

باغچه خندان

طیبات همراه است،

همراه سگنی قلب و اندیشه



سرشناسه	بابامحمدی درجری نژاد، شهرزاد، ۱۳۷۴-
عنوان و نام پدیدآور	مرجع تخصصی دارو در روان پزشکی (۱): خلاصه درس ویژه آزمون ارتقاء و مورد تخصصی ۱۴۰۵ Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. Psychiatry. 5th ed, section v, 2024/ تهران: کاردیا، ۱۴۰۴.
مشخصات نشر	۲۰۶ ص: مصور(رنگی). ج ۲۲
مشخصات ظاهری	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۳۹-۹ شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۴۷-۴
شابک	۱۲۱۰۰۰۰۰ ریال: شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۴۷-۴
مدیر برنامه ریزی و تولید	الیه شهدادی
وضعیت فهرست نویسی	فیپا
یادداشت	کتاب حاضر ترجمه و تلخیص بخشی از کتاب " Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. Psychiatry. 5th ed, 2024 " به ویراستاری الن تاسمن... [و دیگران] است.
موضوع	روان پزشکی Psychiatry پزشک و بیمار Physician and patient
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	تزمین، آلن، ۱۹۴۷ - م.
شناسه افزوده	Tasman, Allan
رده بندی کنگره	RC ۴۵۴
رده بندی دیویی	۸۹/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	۹۷۰۷۳۵۴
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیپا

مرجع تخصصی دارو در روان پزشکی (۱): برگرفته از کتاب "Tasman's Psychiatry" است.	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
ترجمه و تلخیص: دکتر شهرزاد بابامحمدی درجری نژاد	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۳
ناشر: انتشارات کاردیا	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۴۷-۴
صفحه آرا: رزیدنت یار- صبا درخشان فرد	شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۳۹-۹
طراح و گرافیکست: رزیدنت یار	بهاء: ۱.۲۱۰.۰۰۰ تومان

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰، ۰۲۱-۸۸ ۹۴۵ ۲۰۸، ۰۲۱-۸۸ ۹۴۵ ۲۱۶، شماره تماس ویژه: ۰۲۱-۹۱۰۹۵۹۶۷

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

مرجع تخصصی

دارو در

روان پزشکی (۱)

خلاصه درس ویژه آزمون ارتقاء و مورد تخصصی ۱۴۰۵

Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB.
Psychiatry.5th ed, section v, 2024/

ترجمه و تلخیص



دکتر شهرزاد بابامحمدی درجری نژاد

رتبه ۱۰ درصد مورد تخصصی ۱۴۰۴

هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان



سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش ناممذود و رمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم فود و رسم فطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

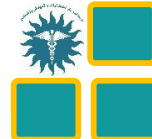
فدایا از شاگردان درگاهت و مقیقت‌جویان راحت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آنچه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آفرین پیشرفت‌های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین فود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبمٹ روان پزشکی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به فود افتصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پور ندیم



مقدمه مؤلف

علم روانپزشکی یکی از شایه های پویا و جوان علم پزشکی است و دامنه اطلاعات دارویی در حوزه روانپزشکی به سرعت در حال تغییر و نیازمند بازنگریست. لذا بر این شدیم بکوشیم در تالیف این کتاب تمام نکات مهم مربوط به مبحث داروشناسی تاسمن ۲۰۲۴ را مورد پوشش قرار دهیم تا راهنمایی جامع برای پزشکان فراهم کنیم.

تغییر اندیکاسیون داروها ، اضافه شدن داروهای جدید به درمان ، کم کاربرد بودن و فرار بودن تعدادی از داروهای روان و نیاز به مرور اطلاعات به روز برای دستیاران عزیز که جزو پالتهای بنده نیز در زمان تمصیل بوده، انگیزه ای برای تالیف این کتاب شده است.

بر خود لازم میدانم از تمامی دوستانی که در این راه حمایت خود را دریغ نکرده اند کمال قدردانی را به عمل آورم؛

و امید است نسل به نسل این مسیر ادامه پیدا کند.

