

راهنمای جامع داروهای روان پزشکی

و مواد مؤثر بر روان

راهنمای جامع برای نحوه عمل،

کاربردها و عوارض جانبی داروهای روان پزشکی

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

۱۰۱.....	گسترده‌گی مشکل دارو.....
۱۰۴.....	بیماری‌شناسی و سبب‌شناسی روانی در سوء‌مصرف مواد.....
۱۰۵.....	نوروبیولوژی اعتیاد.....
۱۱۴.....	دارو درمانی اختلالات مصرف مواد.....
۱۲۰.....	راهنمایی‌های جدید.....
۱۲۳.....	فصل ۵. اتیل الکل و مواد استنشاقی مورد سوء‌مصرف.....
۱۲۳.....	اتیل الکل.....
۱۴۹.....	سوء مصرف مواد استنشاقی.....
۱۵۴.....	پیوست فصل ۵. مشروب چیست؟ چقدر الکل در مشروب شما وجود دارد؟.....
۱۵۶.....	فصل ۶. کافئین و نیکوتین.....
۱۶۵.....	نیکوتین.....
۱۸۵.....	فصل ۷. کوکائین، آمفتامین‌ها، و دیگر محرک‌های روان.....
۱۸۵.....	کوکائین.....
۱۹۲.....	آمفتامین‌ها.....
۲۰۰.....	محرک‌های رفتاری غیرآمفتامینی.....
۲۱۳.....	فصل ۸. داروهای روان‌گردان.....
۲۱۴.....	اسکوپولامین: نمونه اولیه آنتی‌کولینرژیک روان‌گردان (ACh).....
۲۱۶.....	روان‌گردان‌های کاتکولامینرژیک.....
۲۲۲.....	روان‌گردان‌های سروتونرژیک.....
۲۳۲.....	گیرنده‌های آنتاگونیست گلوتامینرژیک NMDA.....
۲۳۷.....	سالوینورین A.....
۲۳۹.....	فصل ۹. شاهدانه: نگاهی تازه به گیاهی کهن.....
۲۳۹.....	اپیدمیولوژی (همه‌گیر شناسی).....
۲۴۰.....	تاریخچه.....
۲۴۲.....	شاهدانه چیست؟.....
۲۴۳.....	مکانیزم اثر شاهدانه بر بدن، گیرنده‌های کانابینوئید.....
۲۴۵.....	آندوکانابینوئیدها.....
۲۴۷.....	فارماکوکینتیک.....
۲۵۰.....	اثرات دارویی شاهدانه.....
۲۵۹.....	آگونست‌های کانابینوئیدهای صناعی مورد سوء مصرف.....
۲۶۲.....	تحمل، بازگیری، اعتیاد و وابستگی به شاهدانه.....
۲۶۴.....	مسائل مربوط به درمان.....

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

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

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

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
۴۱۵.....	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.....	بخش ۴. جمعیت‌های خاص و یکپارچگی
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 اپی‌ژنتیک.....
۵۲۱.....	ساختار ژنوم.....
۵۲۳.....	عملکرد اپی‌ژنتیک.....
۵۲۳.....	اثرات اپی‌ژنتیکی.....
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 وینسنت 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 دکترای 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 نوروبیولوژی 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 دکترای خود در داروشناسی روان را از دانشگاه البنت 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

محصولات خود برای طیف وسیع‌تری از بیماری‌های سلامت رفتاری می‌باشد.

دوم، میزان توسعه‌ی دارویی برای درمان اختلالات 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 کئونی 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 محسوب می‌شدند مثل توهم‌زها (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 هیچ‌گونه 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. هیچ‌کدام 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 انتقادها 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 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 کئونی، کاملاً متوجه شدیم که باب به تنهایی چه دستاورد عظیمی داشته است که انجام آن برای یک نفر واقعاً فوق‌العاده بوده است. و ورای دانش 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 برگیرنده 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 اضطراری 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^۱ 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 به‌طور 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 می‌گیرند

این چهار فرآیند در برخی مواقع به صورت *ADME* مخفف می‌شوند. این فرآیندها به نحوی هماهنگ، موجودیت زیستی داروها را که بیانگر میزان دستیابی داروهای توزیع شده به آماجشان می‌باشد، تعیین می‌نمایند.^۵

هدف این فصل بررسی مراحل فارماکوکینتیک است. از آنجا که برخی از داروها لازم است به طور طولانی و در دوره‌های 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 آن‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهد. در نهایت مفاهیم "تحمل"^۶ دارو و "وابستگی"^۷ به دارو را نیز معرفی می‌کند.

