

(ویراست یازدهم)

راهنمای جامع داروهای روان‌پزشکی

و مواد مؤثر بر روان

(آثار، کاربردها و عوارض جانبی)

تألیف

رابرت ام. جولیان
کلیر دی. آدوکات
جوزف ای. کوماتی

ترجمه

دکتر صدیقه ابراهیم‌زاده، دکتر افسانه طاهری
دکتر علی‌اکبر ثمری، دکتر سعید جهانیان
دکتر بیوک تاجری، دکتر سیدمجتبی جزایری

ویرایش

دکتر سیدمجتبی جزایری
متخصص روان‌پزشکی



<p>سرشناسه: جولین، رابرت ام. (Julien, Robert M.) عنوان و نام پدیدآور: راهنمای جامع داروهای روان‌پزشکی و مواد مؤثر بر روان (آثار، کاربردها و عوارض جانبی) / مؤلفان رابرت ام. جولیان، کلیر دی. آدوکات، جوزف ای. کوماتی؛ مترجمان صدیقه ابراهیم‌زاده... [و دیگران]؛ ویراستار مجتبی جزایری. مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند: نسل فردا، ۱۳۸۹. مشخصات ظاهری: ۷۶۸ ص. شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۵۶۸۹-۶۳-۱ وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا عنوان اصلی: A primer of drug action: a comprehensive guide to the actions, uses, and side-effects of psychoactive drugs, 11th ed, c2008. موضوع: روان‌دروشناسی، داروهای روان‌پزشکی، آدوکات، کلر دی. (Advokat, Claire D.) کوماتی، جوزف ای. (Comaty, Joseph E.) ابراهیم‌زاده، صدیقه، مترجم، جزایری، مجتبی، ویراستار رده‌بندی کنگره: ۱۳۸۹ - ۹۲ ج/ RM۳۱۵ رده‌بندی دیویی: ۶۱۵/۷۸ شماره کتابشناسی ملی: ۲۰۶۶۱۵۸</p>	<p>رابرت ام. جولیان، کلیر دی. آدوکات جوزف ای. کوماتی راهنمای جامع داروهای روان‌پزشکی و مواد مؤثر بر روان (آثار، کاربردها و عوارض جانبی) فروست: ۵۸۶ ترجمه: دکتر صدیقه ابراهیم‌زاده، دکتر افسانه طاهری دکتر علی‌اکبر ثمری، دکتر سعید جهانیان دکتر بیوک تاجری، سید مجتبی جزایری ویرایش: دکتر سیدمجتبی جزایری ناشر: انتشارات کتاب ارجمند (با همکاری نسل فردا و ارجمند) صفحه‌آرا: آیدا روستا، طراح جلد: احسان ارجمند چاپ دوم، آبان ۱۳۹۲، ۱۱۰۰ نسخه چاپ: سامان، صحافی: روشنگر شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۵۶۸۹-۶۳-۱ www.arjmandpub.com این اثر، مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف، ناشر، نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.</p>
--	--

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خ کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۷۷۰۰۲
شعبه اصفهان: خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارگریب، تلفن ۶۲۸۱۵۷۴-۰۳۱۱
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش، تلفن ۸۴۴۱۰۱۶-۰۵۱۱
شعبه بابل: خ گنج افروز، پاساژ گنج افروز، تلفن ۲۲۲۷۷۶۴-۰۱۱۱
شعبه رشت: خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۳۲۳۲۸۷۶-۰۱۳۱
شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن ۹۱۱۸۰۲۰۹۰
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن ۷۲۸۲۰۴۴-۰۸۳۱

بها: ۳۵۰۰۰۰ تومان

گسترش روز افزون دانش پزشکی، روان‌پزشکی و پیشرفت‌های بسیار در زمینه علوم رفتاری و درک بهتر اساس نوروفیزیولوژیک آن موجب شناخت بهتر اختلالات رفتاری و تولید داروهای جدیدتر، اختصاصی‌تر و مؤثرتر برای درمان شده است، دامنه این دانش‌ها با سرعت در حال گسترش است و نیاز به اطلاع از آخرین دستاوردهای این علوم به خصوص در زمینه داروها و مواد مؤثر بر روان هر روز بیشتر احساس می‌شود.

در ایران اولین کتاب در زمینه داروهای روان‌پزشکی نوین چندین سال قبل تحت عنوان پسیکوفارماکولوژی توسط استاد دکتر حسن بطحائی ترجمه و تألیف شد سپس دکتر نصرت‌ا... پور افکاری اقدام به ترجمه کتاب «درمان داروئی بیماری‌های روانی (پسیکوفارماکولوژی بالینی)» تألیف الن بازوک و استفن اسکون‌اُود (۱۳۶۲) کرد چند سال بعد هم ایشان کتاب «فارماکولوژی بالینی داروهای روان‌گرا» را ترجمه و منتشر کردند (۱۳۶۹).

مطالب پراکنده‌ای نیز در سایر کتب پزشکی، روان‌پزشکی و داروشناسی به فارسی ترجمه و منتشر شده است که معتبرترین آن در ترجمه سیناپسی روان‌پزشکی کاپلان و سادوک است که ۲ ویرایش آن توسط دکتر پورافکاری و ویرایش‌های بعد توسط دکتر رفیعی و آخرین آن توسط دکتر رضاعی ترجمه و منتشر شده است.

ترجمه کتاب حاضر که اینک منتشر شده بدون تردید جامع‌ترین متن موجود در زمینه داروهای روان‌پزشکی و مواد مؤثر بر روان می‌باشد که حاوی آخرین یافته‌های دانش داروشناسی روان‌پزشکی است.

همه گروه‌های درگیر سلامت روان از جمله روان‌پزشکان، پزشکان عمومی و سایر متخصصان رشته‌های پزشکی، روان‌شناسان، پرستاران و ... نیاز مبرم به شناخت داروهای مؤثر در درمان اختلالات روان‌پزشکی و داروها و موادی که مورد سوء‌مصرف قرار می‌گیرند دارند و لازم است نحوه کاربرد، عوارض جانبی و تداخل با سایر داروها را بدانند. این موضوع لزوم آموزش کافی در این زمینه را در دوره‌های آموزش پزشکی و رشته‌های تخصصی و نیز سایر رشته‌های مربوط به سلامت روان دو چندان کرده است.

بدیهی است به حافظه سپردن همه مطالب در زمینه مکانیسم اثر، نحوه تجویز، مقدار مناسب، اثرات جانبی نامطلوب، مقادیر سمی و تداخل با سایر داروهای مصرفی بیمار، امکان‌پذیر نبوده و ضرورت مراجعه به مأخذ معتبر اجتناب‌ناپذیر است.

از جمله مهم‌ترین اطلاعات مورد نیاز در این زمینه دانستن نحوه تجویز مطلوب، مقادیر مناسب درمانی، جذب، متابولیسم، رفع و نیمه عمر هر دارو است. به علاوه چگونگی تأثیر، محل اثر، عوارض

جانبی هر دارو نظیر خواب آلودگی، تغییر وزن (بخصوص افزایش وزن)، اختلالات گوارشی، کژکاری‌های جنسی، اختلالات حرکتی، اختلالات شناختی، امکان تغییر در میزان قند خون، تعریق حرارت بدن، بثورات جلدی، اختلالات قلب و عروق، واکنش‌های ایدیوسینکراتیک، بروز مشکلات جدی نظیر آکاتیژیا، دیسکینزی ویروسی، سندرم بدخیم نورولپتیک (N.M.S). احتمال وابستگی به دارو پیدایش تحمل دارویی، روش مناسب تغییر دارو، موارد لزوم کاهش یا افزایش مقدار داروی تجویزی و قطع دارو در صورت لزوم است. به علاوه آگاهی کامل از نحوه تجویز دارو به کودکان و نوجوانان، سالمندان، زنان حامله و شیرده (اثر بر جنین و نوزاد) اهمیت ویژه دارد.

در رابطه با سوء مصرف داروهای مجاز یا سوء مصرف مواد نیز همه دست اندرکاران سلامت روان نیاز به اطلاعات جامع درباره مکانیسم‌های وابستگی، روش‌های پیشگیری و درمان این اختلالات دارند.

در ترجمه ویرایش کتاب حاضر حداکثر کوشش برای امانت‌داری بکار گرفته شده و هر چند پاره‌ای از موضوعات ممکن است با فرهنگ ایرانی اسلامی مورد نقد باشد دخالتی در آن به عمل نیامده است.

مترجمین و ویراستار از هر گونه پیشنهاد و نقد با کمال میل و امتنان استقبال و سپاسگزاری می‌نمایند.

دکتر سیدمجتبی جزایری

روان‌پزشک

پیشگفتار

در مدت ۳۳ سال پس از انتشار اولین ویرایش کتاب حاضر، تحول وسیعی در دانش مربوط به داروهای مؤثر بر روان، اختلالات روانی که این داروها را می‌توان در موردشان به کار برد و گیرنده‌هایی که این داروها بر رویشان اثر می‌کنند، به وقوع پیوسته است. حتی در سه سال گذشته از انتشار ویراست دهم، شاهد معرفی داروهای جدید برای درمان اسکیزوفرنی، افسردگی، اختلال دو قطبی، بیماری آلزایمر، پارکینسون و سایر اختلالات عصبی و روانی بوده‌ایم. کاربردهای جدید برای داروهای موجود، درمان اختلالاتی چون اختلال اضطرابی پایدار، کج خلقی، فیبرومیالژیا، اختلالات شخصیت، اختلالات رفتار پرخاشگرانه، افسردگی و درد را گسترش داده است.

در ارتباط با تجویز دارو برای درمان اختلالات روان‌شناختی کودکان و نوجوانان نیز شاهد افزایش چشمگیری بوده‌ایم و اطلاعات جدیدی در خصوص پیامدهای بلندمدت و مضر اختلالات روانی درمان نشده به دست آورده‌ایم. همچنین به ضرورت ایجاد راهبردهای مشارکتی برای درمان اختلالات سلامت روانی آگاهی پیدا کرده‌ایم. کاربرد داروهایی که در حال حاضر «بدون تأیید» مورد استفاده قرار می‌گیرند، در حال افزایش است و امید تازه‌ای را در درمان اختلالات روانی و پیشگیری از عود سوء مصرف مواد ایجاد کرده است.

