طناب نخاعی انجام می‌شود) باشد. هر کدام از روش‌های تزریقی فواید و مضرات خاص خود را دارند (جدول ۱-۱) اما اشتراکاتی هم دارند. در کل، مصرف دارو به صورت تزریقی اثر بسیار سریع‌تری از روش مصرف خوراکی ایجاد می‌کند و این به دلیل جذب سریع آن است. همچنین تزریق باعث می‌شود که دقت

- از سال ۱۹۹۸ داروی مسکن شبه‌افیونی فنتانیل<sup>۱</sup> (سابلیماز، فصل ۱۰) به صورت آب نبات چوبی برای مصرف قبل و بعد از عمل برای کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد و این شکل دارو باعث می‌شود که کودکان مجبور به تحمل درد ناشی از تزریق آن نباشند و از آنجایی که شکل آب نبات چوبی این دارو از طریق مکیدن صورت می‌گیرد، به سرعت از طریق غشای مخاطی دهان جذب می‌شود. این شکل دارویی فنتانیل همچنین برای آن دسته از بیمارانی که تحمل شرایط دردناک را ندارند و مصرف خوراکی نیز برای آنان کارایی لازم را ندارد و تزریق مخدرها نیز برای آنان بسیار دردناک است، بسیار مورد مصرف قرار گرفته و رایج شده است.
- برای درمان وابستگی به مواد افیونی برای آن دسته از کارمندانی که در شرکتی مشغول به کار هستند، شکل زیرزبانی دارویی که ترکیبی از بوپرنورفین (یک مخدر اوپیوئید) و نالوکسان (یک آنتاگونیست اوپیوئیدها) است و آن را باید زیر زبانشان قرار دهند، ساخته شده است. این محصول ترکیبی، سابوکسون<sup>۲</sup> نام دارد و در فصل ۱۰ مورد مطالعه قرار گرفته است. بوپرنورفین بر خلاف آنتاگونیست آن یعنی نالوکسان از طریق غشای مخاطی جذب می‌شود. اثر مورد انتظار مصرف نالوکسان‌ها از طریق این شکل مصرف به دست می‌آید. حال آنکه اگر قرص خرد شده حل و تزریق شود، نالوکسان که یک آنتاگونیست است سبب بروز نشانه‌های بازگیری می‌شود. این خاصیت سبب می‌شود که مصرف نادرست و سوءمصرف بوپرنورفین و یا مصرف غیرمجاز آن به حداقل برسد. این مثال می‌تواند بیانگر چگونگی استفاده از دانش فارماکوکینتیک در موقعیت‌های درمانی خاص باشد.

### تجویز از طریق پوست

در طی چندین سال گذشته، تجویز برخی داروها به صورت برچسب‌های پوستی، از طریق اتصال به پوست، بوده است. این یک سیستم درمانی منحصر به فرد است که آزادسازی کنترل شده و پیوسته دارو را از یک منبع به غشای نیمه تراوا فراهم

3. Motion sickness

مثل حالت تهوع و سرگیجه به هنگام سوار شدن اتوبوس

4. intravenous

5. intramuscular

6. subcutaneous

1. Fentanyl

2. Suboxone

## جدول ۱-۱ برخی ویژگی‌های تجویز تزریقی دارو

| شیوه تزریق | الگوی جذب                                                                       | مزایا                                                                                                                                   | محدودیت‌ها و احتیاط‌های لازم                                                                                                                |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| وریدی      | جذب فوری<br>اثربخشی سریع                                                        | در موارد اضطراری بسیار ارزشمند است<br>امکان تعیین دوز به طور دقیق<br>امکان تجویز حجم زیاد و مواد آزارنده<br>از طریق رقیق کردن وجود دارد | خطر فزاینده عوارض جانبی ناخوشایند<br>تزریق باید همیشه به آرامی انجام شود<br>برای محلول‌های روغنی یا مواد حل<br>نشدنی مناسب نیست             |
| عضلانی     | عملکرد فوری از طریق محلول مایع<br>عملکرد آهسته و پیوسته از طریق<br>محتویات مخزن | مناسب برای مقادیر محدود، مواد<br>روغنی و برخی مواد حساسیت‌برانگیز                                                                       | ممنوعیت در هنگام درمان با داروهای<br>ضد انعقاد<br>احتمال ایجاد تداخل در تفسیر برخی<br>تست‌های تشخیصی (به عنوان مثال<br>برخی از فسفوکینازها) |
| زیرجلدی    | عملکرد فوری از طریق محلول مایع<br>عملکرد آهسته و پیوسته از طریق<br>محتویات مخزن | مناسب برای برخی ذرات حل نشدنی و<br>جای‌سازی قرص‌های جامد                                                                                | برای مقادیر زیاد مناسب نیست<br>امکان درد یا ایجاد بافت‌مردگی به<br>واسطه برخی مواد حساسیت‌زا وجود دارد                                      |
| نخاعی      | عملکرد فوری                                                                     | مواجهه محدود با مغز (اثربخشی<br>محصور به یک محل)                                                                                        | آسیب‌دیدگی نخاع یا عصب، خونریزی<br>یا عفونت                                                                                                 |