دانش فارماکوکینتیک در ساده‌ترین شکل خود به عنوان دوره زمانی که طول می‌کشد تا دارو اثر خود را بر جای بگذارد، تعریف می‌شود. منظور زمانی است که اثرگذاری دارو شروع شده و تا اتمام اثربخشی آن طول می‌کشد. به‌طور معمول این دوره زمانی به مدت زمانی اطلاق می‌شود که لازم است دارو به بالاترین و پایین‌ترین میزان خودش در محل مورد نظر برسد. شکل ۱-۱ حرکت دارو در سرتاسر بدن و عملکرد آن را در محل مورد نظر نشان می‌دهد.

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

۱. جذب^۱ اسپرین به بدن پس از بلعیده شدن قرص.
۲. توزیع^۲ اسپرین در سرتاسر بدن. اگر مادری باردار و بیمار باشد و قرص اسپرین مصرف کند این مورد شامل جنین وی نیز می‌شود.
۳. سوخت‌وساز^۳ (رفع مسمومیت یا بی‌اثری) داروی اسپرین 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^۴ متابولیت داروی مصرف شده که معمولاً از طریق ادرار صورت می‌گیرد.

۵. اصطلاح دیگری که گهگاه مورد استفاده قرار می‌گیرد، مرحله رهاسازی است که مشتمل است بر زمانی که دارو وارد عمل می‌شود تا هنگامی که در مایعات بدن حل شده و آماده جذب می‌گردد.

6. tolerance
7. dependence

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

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 - روده‌ای:

(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).

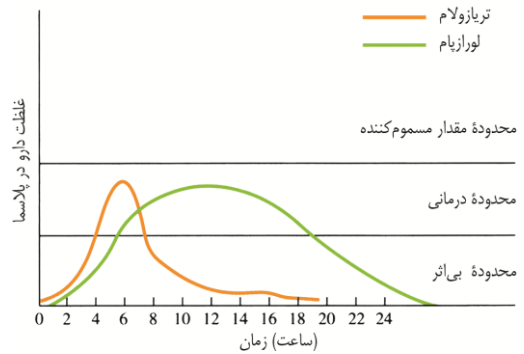
(ب) استنشاق (به صورت گاز توسط ریه‌ها، به شکل بخار یا به صورت اجسام ریزی که در دود یا ذرات گاز مخلوط در هوا هستند) استنشاق می‌شود.

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

(د) جذب توسط غشای مخاطی (از طریق انقیه 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 کربنات درآمدن می‌تواند سرعت جذب