در سال ۱۹۷۵ که اولین ویراست کتاب منتشر شد، داروهای اندکی برای درمان بسیاری از اختلالات روانی که در ویراست یازدهم مورد بحث قرار گرفته‌اند، در اختیار بود و نظرات اندکی هم راجع به ساختمان و نقش گیرنده‌های دارو موجود بود، داروشناسی روانی کودک و نوجوان در مراحل آغازین رشد خود بود و بسیاری از داروهای معرفی شده در ویراست حاضر، هرگز در تصور هم نمی‌آمد. با شروع قرن بیست و یکم، کدهای ژنتیکی انسان بازگشایی شده و در آغاز کشف مکانیسم‌هایی هستیم که به واسطه آن‌ها می‌توان تظاهر ژن‌ها را به وسیله داروها تغییر داد. از این رو سیستم‌های جدیدتر و بهتر تحویل دارو ساخته خواهد شد و درمان‌های جدیدتر و قابل توجه‌تری را برای اختلالات روانی معرفی خواهیم کرد و بهبودی‌های چشمگیری را در شکل دارو، نحوه تحویل آن و کاربردهای درمانی آن‌ها به عنوان عامل‌های وابسته به فنوتیپ خواهیم دید.

سوء مصرف و وابستگی به دارو، بدون شک مشکلی مداوم خواهد بود، از این رو داروهای جدیدی نیز برای کمک به رهایی از آسیب‌های ناشی از وابستگی به دارو خواهیم ساخت و امیدواریم به درمان‌های جدیدی برای پیشگیری، به تأخیر انداختن یا از بین بردن بیماری‌های عصبی تحلیل برنده دست یافته و به دنبال صدمه یا جراحی از سلول‌های عصبی حفاظت نماییم.

هر یک از ویراست‌های دهگانه قبلی کتاب حاضر تلاش داشته تا پیشرفت‌های علمی و بالینی را به شکل مستند منعکس کند. ویراست یازدهم با معرفی اصول کلی هر یک از طبقات داروهای مؤثر بر

روان و فراهم کردن اطلاعات ویژه در خصوص داروهای هر طبقه همین هدف را دنبال می‌کند. همچنین مکانیسم‌های اثر هر دارو و طبقه دارویی و منطق دارو درمانی و کاربرد و محدودیت‌های داروشناسی روانی را توضیح می‌دهد. داروهای مورد سوء مصرف به اندازه داروهای با مقاصد درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند. چرا که اغلب یک داروی مورد سوء مصرف کاربردهای متعدد و معتبر درمانی دارد. در این زمینه نظریه‌های تقویت رفتاری ناشی از دارو، هم‌آیندی سوء مصرف مواد با سایر اختلالات روانی و درمان سوء مصرف مواد و پیشگیری از عود معرفی شده‌اند. در واقع تغییرات عمده‌ای که از زمان انتشار ویراست دهم در سال ۲۰۰۵ صورت گرفته است، به روز کردن مطالب را ضروری ساخته است.

پژوهش‌های جاری در خصوص مکانیسم اثر و داروشناسی داروهای مؤثر بر روان به طور کامل مورد بحث قرار گرفته و به آن‌ها رجوع شده است. درمان‌های دارویی و روانی برای اختلالات روانی، تلفیق شده و تقابل بین درمان‌های مبتنی بر داروشناسی روانی و سایر تخصص‌های سلامت روانی مورد توجه قرار گرفته است. کتاب حاضر تأکید دارد هم‌کسانی که دارو تجویز می‌کنند و هم سایر متخصصان سلامت روانی باید از دارو درمانی اطلاع داشته و نسبت به داروهایی که مراجعان آن‌ها مصرف می‌کنند آگاهی لازم را داشته باشند.

این موضوع حتی از زمان انتشار رهنمودهای اقدام بالینی برای درمان اختلالات روانی عمده اهمیت بیشتری پیدا کرده است. بنابراین هر فصل، شامل یک بحث مختصر در خصوص تقابل بین درمان‌های دارویی و روان‌شناختی است.

ویژگی‌های ویراست یازدهم

کتاب راهنمای جامع داروهای روان‌پزشکی و مواد مؤثر بر روان در سی و چند سال پس از انتشار اولین ویراست خود، به شکل دهی دانش داروشناسی روانی، سوء مصرف دارو و درمان مبتنی بر داروهای روانی کمک کرده است. در ویراست یازدهم من افتخار همکاری با دکتر کلیر ادوکات و دکتر ژوزف کوماتی را داشته‌ام. ادوکات استاد بخش روان‌شناسی دانشگاه لوئیزیانا است که با دانشکده روان‌شناسی حرفه‌ای دانشگاه کالیفرنیا نیز همکاری دارد. کوماتی روان‌شناس ارشد و مسئول پژوهش کاربردی و ارزشیابی برنامه در بخش طرح‌ریزی، ارزشیابی و فناوری اطلاعات اداره سلامت روانی ایالت لوئیزیانا و استاد مدعو دانشکده روان‌شناسی دانشگاه لوئیزیانا است. کوماتی روان‌شناس بالینی و پزشکی است و اجازه تجویز داروهای روانی را در ایالت لوئیزیانا دارد.

ویراست یازدهم کتاب حاضر با هدف حفظ جایگاه کتاب به عنوان مقدمه‌ای قابل درک و جدید در زمینه‌های شناخت داروهای است که بر ذهن و رفتار اثر می‌گذارند. هر یک از ۲۱ فصل کتاب به روز شده است. هر فصل در برگیرنده معرفی داروهای قدیمی و جدید و نیز بحث‌هایی در خصوص جهت‌گیری‌های کنونی و آینده در پژوهش دارویی است (از جمله داروهای جدیدی که قرار است تولید شوند و هنوز برای استفاده بالینی در دسترس قرار ندارند).

دو فصل به داروشناسی روانی کودک و نوجوان و داروشناسی روانی سالمندان اختصاص یافته است، که در برگیرنده اطلاعات مهم و جدید در خصوص استفاده از داروها در این جمعیت هاست. امیدواریم ویراست جدید «راهنمای جامع داروهای روان‌پزشکی و مواد مؤثر بر روان»، نیاز خوانندگانی را که به دنبال مقدمه‌ای جامع و در عین حال مختصر و مفید از داروشناسی روانی، آموزش دارو و درمان مبتنی بر داروهای روانی هستند، برآورده سازد.

رابرت ام. جولین

<p>فصل ۱۰ ۳۷۱</p> <p>داروشناسی روانی کودکان و نوجوانان ۳۷۱</p> <p>فصل ۱۱ ۴۲۵</p> <p>داروشناسی روانی سالمندی ۴۲۵</p> <p>فصل ۱۲ ۴۵۳</p> <p>تلفیق داروشناسی روانی و درمانهای ۴۵۳</p> <p>روانشناختی در درمان بیمار ۴۵۳</p> <p>بخش ۴ ۴۷۳</p> <p>فصل ۱۳ ۴۷۴</p> <p>کوکائین، آمفتامینها و محرکهای رفتاری غیر آمفتامینی ۴۷۴</p> <p>فصل ۱۴ ۵۱۳</p> <p>بخش ۵ ۵۴۹</p> <p>فصل ۱۵ ۵۵۱</p> <p>ضد دردهای ضد التهابی غیر مخدر ۵۵۱</p> <p>فصل ۱۶ ۵۶۷</p> <p>ضد دردهای افیونی ۵۶۷</p> <p>فصل ۱۷ ۶۱۵</p> <p>آگونیستها و آنتاگونیستهای کانابینوئید ۶۱۵</p> <p>فصل ۱۸ ۶۵۳</p> <p>داروهای روانگردان ۶۵۳</p> <p>بخش ۶ ۶۸۵</p> <p>فصل ۱۹ ۶۸۶</p> <p>داروهای گیاهی موثر بر اختلالات روانی ۶۸۶</p> <p>فصل ۲۰ ۷۰۸</p> <p>استروئیدهای آنابولیک ۷۰۸</p> <p>فصل ۲۱ ۷۳۱</p> <p>موضوعاتی در مورد سوء مصرف دارو ۷۳۱</p>	<p>بخش ۱ ۱۱</p> <p>مقدمهای بر داروشناسی روانی: چگونگی فعل و انفعال داروها با مغز و بدن</p> <p>فصل ۱ ۱۳</p> <p>فارماکوکینتیک: چگونه داروها توسط ۱۳</p> <p>بدن مورد استفاده قرار میگیرند ۱۳</p> <p>فصل ۲ ۵۲</p> <p>فارماکودینامیک: ۵۲</p> <p>داروها چگونه اثر میکنند ۵۲</p> <p>فصل ۳ ۷۸</p> <p>نورون، انتقال سیناپسی و نوروترانسمیترها ۷۸</p> <p>بخش ۲ ۱۰۹</p> <p>فصل ۴ ۱۱۱</p> <p>الکل اتیلیک و مواد استنشاقی مورد سوء مصرف ۱۱۱</p> <p>فصل ۵ ۱۶۳</p> <p>باربیتوراتها، بیهوش کنندههای عمومی، گاما هیدروکسی بوتیریت (GHB) و داروهای ضد صرع ۱۶۳</p> <p>فصل ۶ ۱۸۸</p> <p>بنزودیازپینها و داروهای اضطراب زدا ۱۸۸</p> <p>بخش ۳ ۲۱۵</p> <p>فصل ۷ ۲۱۶</p> <p>داروهای ضد افسردگی ۲۱۶</p> <p>فصل ۸ ۲۷۵</p> <p>داروهای مورد استفاده در درمان اختلال دو قطبی ۲۷۵</p> <p>فصل ۹ ۳۲۱</p> <p>داروهای ضد جنون ۳۲۱</p> <p>منابع ۳۶۲</p>
--	--