آن به سرعت متوقف گردد. به علاوه، مقدار مصرف دارو می‌تواند بسیار به دقت انتخاب شود و پزشک می‌تواند در مواردی که غلظت بالای دارو باعث سوزش در عضلات و عروق خونی شده است، مقدار دارو را در حجم بیشتر ولی رقیق‌تر تجویز کند.

روش تزریق وریدی از سایر روش‌های تزریقی بسیار خطرناک‌تر است چرا که سرعت جذب و شروع اثر دارویی آن بسیار زیاد است. تزریق وریدی اگر خیلی با سرعت انجام شود می‌تواند اثرات فاجعه‌باری (مثل قطع تنفس یا مشکل قلبی) برای فرد ایجاد کند که زندگی وی را به مخاطره بیندازد. همچنین واکنش‌هایی ممکن است رخ دهد که بسیار شدید است. در نهایت داروهایی که قابلیت حل شدن پایینی دارند بهتر است برای تزریق وریدی مورد استفاده قرار نگیرند برای اینکه می‌توانند مشکلاتی از قبیل لخته شدن خون را برای فرد به وجود آورند. عفونت و انتقال بیماری‌های عفونی نیز در شرایطی که از روش‌های بهداشتی و استریل برای این نوع تزریقات استفاده نشود خطری بسیار جدی را به وجود می‌آورد.

### تزریق عضلانی

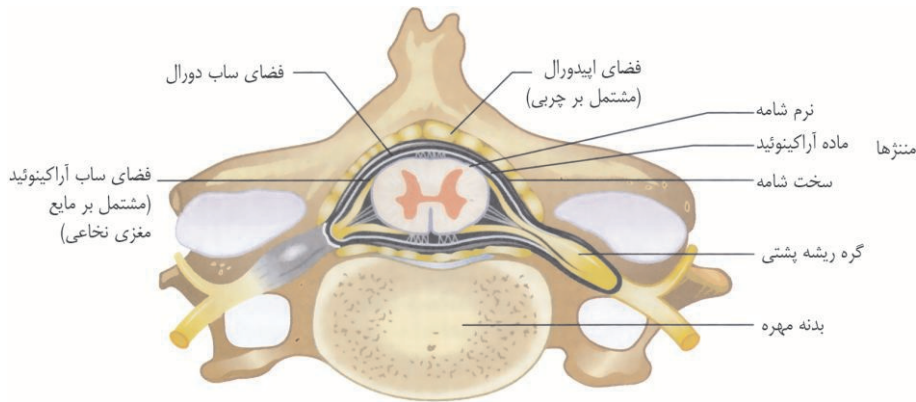
داروهایی که به عضلات اسکلتی (ران، بازو و باسن) تزریق

بیشتری در مقدار مصرف دارو صورت گیرد و از جریان‌های غیرقابل پیش‌بینی که در حین جذب دارو از طریق معده صورت می‌گیرد، جلوگیری به عمل می‌آورد.

با این حال تجویز تزریقی دارو موانع خاص خود را دارد. اول اینکه جذب بسیار سریع دارو از این طریق زمان پاسخ‌دهی بسیار کمی را برای بدن فراهم می‌آورد تا در مواقعی که غلظت دارو بیش از حد و غیرقابل پیش‌بینی است بدن بتواند واکنش درستی را داشته باشد. دوم اینکه تزریق دارو باید در شرایط کاملاً استریل صورت پذیرد. دو بیماری هپاتیت و ایدز نمونه‌هایی هستند که می‌توانند به دلیل روش‌های غیربهداشتی و استریل نشده تزریقات به افراد منتقل شوند. سومین مانع این است که زمانی که دارو به صورت تزریقی مصرف می‌شود در شرایط بعدی نمی‌تواند برگردانده شود.