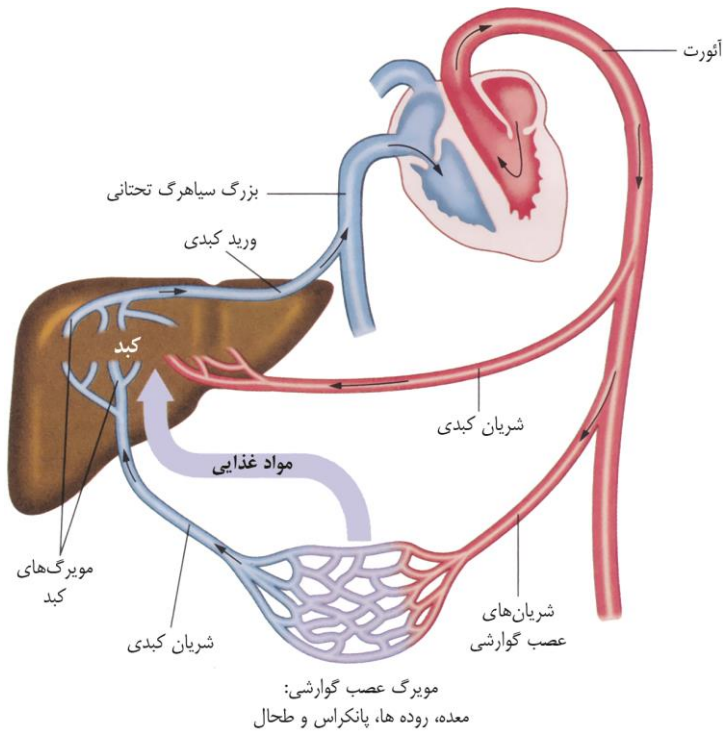


شکل ۱-۲. ۱. سطح خونی تریازولام (یک بنزودیازپین کوتاه اثر) و لورازپام (یک بنزودیازپین طولانی اثر) بر اثر گذشت زمان و در پی مصرف خوراکی. سطوح خونی به صورت تقریبی در سه سطح بی‌اثر، درمانی و سمی نشان داده شده است.

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



شکل ۳-۱. ارتباط سیاهرگ کبدی میان تارهای عصبی معده روده‌ای و کبد، مفهوم سوخت‌وساز مقدماتی - پسینی را آشکار می‌سازد.

که حداقل تا حدودی قابلیت حل شدن در چربی‌ها را داشته باشند (در لیپیدها حل شوند). در واقع مقدار کمی از لیپیدهایی که قابلیت حلال بودن را دارند زمینه را برای جذب پس از مصرف یا تجویز خوراکی آماده می‌سازند؛ فقط داروهایی که حلالیت بیشتری در چربی دارند بسیار سریع‌تر از داروهایی که حلالیت کمتری در چربی دارند، جذب می‌شوند. در کل، اغلب داروهای مؤثر بر روان قابلیت حلالیت بسیار بیشتری در جدار روده دارند؛ بنابراین در حدود ۷۵ درصد (یا بیشتر) از مقدار داروهای مؤثر بر روان که به صورت خوراکی مصرف می‌شوند پس از مصرف، حدود ۱ تا ۳ ساعت بعد، جذب و وارد جریان خون می‌شوند.

همانطور که در شکل ۳-۱ نشان داده شده است مواد غذایی هضم شده از روده کوچک (و روده بزرگ) وارد وریدهایی می‌شوند که در سیاهرگ کبدی جمع می‌شوند. مواد غذایی و دیگر موادی که هضم می‌شوند از طریق سیاهرگ کبدی به کبد منتقل می‌شوند و این اولین گام پیش از رفتن به سایر ارگان‌ها است. این رویداد پیش از گردش خون کلی در بقیه بدن اتفاق می‌افتد.

را افزایش دهد. به عنوان مثال، جذب داروی ضد روان پریشی زیپراسیدون (گئودون) اگر بدون غذا مصرف شود به نصف می‌رسد (کارلات، ۲۰۱۱). در پاره‌ای موارد، بجای خود داروی فعال، پیش‌ساز آن در فرمول خوراکی وجود دارد؛ که "پیش‌دارو" نامیده می‌شود. یک پیش‌دارو، باید تغییراتی شیمیایی را از طریق فرآیندهای سوخت و سازی سپری نماید تا به یک عامل دارویی فعال تبدیل شود. یک نمونه از این نوع دارو، داروی لیسدکسامتتامین (ویوانز) است که برای درمان اختلال کمبود توجه / بیش‌فعالی مورد تأیید واقع شده است (ADHD؛ فصل ۱۵).

پس از حل شدن قرص، مولکول‌های داروی موجود در آن، از طریق فرآیندی به نام توزیع غیرفعال به داخل روده رفته و از ناحیه‌ای که غلظت بیشتری دارد به ناحیه با غلظت کمتر حرکت می‌کند. این مراحل زمینه را برای مولکول‌های دارو آماده می‌سازد