<p>فصل ۱۰ ۳۷۱</p> <p>داروشناسی روانی کودکان و نوجوانان ۳۷۱</p> <p>فصل ۱۱ ۴۲۵</p> <p>داروشناسی روانی سالمندی ۴۲۵</p> <p>فصل ۱۲ ۴۵۳</p> <p>تلفیق داروشناسی روانی و درمانهای ۴۵۳</p> <p>روانشناختی در درمان بیمار ۴۵۳</p> <p>بخش ۴ ۴۷۳</p> <p>فصل ۱۳ ۴۷۴</p> <p>کوکائین، آمفتامینها و محرکهای رفتاری غیر آمفتامینی ۴۷۴</p> <p>فصل ۱۴ ۵۱۳</p> <p>بخش ۵ ۵۴۹</p> <p>فصل ۱۵ ۵۵۱</p> <p>ضد دردهای ضد التهابی غیر مخدر ۵۵۱</p> <p>فصل ۱۶ ۵۶۷</p> <p>ضد دردهای افیونی ۵۶۷</p> <p>فصل ۱۷ ۶۱۵</p> <p>آگونیستها و آنتاگونیستهای کانابینوئید ۶۱۵</p> <p>فصل ۱۸ ۶۵۳</p> <p>داروهای روانگردان ۶۵۳</p> <p>بخش ۶ ۶۸۵</p> <p>فصل ۱۹ ۶۸۶</p> <p>داروهای گیاهی موثر بر اختلالات روانی ۶۸۶</p> <p>فصل ۲۰ ۷۰۸</p> <p>استروئیدهای آنابولیک ۷۰۸</p> <p>فصل ۲۱ ۷۳۱</p> <p>موضوعاتی در مورد سوء مصرف دارو ۷۳۱</p>	<p>بخش ۱ ۱۱</p> <p>مقدمهای بر داروشناسی روانی: چگونگی فعل و انفعال داروها با مغز و بدن</p> <p>فصل ۱ ۱۳</p> <p>فارماکوکینتیک: چگونه داروها توسط ۱۳</p> <p>بدن مورد استفاده قرار میگیرند ۱۳</p> <p>فصل ۲ ۵۲</p> <p>فارماکودینامیک: ۵۲</p> <p>داروها چگونه اثر میکنند ۵۲</p> <p>فصل ۳ ۷۸</p> <p>نورون، انتقال سیناپسی و نوروترانسمیترها ۷۸</p> <p>بخش ۲ ۱۰۹</p> <p>فصل ۴ ۱۱۱</p> <p>الکل اتیلیک و مواد استنشاقی مورد سوء مصرف ۱۱۱</p> <p>فصل ۵ ۱۶۳</p> <p>باربیتوراتها، بیهوش کنندههای عمومی، گاما هیدروکسی بوتیریت (GHB) و داروهای ضد صرع ۱۶۳</p> <p>فصل ۶ ۱۸۸</p> <p>بنزودیازپینها و داروهای اضطراب زدا ۱۸۸</p> <p>بخش ۳ ۲۱۵</p> <p>فصل ۷ ۲۱۶</p> <p>داروهای ضد افسردگی ۲۱۶</p> <p>فصل ۸ ۲۷۵</p> <p>داروهای مورد استفاده در درمان اختلال دو قطبی ۲۷۵</p> <p>فصل ۹ ۳۲۱</p> <p>داروهای ضد جنون ۳۲۱</p> <p>منابع ۳۶۲</p>
--	--

مقدمه‌ای بر داروشناسی روانی: چگونگی فعل و انفعال داروها با مغز و بدن

داروشناسی، علمی است که در مورد چگونگی تأثیرگذاری داروها بر بدن بحث می‌کند. داروشناسی روانی زیرمجموعه‌ای از داروشناسی است که در مورد اثربخشی داروها خصوصاً بر مغز و رفتار به مطالعه می‌پردازد. برای فهم عملکردها، کاربردهای رفتاری و درمانی و سوء مصرف بالقوه داروهای مؤثر بر روان، باید از چگونگی پاسخهای بدن به مصرف یک دارو آگاه باشیم.

چنین آگاهی در برگیرنده 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 فارکودینامیک 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: یک دارو از زمانی که وارد معده می‌شود (در صورت مصرف دهانی)، چگونه وارد جریان خون می‌شود؟ زمانی که وارد جریان خون شد به چه صورت در سرتاسر بدن توزیع می‌گردد؟ آیا توزیع آن یکنواخت است؟ اثرات توزیع دارو در بدن چگونه ظاهر می‌شود؟ و در نهایت دارو به چه صورت دفع شده و اثر آن در بدن از بین می‌رود؟

فصل ۲، به حوزه فارماکودینامیک می‌پردازد. این فصل تعامل بین دارو و گیرنده‌هایی که دارو به آن‌ها متصل می‌شود و همچنین چگونگی نتیجه این اتصال را در تغییر و تبدیل عملکرد سلول و رفتار مورد بررسی قرار می‌دهد. گیرنده‌ها در این فصل به دو صورت ساختاری و عملکردی توضیح داده شده‌اند و اینکه چگونه داروها می‌توانند ساختار و عملکرد گیرنده‌ها را تغییر دهند، مورد بحث قرار گرفته است. در نهایت روش‌هایی که زمینه‌ساز تأثیرات درمانی و عوارض جانبی داروها هستند، در این فصل به تصویر کشیده شده است.

فصل ۳ دانش پایه‌ای داروشناختی را به طور اختصاصی درباره عملکرد داروها بر مغز و رفتار شرح می‌دهد. برای آن دسته از خوانندگانی که آشنایی با دانش عصب‌شناسی^۱ ندارند، ساختمان و عملکرد نورون‌ها توضیح داده شده است بدین دلیل که داروهای مؤثر بر روان اثربخشی خود را با اعمال بر بخش‌های مختلف نورون‌ها نشان می‌دهند.

در اینجا نقطه ارتباط بین دو نورون با یکدیگر که سیناپس نام دارد مورد توجه است. ما با مطالعه مراحل انتقال سیناپسی و انتقال دهنده‌های عصبی اختصاصی، قادر به فهم شیوه‌های مختلف عملکرد داروهای مؤثر بر روان و همچنین پیچیدگی عملکرد مغز در سلامتی و بیماری خواهیم بود. به علاوه، فرآیند انتقال سیناپسی، یک جریان ساکن و ایستا نیست بلکه نورون‌ها توانایی تغییر شکل دادن مداوم خودشان را دارند که به آن انعطاف‌پذیری سیناپسی^۲ 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 دائماً در حال عوض کردن وضعیت خودشان هستند. نورون‌های سالم دائماً ارتباطات سیناپسی جدیدی را ایجاد می‌کنند که این ارتباطات، ساختار بسیار زیبایی را که در تعامل با میلیون‌ها نورون دیگر است، به وجود می‌آورند.

1- Neuroscience
2- Synaptic plasticity

فصل ۱

فارماکوکینتیک: چگونه داروها توسط بدن مورد استفاده قرار می گیرند

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^۱ آسپرین به بدن پس از بلعیده شدن قرص.
- ۲- توزیع^۲ 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^۳ (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 خاصی را بر بدن اعمال نخواهد کرد.
- ۴- دفع^۴ متابولیت داروی مصرف شده که معمولاً از طریق ادرار صورت می گیرد.

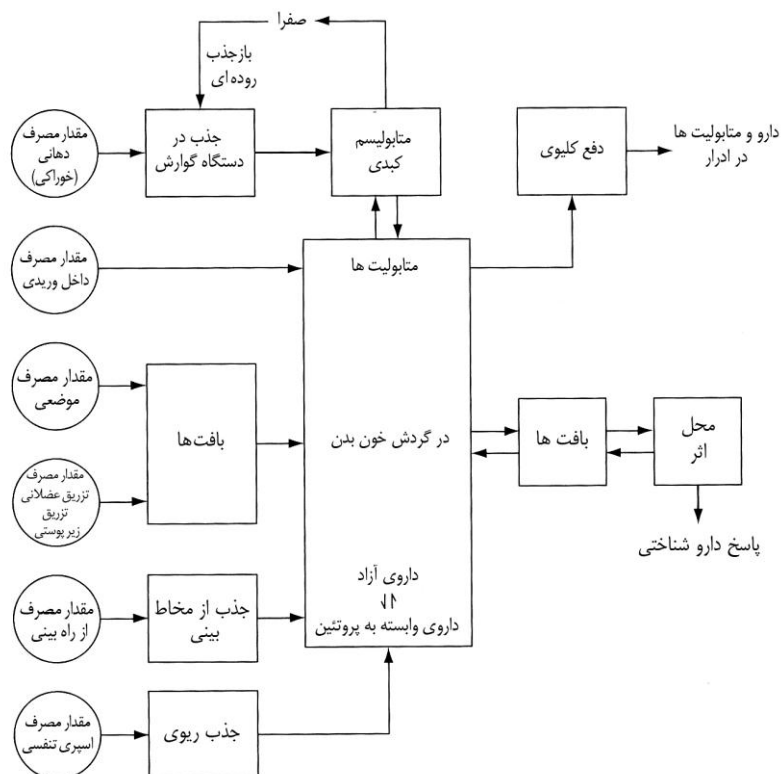
هدف این فصل بررسی مراحل فارماکوکینتیک است و این موضوع را مورد بحث و بررسی قرار می دهد که فارماکوکینتیک چگونه می تواند برای تعیین دوره زمانی اثرگذاری داروها، مورد استفاده قرار گیرد. این فصل همچنین حفظ حالت ثابت سطوح خونی در بدن در ارتباط با اثربخشی درمانی داروها و کنترل میزان فواید درمانی آنها را مورد بررسی قرار می دهد. در نهایت مفاهیم سطح "تحمّل دارو" و "وابستگی" به دارو را نیز معرفی می کند.