### تزریق وریدی

در تزریق وریدی، دارو بلافاصله پس از تزریق وارد جریان خون می‌شود. این روش از تمام عواملی که در روش مصرف خوراکی مشکلاتی را به وجود می‌آورند و جذب آن را دچار اشکال می‌سازند، جلوگیری می‌کند. تزریق وریدی می‌تواند بسیار آهسته انجام پذیرد و اگر تأثیرات نامطلوبی بر جای گذاشت، تزریق



شکل ۵-۱. تصویر طناب نخاعی و مهره که مننژها و فضاهای همراه آنها را نشان می‌دهد.

که تزریق شده و ماده مؤثر طی چندین هفته به طور مستمر وارد جریان خون می‌شود. این محصول جدید که در بازار با نام تجاری ویبوترول وجود دارد به طور خاص برای درمان بیمارانی که وابستگی به مواد افیونی دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد (فصل ۱۰). جذب طولانی مدت مقبولیت را بالاتر می‌برد چراکه دوزها به دفعات کمتری دریافت می‌شوند. رهاسازی آهسته به این معنا است که اثر دارو به سادگی قابل برگشت نیست.

### تزریق زیرجلدی

جذب داروهایی که از طریق تزریق زیرپوستی انجام می‌شوند، سریع است. میزان دقیق جذب آن اغلب بستگی به سهولت نفوذ به درون عروق خونی و میزان خونی که در زیر پوست در جریان است، دارد. داروهایی که سوزش‌آور هستند نباید به صورت تزریق زیرپوستی مصرف شوند چون می‌توانند با دردهای بسیار شدید و تخریب موضعی بافت همراه باشند. احتیاط همیشگی در مورد استریل بودن در این روش نیز باید انجام گیرد.

### تزریق نخاعی

طناب نخاعی که توسط ستون فقرات محافظت شده، مشتمل است بر گروه بزرگی از عصب‌ها که در مرکز نخاع قرار گرفته‌اند و پیام‌ها را میان مغز و بقیه بدن رد و بدل می‌کنند. طناب نخاعی و مغز هردو توسط سه لایه بافت یا غشاء که مننژ نامیده می‌شوند محافظت می‌شود (شکل ۵-۱). خارجی‌ترین لایه، سخت شامه

می‌شوند سرعت جذب نسبتاً بالاتری دارند. جذب یک دارو از طریق عضله بسیار سریع‌تر از جذب همان دارو از طریق معده است ولی نسبت جذب آن در مقایسه با تزریق وریدی کمتر است. میزان دقیق جذب یک دارو از طریق عضله در شرایط گوناگون تغییر می‌کند و بستگی به میزان جریان خونی که وارد عضله می‌شود، حلالیت دارو، میزان تزریق و روشی که دارو از طریق آن تزریق می‌شود، دارد.

تزریقات عضلانی به دو صورت هستند: (۱) شروع اثر آن‌ها به نسبت سریع است ولی مدت اثربخشی آن‌ها کوتاه‌تر است. (۲) شروع اثر آن‌ها کم ولی مدت اثربخشی آن‌ها طولانی‌تر است. در روش اول، دارو در مایعی مثل آب حل می‌شود. در طول تزریق، آب و دارویی که در آن حل شده است به نسبت سریع جذب شده و این جذب در طی مدت کوتاهی به صورت کامل صورت می‌گیرد. در روش دوم، به طور معمول دارو به صورت معلق در یک محلول روغنی قرار می‌گیرد. محلول روغنی و دارویی که در آن موجود است بسیار آهسته جذب می‌شود و جذب کامل و نهایی آن چندین روز یا هفته‌ها طول می‌کشد. برخی سازندگان، داروها را در یک پلیمر میکروسکوپی و با قابلیت جذب بالا قرار می‌دهند و مقدار ثابتی از داروی مورد نظر به طور روزانه برای مدت یک هفته یا بیشتر آزاد می‌شود (مانند داروی ضدروان‌پریشی ریسپریدال کونستا<sup>۱</sup>، فصل ۱۱). همچنین نالتراکسون که یک آنتاگونیست مواد مخدر است در کپسول‌های کوچکی قرار می‌گیرد

1. Rispordol consta