1- Absorption
3- Metabolism

2- Distribution
4- Elimination

دانش فارماکوکینتیک همراه با اطلاع از مقدار تجویز، به تعیین میزان غلظت آن در "گیرنده" اش و "شدت" تأثیر دارو بر آن در یک دوره زمانی کمک می‌کند. بنابراین، 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. معمولاً 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) پیچیدگی حرکت دارو در سرتاسر بدن و عملکرد متعادل آن را در محل مورد نظر نشان می‌دهد.

ریشه "کینتیک" در واژه "فارماکوکینتیک" بر حرکت و زمان دلالت دارد. در مورد هر دارویی که در این کتاب مورد بحث قرار گرفته است تمرکز اساسی بر دوره زمانی حرکت دارو در تمام بدن است و خصوصاً "نیمه عمر" داروی مورد نظر و هر عارضه‌ای که از تغییر و تبدیل یا سوخت و ساز دارو ایجاد می‌شود، توضیح داده می‌شود. این دانش در ارتباط با حرکت دارو و همچنین زمان تأثیر آن در بدن، زمینه مهمی را در فهم مکانیسم اثر دارو برای ما فراهم می‌آورد. به طور خلاصه این امر به ما کمک



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

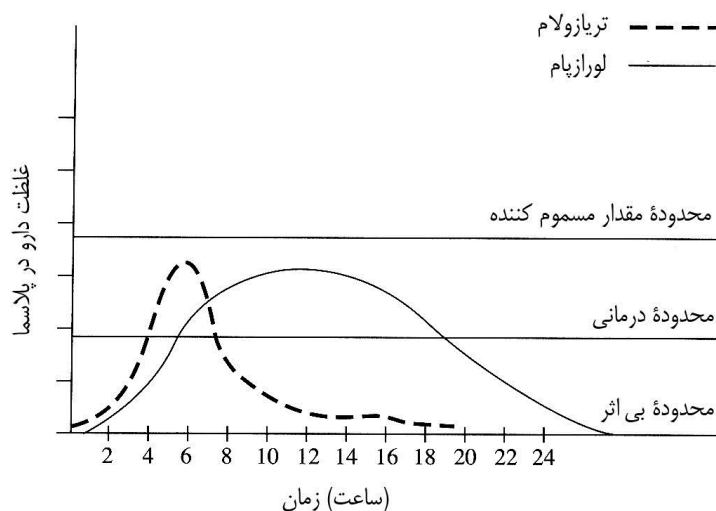
می‌کند تا بین دو دارویی که تقریباً مشابه هم هستند تمایز قایل شویم. به عنوان مثال تفاوت عمده بین دو بنزودیازپین (فصل ۶) لورازپام (آتیوان) و تریازولام (هالسیون) در فارماکوکینتیک آن‌ها است.* هر دوی این داروها عملکرد مغز را کاهش می‌دهند و اثرات تسکینی و ضد اضطرابی دارند. با این حال، لورازپام حداقل ۲۴ ساعت 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 مفیدتری باشد.

تفاوت‌های کینتیک بین لورازپام و تریازولام در شکل (۱-۲) نمایش داده شده است، که این شکل سه دامنه را 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 نشان دهنده مصرف بیش از حد دارو است). تریازولام در مدت زمان کوتاه‌تر و خیلی سریع‌تر وارد جریان گردش خون می‌شود. از طرفی دیگر لورازپام در مدت زمان طولانی‌تری وارد گردش خون می‌شود ولی برای مدت طولانی‌تری در بدن باقی خواهد ماند. اساساً 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 قرار بگیرد که به لحاظ داروشناختی، محل اثر و استمرار اثر آن در یک دوره زمانی و میزان اثر آن را در برگیرد. داروها عمدتاً با یکی از شش روش زیر تجویز می‌شوند:

* 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 سالسیلیک اسید است. و این در حالی است که فقط کمپانی داروسازی بایر (که اولین کمپانی‌ای است که دارنده حق امتیاز استیل سالسیلیک 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.



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.

- از طریق دهان (بلعیده شدن توسط دهان)
- از طریق مقعد (دارو به صورت شیاف در مقعد گذاشته می‌شود).
- تزریقی (به صورت مایع و از طریق تزریق با سوزن و سرنگ انجام می‌شود).
- 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.
- جذب از طریق پوست (معمولاً به شکل داروهایی که به پوست چسبانده می‌شوند).
- جذب توسط غشای مخاطی (از طریق انفیه 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 شیره 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. 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 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. 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 ۷) است.

این دارو کارآیی بالینی محدودی دارد، به این دلیل که اساساً 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 گریپ فروت مصرف کنند بدین علت که در میوه گریپ فروت ماده‌ای وجود دارد (فورانوکومارین)^۱ که از فعالیت آنزیم تجزیه‌کننده بوسپیرون جلوگیری می‌کند، باعث می‌شود که جذب دارو کاملتر و بیشتر انجام گیرد (شکل ۱-۳) و فایده درمانی آن افزایش یابد (لیل جا^۲ و همکاران، ۱۹۹۸، ریدرز^۳ و همکاران، ۲۰۰۶، پاین^۴ و همکاران، ۲۰۰۶).

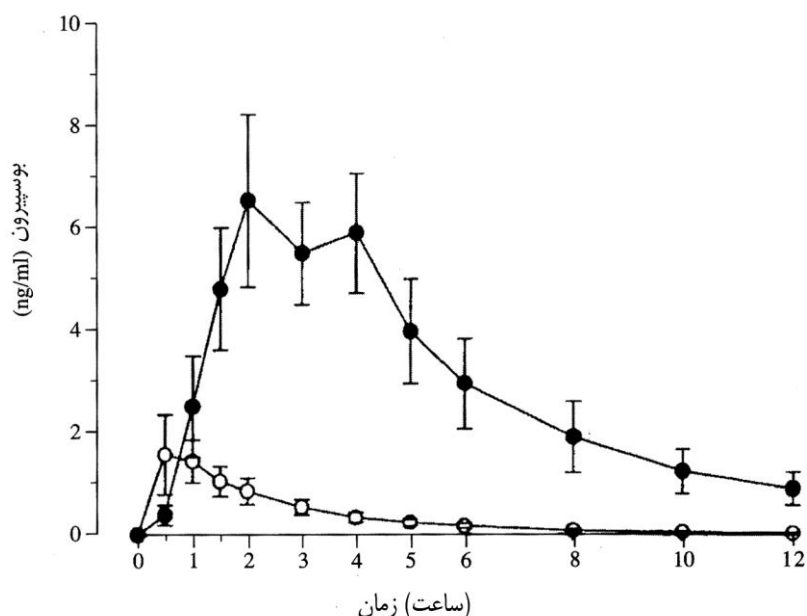
گرین بلات^۵ و همکاران (۲۰۰۳) اثر افزایشی جذب داروی ضد اضطراب دیازپام (والیوم) را زمانی که بعد از مصرف آن آب گریپ فروت نیز خورده می‌شود بررسی و نشان داده‌اند که البته اثر افزایشی جذب داروی دیازپام پس از مصرف آب گریپ فروت در حد اثر افزایشی جذب داروی بوسپیرون پس از مصرف آب گریپ فروت نبوده است. اگر چه مصرف داروها به صورت خوراکی بسیار رایج است ولی این روش مضرات خودش را نیز دارد.

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 دقیقاً چه مقدار از این دارو وارد جریان خون و چه میزان از آن جذب می‌شود، بسته به تفاوت‌های ژنتیکی افراد و همچنین تفاوت‌های ساختمانی خود دارو است

1- Furanocoumarin
4- Paine

2- lilja
5- Greenblatt

3- Rneeders



شکل ۱-۳: غلظت‌های پلاسمایی بوسپیرون (میانگین و خطای استاندارد میانگین) (بر حسب نانوگرم در هر میلی‌متر از پلاسما) در ۱۰ نفر از داوطلبانی که سالم هستند، پس از مصرف دهانی ۱۰ میلی‌گرم بوسپیرون و خوردن ۲۰۰ میلی‌لیتر آب گریپ فروت (حدود OZ ۷) یا آب، ۳ بار در روز به مدت ۲ روز، و در روز سوم با تزریق بوسپیرون ۳۰ و ۹۰ دقیقه بعد. (داده‌ها از لیلیا و همکاران، ۱۹۹۸).

و می‌تواند اثرات متفاوتی را در افراد بر جای بگذارد. 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 (معمولاً به شکل شیاف) و این در مواردی که بیمار حالت تهوع داشته باشد یا هشیار نباشد و یا قادر به بلعیدن نباشد به کار می‌رود. اگر چه جذبی که از این طریق صورت می‌گیرد اغلب نامنظم، غیرقابل پیش‌بینی و ناقص است و خیلی از داروهایی که بدین شکل 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 تفننی به کار می‌رود. نمونه داروهایی که از این طریق مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل نیکوتین به صورت تنباکو در سیگار و تتراهیدروکانابینول^۱ در ماری جوانا و همچنین هروئین تدخینی، کوکائین، کراک و کرانک^۲ متامفتامین می‌باشد. شکل‌های متعدد دیگری از این داروها که به صورت استنشاقی سوء مصرف می‌شوند به صورت مفصل در فصول بعدی این کتاب مورد مطالعه قرار گرفته است.

شواهدی که نشان دهنده عمومیت مصرف داروها به صورت استنشاقی هستند 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.
- ۲- داروهای جذب شده به مویرگ‌های ریوی، وارد سیاهرگ ریوی شده مستقیماً به سمت چپ قلب (سمت شریان سرخرگی) می‌روند (شکل ۴-۱) و از آنجا نیز مستقیماً به آئورت وارد شده و سرخرگ آئورت خون را به مغز می‌رساند. در نتیجه داروهای استنشاقی سرعت جذب بسیار بیشتری نسبت به داروهای تزریقی وریدی دارند. اگر داروهایی که بدین شکل مورد مصرف قرار می‌گیرند به لحاظ رفتاری نیز مورد تقویت قرار گیرند و باعث نشئه شدن و از خود بیخود شدن بیشتر شوند، مورد سوء مصرف بیشتری نیز قرار می‌گیرند و سرعت اثرگذاری آن‌ها بر اثر مصرف زیاد کمتر شده و به حداقل می‌رسد.

تجویز از طریق غشای مخاطی

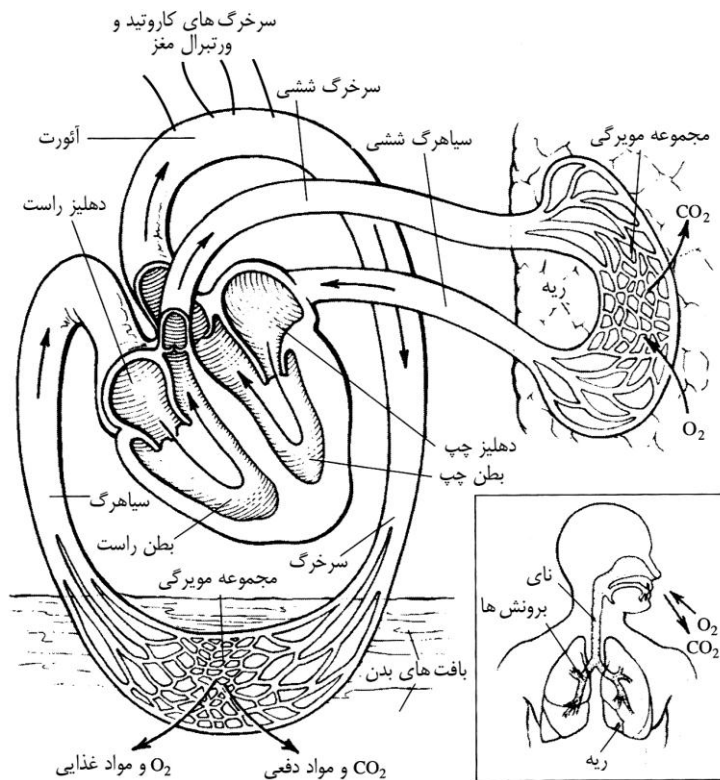
گاهی اوقات داروها از طریق غشای مخاطی و به وسیله دهان یا بینی مصرف می‌شوند که مثال‌هایی از آن عبارتند از:

- یک بیمار قلبی که قرص نیتروگلیسرین را زیر زبان خود قرار می‌دهد و از این طریق دارو به سرعت و مستقیم جذب جریان خون می‌شود.
- پودر کوکائین زمانی که استنشاق می‌شود به غشای مخاط بینی چسبیده و مستقیماً وارد جریان خون می‌گردد. (کوکائین در فصل ۷ مورد بحث قرار گرفته است).
- برای از بین بردن احتقان و گرفتگی بینی اسپری‌هایی وجود دارد که به صورت مستقیم مصرف و وارد غشای مخاطی می‌شود که هم سرعت جذب بالایی دارد و هم این که به صورت موضعی عمل می‌کند و احتقان بینی را از بین می‌برد.

1- Tetrahydrocannabinol

2- Crank

- نیکوتین (فصل ۸) از طریق بینی و به صورت اسپری یا آدامس (فصل ۶) وجود دارد که توسط غشای مخاطی جذب و مستقیماً وارد جریان خون می‌شود.
- کافئین (فصل ۸) به صورت آدامس از سال ۱۹۹۹ در دسترس قرار گرفته است و مصرف آن به این شکل سبب جذب سریع آن می‌شود.



شکل ۱-۴: قلب و جریان گردش خون. خون از چرخه منظم سیاهرگی به قلب باز می‌گردد و وارد دهلیز سیاهرگی قلب می‌شود و در بطن راست به جریان می‌افتد. با انقباض قلب، این خون وارد ریه‌ها می‌شود. در عروق ریوی، دی اکسیدکربن دفع شده و جای آن با اکسیژن عوض می‌شود و خونی که پاک و پر از اکسیژن شده است به قلب باز می‌گردد. با انقباض مجدد قلب، خون اکسیژن‌دار از بطن چپ وارد آئورت شده و از آنجا به سرتاسر بافت‌های بدن و مغز می‌رود، جایی که اکسیژن و مواد غذایی در چرخه منظم مویرگ‌ها با هم جابجا می‌شوند. اکسیژن و مواد غذایی از طریق مویرگ‌ها و دیواره‌های آنها وارد تمام بافت‌های بدن می‌شوند، دی اکسیدکربن (CO_2) و سایر مواد زائد نیز دوباره به خون باز می‌گردند. CO_2 از طریق ریه‌ها دفع شده و سایر مواد زائد نیز در کبد متابولیزه و تجزیه و در نهایت توسط ادرار از بدن تخلیه می‌شوند.

- از سال ۱۹۹۸ داروی خواب‌آور فنتانیل^۱ (فصل ۱۵) 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 کارآیی لازم را ندارد و تزریق مخدرها نیز برای آنان بسیار دردناک است، بسیار مورد مصرف قرار گرفته و رایج شده است.
- اخیراً برای درمان وابستگی به مواد افیونی برای آن دسته از کارمندانی که در شرکتی مشغول به کار هستند، شکل زیرزبانی دارویی که ترکیبی از بوپرونورفین و نالوکسان (یک آنتاگونیست اویپوئیدها) است و آن را باید زیر زبانشان قرار دهند، ساخته شده است. این محصول ترکیبی سابوکسن^۲ نام دارد و در فصل ۱۵ مورد مطالعه قرار گرفته است. بوپرونورفین بر خلاف آنتاگونیست آن یعنی نالوکسان از طریق غشای مخاطی جذب می‌شود. اثر مورد انتظار مصرف نارکوتیک‌ها 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 سوء مصرف بوپرونورفین و یا مصرف غیرمجاز آن به حداقل برسد. این مثال می‌تواند بیانگر چگونگی استفاده از دانش فارماکوکیتیک در موقعیت‌های درمانی خاص باشد.

مصرف از طریق پوست

در طی چندین سال گذشته، تجویز برخی داروها به صورت برچسب‌های پوستی^۳، 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 می‌سازد (شکل ۵-۱). در این حالت دارو به آهستگی از محل اتصال برچسب پوستی وارد جریان خون می‌شود. نمونه‌هایی از چسب‌های حاوی دارو عبارتند از:

- نیکوتین (که برای ترک سیگار مورد استفاده قرار می‌گیرد).
- فنتانیل (که برای درمان درد مزمن به کار می‌رود).
- نیتروگلیسرین (که برای جلوگیری از بروز علائم آنژین صدری در بیماران مبتلا به بیماری کرونر قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد).
- کلونیدین (که برای درمان فشار خون مورد استفاده قرار می‌گیرد).

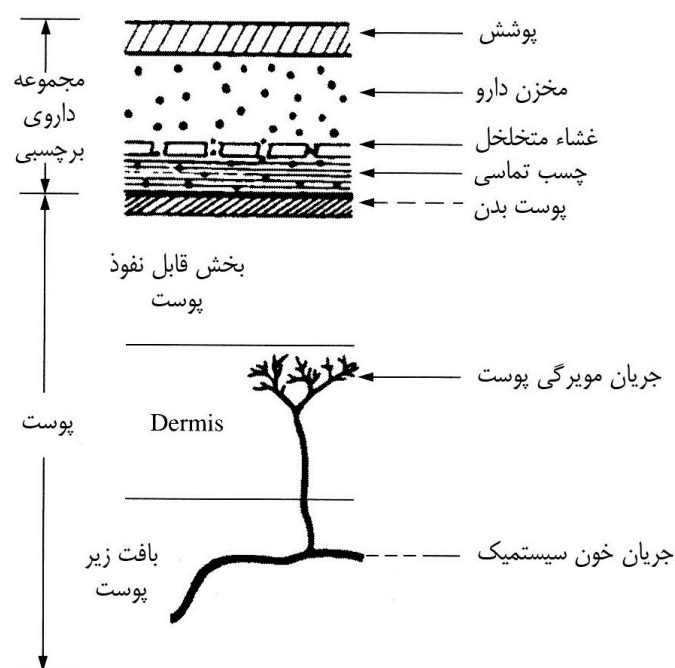
1- Fentanyl

2- Suboxone

3- Transdermal patches

- استروژن (که برای جایگزینی هورمون‌ها در زنان بعد از یائسگی کاربرد دارد).
- اسکوپولامین (که برای جلوگیری از بدحالی حرکت هنگام سفر استفاده می‌شود).
- سلژیلین (که برای درمان افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد، فصل ۹).
- متیل فنیدیت (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. در تمام موارد، دارو به آهستگی و پیوسته از ماده موجود در برچسب پوستی رها و در یک چرخه منظم جذب می‌شود. این روش باعث می‌شود که سطوح دارو در پلاسمای خون، در طی ساعاتی که جذب صورت می‌گیرد، ثابت بماند.



شکل ۱-۵: نمودار برچسب‌های پوستی و رهاسازی مواد آن‌ها بر روی پوست

مصرف تزریقی

تجویز داروها به صورت تزریقی، می‌تواند به شکل "وریدی" (مستقیماً با تزریق درون ورید)، "عضلانی" (مستقیماً با تزریق درون عضله) یا "زیرجلدی" (با تزریق زیر پوست) 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 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 پاسخ دهی 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 زمانیکه 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 آن سریعاً 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 فاجعه باری (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 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 نسبتاً 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 نسبتاً 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. اخیراً برخی سازندگان، داروها را در یک پلیمر میکروسکوپی و با قابلیت جذب بالا قرار می‌دهند و مقدار ثابتی از داروی مورد نظر به صورت روزانه برای مدت یک هفته یا بیشتر آزاد می‌شود. (ریسپریدول کونستا^۱، فصل ۹). همچنین نالتراکسون که یک آنتاگونیست مواد مخدر است در کپسول‌های کوچکی قرار می‌گیرد که تزریق شده و ماده مؤثر طی چندین هفته بطور مستمر وارد جریان خون می‌شود. این محصول جدید که در بازار با نام تجاری ویویترو^۲ وجود دارد به طور خاص برای درمان بیمارانی که وابستگی به مواد افیونی دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تزریق زیرجلدی. جذب داروهایی که از طریق تزریق زیرپوستی انجام می‌شوند، سریع است. میزان دقیق جذب آن عمدتاً 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.

توزیع دارو

دارو پس از جذب به جریان خون، از طریق گردش خون و با عبور از عروق خونی، خود را به محل اثر مورد نظر که همان گیرنده‌ها هستند، می‌رساند. در هر زمان فقط میزان کمی از دارو در بدن می‌تواند خود را به گیرنده مورد نظر برساند (شکل ۱-۱). بخش عمده دارویی که مصرف شده در نقطه‌ای غیر از محل مورد نظر قرار می‌گیرد. به عنوان مثال، در مورد داروهای روانگردان، بخش عمده حرکت دارو در خارج از مغز صورت گرفته و بنابراین تأثیر دارویی مستقیمی ندارد. عوارض جانبی بسیاری از داروها هم می‌تواند مرتبط با توزیع گسترده آن‌ها در مناطق غیر مرتبط با گیرنده‌های مورد نظر باشد. عوارض

1- Risperidol consta

2- Vivitrol

جدول ۱-۱: برخی ویژگی‌های تجویز دارو از طریق تزریق

مسیر	الگوی جذب	فواید خاص	محدودیت‌ها و احتیاط‌ها
وریدی	جذب و تأثیرات آن به سرعت انجام می‌پذیرد.	- مناسب برای مواقع اضطراری - تعیین دقیق مقدار مصرف دارو - برای جلوگیری از سوزش می‌توان حجم زیاد و رقیق شده را تجویز کرد.	- افزایش خطر عوارض ناخواسته - قاعداً تزریق باید بسیار آهسته صورت گیرد. - برای محلول‌های روغنی و مواد غیرقابل حل مناسب نیست.
عضلانی	- اثر سریع در شکل محلول - اثر کند یا تدریجی در حالت معلق و غیرمحلول	- مناسب برای مقادیر مصرف متوسط، محلول‌های روغنی و مواد سوزش آور	- مانع انعقاد خون - ممکن است با بعضی از آزمایشات تشخیصی تداخل کند (مثل فسفوکیناز و کراتین)
زیرجلدی	- اثر سریع در محلول‌ها - اثر کند و تدریجی - ترکیبات غیرمحلول	- مناسب برای داروهای جامد و غیرقابل حل	- برای دوزهای زیاد مناسب نیست. - برای مواد و داروهای سوزش‌آور می‌تواند درد شدیدی را ایجاد کند.

جانمی، نتایجی هستند که از هدفی که دارو به خاطر آن مورد مصرف قرار گرفته است و اثر درمانی دارد متفاوتند.

گردش خون

در یک فرد بزرگسال، قلب در هر دقیقه میزان قابل توجهی خون را توسط سیستم گردش خون به تمام بدن انتقال می‌دهد. بنابراین خون تمیز هر یک دقیقه توسط قلب و جریان گردش خون به تمام بدن رسانده می‌شود. جذب یک دارو توسط جریان خون به سرعت و معمولاً در حدود یک دقیقه صورت می‌گیرد و وارد چرخه منظم گردش خون می‌شود. یک نمای کلی از گردش خون در شکل (۱-۴) نمایش داده شده است. خون برگشتی ابتدا از طریق جریان خون به ریه می‌رسد. در آنجا دی‌اکسیدکربن خون با اکسیژن تعویض شده و بعد از عبور از ریه‌ها خون از طریق عروق دوباره به قلب باز می‌گردد. خون حاوی اکسیژن به قلب باز می‌گردد و از آنجا توسط قلب به آئورت پمپ و انتقال داده می‌شود. از آنجا جریان خون به بخش کوچکی از سرخرگ‌ها و در نهایت به مویرگ‌ها می‌رود. در داخل مویرگ‌ها داروها و مواد غذایی بین خون و سلولی از بدن که باید به آنجا می‌رسیدند با هم جابجا می‌شوند. پس از اینکه خون از مویرگ‌ها عبور کرد دوباره توسط عروق جمع

شده و به قلب باز می‌گردد تا دوباره وارد جریان گردش خون شود. داروهای مؤثر بر روان^۱ بسیار سریع درون بدن و جریان خون توزیع می‌شوند، چون نه تنها محلول در خون بوده بلکه قابلیت حل شدن در آب درون بدن را نیز دارند و از این دو طریق بسیار سریع در سرتاسر بدن توزیع و جذب می‌شوند.

زمانی که یک دارو از طریق خوردن وارد بدن می‌شود، از غشای سلول‌های جدار معده و روده (لوله گوارش) کبد عبور کرده و از آنجا وارد چرخه مرکزی خون می‌شود و سپس به قلب می‌رود تا در تمام بدن توزیع شود. گاهی اوقات و سپس از آنزیم‌های سوخت و ساز دارو لوله گوارش و کبد سبب می‌شوند که حجم کمتری از داروی خورده شده وارد جریان خون گردد. این فرآیند سوخت و ساز مستقیم (گذر اول^۲) نامیده می‌شود. مثالی از این چرخه قبلاً در مورد دو داروی بوسپیرون و دیازپام در ابتدای فصل توضیح داده شده است.

مثال دیگر در مورد الکل اتیلیک و آنزیمی است که الکل را تجزیه و متابولیزه می‌کند. این آنزیم الکل دهیدروژناز نامیده می‌شود. این آنزیم در سلول‌های غشای معده و کبد موجود است. در فصل ۴ خواهیم دید که زن‌ها نسبت به مردان میزان کمتری از این آنزیم را در سلول‌های غشای معده خود دارند و این سبب می‌شود که میزان الکل کمتری درون معده آنان باقی بماند و چاقی و اضافه وزن کمتری نسبت به مردان داشته باشند. سه سطر بعدی تزریق (به هر روشی که صورت گیرد) و یا توسط غشای مخاطی جذب شود، یا جذب توسط روده انجام گیرد در نهایت و به سرعت وارد عروق و رگ‌ها و از آنجا وارد جریان خون می‌شود و به قسمت راست قلب می‌رود (با مقادیر اندکی که ابتدا از کبد عبور کرده است). سپس دارو وارد چرخه عروق ریوی می‌شود و به سمت چپ قلب می‌رود و از آنجا وارد آئورت شده و در نهایت به مغز و اندام‌های بدن می‌رود. داروی سدیم پنتوتال که برای بی‌هوشی تزریق می‌شود مثالی از این مورد است. تزریق وریدی این دارو را وارد گردش خون در قلب می‌کند و از آنجا به ریه‌ها و سپس به مغز می‌رود (شکل ۴-۱). بعد از تزریق این دارو هشیاری در طی ۳۰ ثانیه از بین رفته و فرد بی‌هوش می‌شود.

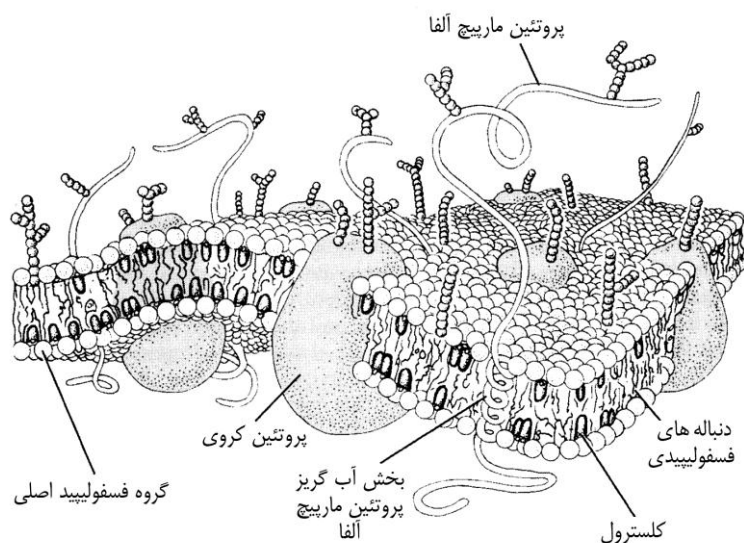
داروهایی که به صورت استنشاقی وارد بدن می‌شوند نیز از طریق ریه‌ها جذب و در عروق ریوی وارد شده و از آنجا مستقیماً به بخش چپ قلب می‌روند و سپس از آنجا به سرعت وارد مغز می‌گردند. تأثیر استعمال تنباکو یا ماری جوانا به صورت سیگار نیز در طی یک بار استنشاق آن اثراتی مشابه به دنبال دارد.

غشای بدنی که سبب توزیع دارو می‌شوند

چهار نوع غشاء مخاطی در بدن وجود دارد که در توزیع دارو مؤثر می‌باشند: ۱- غشای سلولی ۲- دیواره‌های عروقی مویرگ‌ها در دستگاه گردش خون ۳- سد خونی-مغزی و ۴- دیواره جنینی

1- Psychoactive
2- First pass

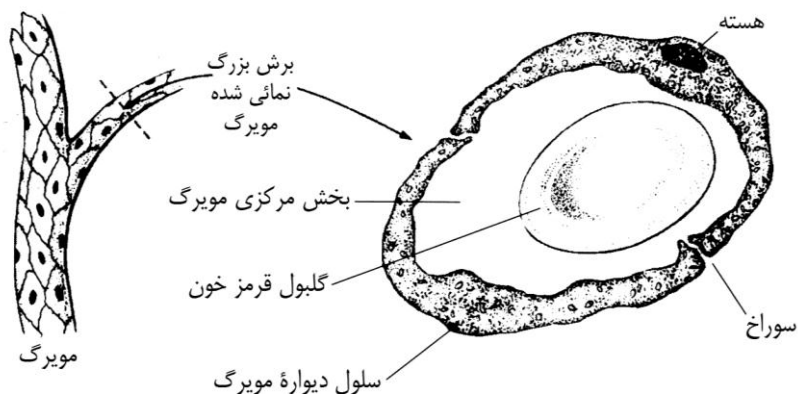
غشاهای سلولی. برای این که یک دارو از طریق معده جذب و وارد یک سلول شود حتماً باید به غشاهای سلولی نفوذ کند. ساختمان و خواص غشاهای سلولی تعیین کننده میزان نفوذپذیری داروها به درون آن‌ها هستند. شکل (۶-۱) دو لایه از این غشاهای نفوذپذیر نسبت به آب و گروهی از مولکول‌ها که "فسفولیپیدها" نامیده می‌شوند، را نشان می‌دهد. مولکول‌های فسفولیپید جزء آن دسته از موادی هستند که در خارج و داخل غشاهای سلولی قرار دارند. خطوط موج داری که در تمام این غشاها به وسعت دیده می‌شوند زنجیره‌های لیپیدی هستند که مولکول‌های فسفولیپید در آن‌ها قرار دارند. بنابراین برای فهم بیشتر می‌توان گفت که درون غشاهای سلولی، دریایی از لیپیدها قرار دارند که درون آن‌ها نیز پروتئین‌ها به صورت معلق دیده می‌شوند. غشاهای سلولی، از چربی و پروتئین ساخته شده‌اند که در واقع یک مانع فیزیکی محسوب می‌شوند که اجازه نفوذ به مولکول‌های داروهای را که کوچک و قابل حل در لیپیدها هستند می‌دهند و نسبت به مولکول‌های بزرگ داروها که غیرقابل حل در لیپیدها هستند، نفوذناپذیر می‌باشند. این غشاها (به عنوان موانعی برای جذب و توزیع داروها) در مواد زیر حائز اهمیت می‌باشند. ۱- موادی که از راه معده و خوردن به جریان خون وارد می‌شوند.



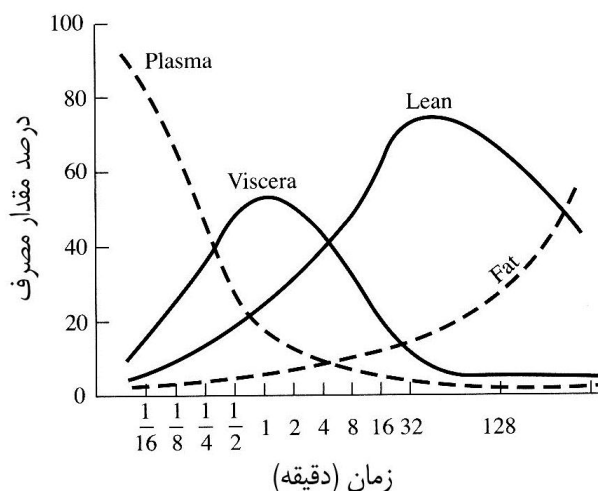
شکل ۶-۱: نمای کلی از یک غشای سلولی که در آن مولکول‌های پروتئین و کلسترول و فسفولیپیدها در کنار هم قرار دارند. هر دو شکل گلبولی و ماریچی پروتئین‌ها در این شکل وجود دارد. مولکول‌های کلسترول‌ها که دنباله مولکول‌های فسفولیپیدها قرار دارند و در فضای بسیار نزدیکی با هیدروفیلیک فسفولیپیدها هستند^۱ بخشی از این دنباله مولکولی در هسته اصلی غشای سلولی است. (برگرفته از ام.اس. برتچر، "مولکول‌های غشای سلولی". مجله علمی آمریکا، ۲۵۳ (۱۹۸۵) صفحه ۱۰۴).

۲- موادی که از طریق مایعی که تمام بافت‌های سلولی بدن را احاطه کرده است به درون سلول‌ها می‌روند ۳- موادی که از خود سلول‌ها به آب و مایعات بدن باز می‌گردند و ۴- موادی که از طریق کلیه‌ها به جریان خون باز می‌گردند.

مویرگ‌ها. بعد از ورود دارو به جریان خون در حدود یک دقیقه بعد دارو توسط خون به تمام نقاط بدن می‌رسد. از آنجا، دارو از جریان خون خارج شده و به طور مساوی بین مویرگ‌های خونی و بافت‌های بدن توزیع می‌شوند. شکل (۷-۱) سطح مقطع یک مویرگ را نشان می‌دهد. مویرگ‌ها دیواره‌هایی از عروق خونی هستند که به صورت لوله‌های بسیار ظریف و کوچک بوده و روی سطح آن‌ها از لایه‌ای سلولی پوشیده شده است که سبب استحکام آن‌ها نیز می‌شود. بین این سلول‌ها منافذ بسیار کوچکی قرار دارند که اجازه عبور مواد و مولکول‌های کوچک را بین خون و بافت‌های بدن می‌دهند. قطر این منافذ چیزی در حدود ۹۰ و ۱۵۰ آنگستروم است که این مقدار بزرگتر از اندازه اغلب مولکول‌های دارویی است. بنابراین اغلب داروها به سادگی از طریق این منافذ و از غشای مویرگ‌ها عبور می‌کنند تا زمانی که تعادل بین غلظت‌های دارو در خون و بافت بدن و آب برقرار گردد. انتقال مولکول‌های دارو بین پلاسمای خون و بافت‌های بدن به میزان حلالیت لیپیدها بستگی دارد چرا که غشای این منافذ به اندازه کافی برای جذب و عبور مولکول‌های غیرقابل حل چربی نیز بزرگ هستند و اجازه نفوذ به آن‌ها نیز می‌دهند. اگر چه این منافذ در غشای مویرگ‌ها برای نفوذ و عبور گلبول‌های قرمز خون و پروتئین‌های موجود در پلاسما بزرگ هستند، اجازه نفوذ این مواد را به جریان



شکل ۷-۱: برش عرضی از یک مویرگ خونی، درون مویرگ‌ها، مایعاتی جریان دارند که حاوی پروتئین‌ها، و گلبول‌های خونی از جمله گلبول‌های قرمز خون هستند. مویرگ‌ها خودشان از سلول‌هایی ساخته شده‌اند که کاملاً به صورت استوانه‌ای دور مویرگ‌ها را احاطه کرده‌اند. منافذ نفوذپذیر نسبت به مایعات بر روی آن‌ها قرار دارند و اجازه نفوذ آزادانه پلاسمای خون و سایر مایعات را به درون خودشان می‌دهند.



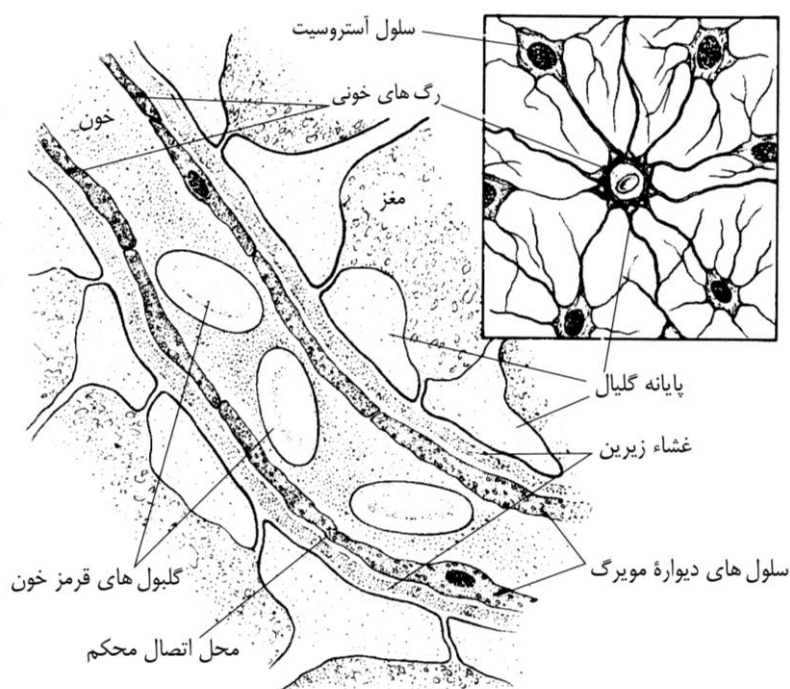
شکل ۱-۸: شکل توزیع داروهای لیپیدی حلال (تیوپنتال و باریتورات‌ها که در فصل ۵ بررسی خواهند شد) در پلاسمای خون، چربی‌های بدن عضلات و بافت‌های احشایی در زمان‌های گوناگون بعد از تزریق و ورود دارو به بدن. مقیاس‌های زمانی بر حسب دقیقه می‌باشند.

خون نمی‌دهند. بنابراین تنها داروهایی که به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند، می‌توانند به سادگی از منافذ غشای مویرگ‌ها عبور کنند. میزان جذب دارو به بافت‌های مختلف بدن به دو عامل بستگی دارد: میزان جریان خونی که از بافت‌ها می‌گذرد و سهولت عبور مولکول‌های دارو از غشای مویرگ‌ها.

بدین دلیل که جریان خون بیشتر از مغز و کمتر از استخوان‌ها، مفاصل و چربی‌ها عبور می‌کند توزیع دارو عموماً الگوی مشابهی دارد (شکل ۱-۸). در اینجا ارائه مثالی می‌تواند مفید باشد. زمانی که ماری جوآنا مصرف می‌شود، داروی فعال آن تتراهیدروکانابینول (THC فصل ۱۸) از طریق پلاسمای خون و در حدود ۱۰ تا ۲۰ نانوگرم از دارو در هر میلی‌لیتر وارد جریان خون می‌شود بلافاصله پس از اینکه ماری جوآنا توسط فرد کشیده و مصرف شود در حدود ۳۰ دقیقه، در خون به سطح ۵۰ تا ۱۰۰ نانوگرم/میلی‌لیتر می‌رسد که در حدود ۱ ساعت بعد این میزان به کمتر از ۵ تا ۱۰ نانوگرم/میلی‌لیتر در پلاسمای خون افت می‌کند به این علت که دارو به سرعت وارد چربی‌های بدن می‌شود. از آنجا به آهستگی وارد پلاسمای خون شده و متابولیزه می‌شود و به صورت غیرفعال در می‌آید و به شکل کربوکسی-THC از طریق ادرار دفع می‌گردد.

سد خونی- مغزی. مغز نیازمند یک محیط حفاظتی خوب است که عملکردهای آن را متعادل کند و برای این امر ساختاری در آن قرار دارد که سد خونی- مغزی نامیده می‌شود و نقش بسیار کلیدی در حفظ یک محیط حمایتی برای مغز دارد. دیواره خونی- مغزی از سلول‌هایی ساخته شده است که در

مغز هستند و بر تمام مویرگ‌های خونی تأثیرگذارند (شکل ۹-۱). در بقیه اندام‌های بدن غشای مویرگ‌ها داری منافذی هستند. در مغز، مویرگ‌ها به صورت مستحکم و متصل به هم قرار دارند و این مویرگ‌ها در خارج توسط دیواره‌ای از جنس چربی که تحت عنوان پوشش یا "غلاف گلیایی" نامیده می‌شود و از سلول‌های آستروسیت نزدیک خودش به وجود آمده است، احاطه شده‌اند. بنابراین نفوذ یک دارو به درون مغز از طریق عبور از مویرگ‌های مغزی و دیواره‌های آن‌ها باید صورت گیرد چرا که منافذی برای عبور از غشای سلول‌های آستروسیت وجود ندارد. بدین صورت، به عنوان یک قاعده کلی میزان عبور دارو و نفوذ آن به مغز تحت تأثیر دو عامل قرار دارد: ۱- اندازه مولکول دارو و ۲- میزان محلول بودن آن در چربی. داروهای یونیزه شده با مولکول‌های بزرگ به سختی به مغز نفوذ می‌کنند درحالی که داروهای محلول در چربی با مولکول‌های کوچک، سریع‌تر نفوذ می‌کنند. مولکول‌های اغلب داروهای مؤثر بر روان به اندازه کافی کوچک و محلول در چربی‌ها هستند



شکل ۹-۱: سد خونی-مغزی. خون و مغز از طریق سلول‌های مویرگی که به سختی به هم چسبیده‌اند و به وسیله پوششی بر روی خود تحت عنوان غشای گلیایی که متشکل از سلول‌های آستروسیتی است، از هم جدا شده‌اند. دارویی که توسط جریان خون در مغز منتشر می‌شود، در ابتدا باید از سلول‌های دیواره مویرگ‌ها عبور کند و از منافذ بسیار محکمی که در بین آن‌ها وجود دارد بگذرد و سپس از آنجا وارد پوشش گلیایی شود.

و می‌توانند از سد خونی- مغزی عبور کنند و وارد نورون‌های مغز شوند. داروهایی که توانایی عبور از این سد را ندارند در بیرون از سیستم عصبی مرکزی (CNS) باقی می‌مانند. پنی سیلین نمونه‌ای از داروهای ذکر شده است. این دارو از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کند و برای درمان آن دسته از عفونت‌هایی که در سیستم عصبی مرکزی هستند مؤثر نیست بلکه آنتی‌بیوتیکی است که برای عفونت‌های خارج از دستگاه عصبی مرکزی مؤثر است. پاردریج^۱ (۲۰۰۳) مشکلات مرتبط با سد خونی- مغزی در ساخت داروهای جدید برای بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی را مورد بحث قرار داده است:

تنها گروه کمی از داروها که حاوی مولکول‌های کوچک محلول در چربی و حجم مولکولی کم هستند قابلیت عبور از سد خونی- مغزی را دارند. و تنها چند بیماری هستند که این طبقه از داروها برای آن‌ها مناسب است و به درمان آن‌ها کمک می‌کند از جمله این بیماری‌ها، افسردگی، اختلالات خلقی، اسکیزوفرنی، دردهای مزمن و صرع می‌باشند. در مقابل بسیاری از بیماری‌های جدی مغزی به این نوع مولکول‌های دارویی پاسخ مناسب درمانی نمی‌دهند که عبارتند از: آلزایمر، سکتة مغزی، جراحات وارده به مغز و نخاع، سرطان مغز، عفونت‌های مغزی ناشی از HIV، انواع مختلف اختلال آتاکسی، مالتیپل اسکلروزیس، هانتینگتون و اختلالات ژنتیکی مغز که در دوره کودکی ظاهر می‌شود (ص ۹۱).

پاردریج نتیجه گرفت که ایجاد روندهای درمانی جدید برای بیماری‌های مغزی به دلیل ناتوانی در حل مشکلات مرتبط با انتقال دارو از سدخونی- مغزی با مانع مواجه شده است. دیگر اینکه عدم وجود تحقیقات علمی مهم‌ترین عامل محدودکننده بر سر راه ساخت داروهای مغزی در آینده است.

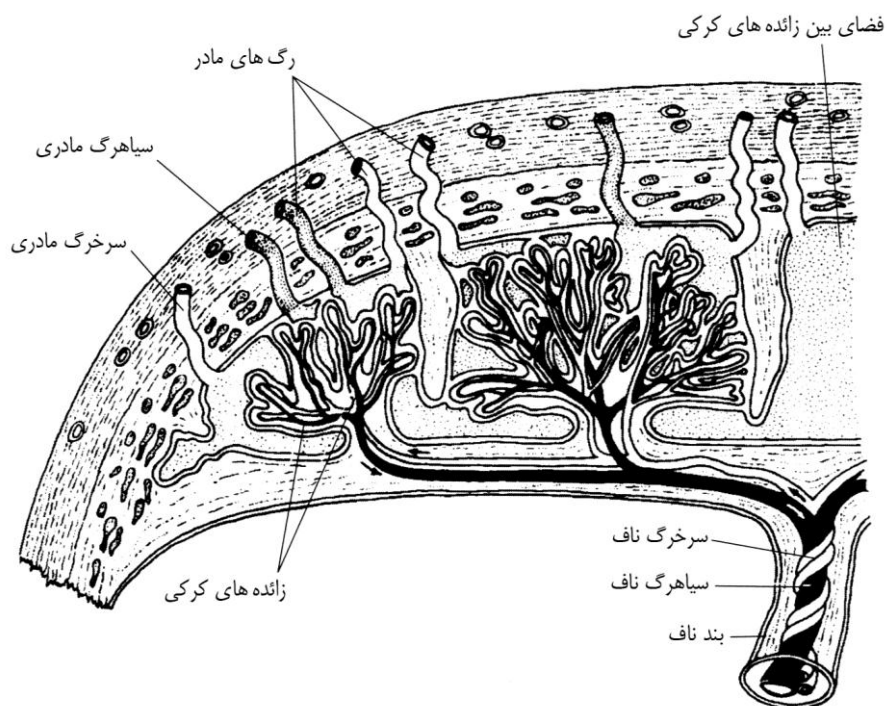
دیواره جفت. در میان تمام سیستم‌های غشایی بدن، غشای جفت منحصر به فرد است و در بین افراد مختلف با توجه به زمینه‌های ژنتیکی و میزان حساسیت به دارو متفاوت است.

جنین مواد غذایی مورد نیاز را از طریق دیواره جفت به دست می‌آورد و همچنین مواد اضافی و زائد را نیز از طریق همین دیواره از بدن خارج می‌کند. وابستگی جنین به مادر تا جایی است که اگر مادر مواد خارجی مثل داروها یا بعضی از مواد سمی را مصرف کند تأثیرات این مواد از طریق دیواره جفت و از طریق خون مادر به جنین منتقل می‌شود (گیلستراب^۲ و لیتل^۳، ۱۹۹۸). دیواره جفتی جنین در بحث پیرامون داروهای منفرد بیشتر بررسی خواهد شد.

در شکل (۱-۱۰) یک طرح کلی از شبکه جفتی جنینی که از طریق آن مواد بین بدن مادر و جنین در تبادل هستند، نمایش داده شده است. در کل یک دیواره جفتی جنینی که کامل رشد کرده باشد از شبکه‌ای از رگ‌ها و عروق خونی و میزان زیادی خون مادر ساخته شده است که از طریق مویرگ‌های خونی این دیواره تبادلات مواد بین مادر و جنین صورت می‌پذیرد. اکسیژن و مواد غذایی از طریق خون مادر وارد بدن جنین می‌شود و این در حالی است که دی‌اکسیدکربن و سایر مواد زائد از درون بدن جنین توسط دیواره جفتی جنین و از طریق جریان خون به بدن مادر منتقل می‌شود. غشاهایی که

خون جنین را از خون مادر جدا می‌کنند به صورت غشاهایی نفوذپذیر و با تراوایی بالا در غشاهای سلول‌های بدن وجود دارند. به عبارت دیگر، داروها از طریق نفوذپذیر بودن غشای جفتی وارد بدن شده و در آنجا منتشر می‌شوند. مواد محلول در چربی (مثل تمام داروهای مؤثر بر روان) به سرعت و سادگی و بدون هیچگونه محدودیتی در بدن انتشار پیدا می‌کنند. این دیدگاه که دیواره جفتی جنین به عنوان مانعی برای نفوذ داروها به بدن است، دیدگاه دقیقی نیست. نظریه بهتر این است که جنین حداقل تا حدودی تحت تأثیر داروهایی که مادر مصرف می‌کند قرار می‌گیرد.

در کل تمام داروهای مؤثر بر روان (تمام آن‌هایی که در این کتاب مورد بررسی قرار گرفته‌اند) به همان میزانی که در جریان خون مادر وجود دارند در جنین نیز یافت می‌شوند. با این حال، وجود دارو لزوماً برای جنین زیان‌آور نیست. البته بعضی از داروها و مصرف آن‌ها برای زنان باردار یا زنانی که احتمال بارداری در آن‌ها وجود دارد، می‌تواند خطرناکی را در پی داشته باشد و بهتر است زنان باردار از مصرف این داروها خودداری کنند. الکل یکی از مثال‌های آشکار برای این داروهاست. تحقیقات نشان داده است که مصرف بسیاری از داروهای مؤثر بر روان توسط زنان باردار اثرات سوئی بر رشد و نمو



شکل ۱-۱: شبکه جفت جنین، خون مادر و جنین را از هم جدا می‌سازد. به ارتباط بسیار نزدیک بین خون جنین و مادر در محل برجستگی غشاء توجه کنید.