دکتر شهرزاد بابامممدی

اسفند ۱۴۰۴

فهرست مطالب



- فصل ۱۲۰: اصول کلی دارودرمانی ۱۱
- فصل ۱۲۱: نام‌گذاری مبتنی بر علوم اعصاب (Neuroscience-Based Nomenclature - NbN) ۳۱
- فصل ۱۲۲: فارماکوژنومیکس و روان‌پزشکی دقیق (Pharmacogenomics and Precision Psychiatry) ۴۵
- فصل ۱۲۳: دیدگاه‌های فرهنگی و قومی در روان‌داروشناسی
(Cultural and Ethnic Perspectives in Psychopharmacology) ۶۷
- فصل ۱۲۴: پایبندی به درمان دارویی در اختلالات روان‌پزشکی
(Adherence with Medication Treatment in Psychiatric Disorders) ۹۵
- فصل ۱۲۵: داروهای افسردگی: افزایش‌دهنده‌های مونوآمین و اسکتامین (ضد افسردگی‌ها)
Monoamine Enhancers and Esketamine (Antidepressants): Medications for Depression ۱۳۷

اصول کلی دارو درمانی

استفاده از داروهای سایکوتروپیک (روان گردان) در روانپزشکی از اواخر قرن ۱۹ آغاز شد و هدف درمان اختلالات روانی را از بهبود علائم به سمت افزایش عملکرد اجتماعی تغییر داد. این داروها همچنان به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند.

درمانگران با انتخاب دارو و دوز مناسب، به شیوه‌ی صحیح و برای جمعیت بیمار مناسب، بیماران را در مسیر بهبودی و بازیابی عملکرد خود هدایت می‌کنند.

برای این هدف، نیاز به یک رابطه‌ی مؤثر بین بیمار و درمانگر، تشخیص دقیق و انتخاب داروی مناسب است. درک اثرات و عوارض جانبی داروها مستلزم آشنایی با مفاهیمی مانند پایبندی به درمان، فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و فارماکوژنومیک است. فارماکوکینتیک تحت تأثیر فرایندهایی مانند تجویز دارو، جذب، توزیع، متابولیسم و دفع قرار دارد و از سوی دیگر، عواملی مانند محیط، ژنتیک، افزایش سن، بیماری‌های همزمان و مصرف همزمان سایر داروها نیز روی آن اثرگذارند. آگاهی از این عوامل برای تجویز و درمان مؤثر، ضروری است.

برای ایجاد یک رابطه‌ی مناسب با بیمار، لازم است هنگام تصمیم‌گیری درمانی با بیمار، مفاهیم برنامه‌ریزی درمان مبتنی بر شواهد (evidence based treatment planning) و تصمیم‌گیری مشترک (shared decision making) (SDM) مورد توجه قرار گیرند.

در نهایت، پس از تجویز دارو، ارزیابی اثربخشی و عوارض جانبی ضرورت دارد.

هدف این فصل، مرور دانش پایه‌ای لازم برای انجام دارودرمانی مؤثر است؛ دانش که در نهایت منجر به دارودرمانی ایمن و کارآمد خواهد شد.

مقدمه

استفاده از داروهای سایکوتروپیک از اواخر قرن نوزدهم آغاز شد، با معرفی مورفین و سایر داروهایی که رویکرد درمانی را از مهار فیزیکی بیماران به سمت تنظیم رفتار تغییر دادند.

در دهه‌ی ۱۹۵۰، ورود کلرپرومازین تحولی بنیادین ایجاد کرد، طوری که روش‌های شوک درمانی و جراحی تا حد زیادی کنار گذاشته شد و هدف درمان از کاهش علائم به برگرداندن عملکرد اجتماعی بیماران تغییر یافت. امروزه داروهای روانپزشکی به طور گسترده‌ای استفاده می‌شوند.



۷/۲ درصد جمعیت عمومی، حداقل یک داروی سایکوتروپ مصرف می‌کنند. تقریباً یک نفر از هر پنج سالمند ساکن جامعه و ۴۷ درصد سالمندان مقیم مراکز نگهداری به طور منظم داروهای روان استفاده می‌کنند. علاوه بر این در بین بیماران روانپزشکی، ۸۷ درصد داروی سایکوتروپ مصرف می‌کنند و ۵۸ درصد از آن‌ها، همزمان دو داروی سایکوتروپ یا بیشتر مصرف می‌کنند، نرخی که هر ساله در حال افزایش است. درمانگر باید داروی مناسب را با دوز مناسب، به فرد مناسب و با روش مناسب تجویز کند تا بیمار را در مسیر بهبودی هدایت نماید. این امر مستلزم شناخت کامل فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک است و از پایه‌هایی همچون تشخیص درست، انتخاب صحیح دارو و پایبندی به درمان آغاز می‌شود. عامل مؤثر بر فارماکوکینتیک شامل نحوه‌ی تجویز دارو، جذب، توزیع، متابولیسم و دفع است. این فرایندها تحت تأثیر عوامل محیطی مانند: افزایش سن، بیماری همراه، مصرف همزمان سایر داروها هستند و زمینه‌ی ژنتیکی فرد نیز در آن‌ها نقش دارد. اثرات دارویی با مفهوم نوروترانسمیتر - گیرنده توضیح داده می‌شوند. مفهومی که بیان می‌کند چگونه داروهای مختلف بر گیرنده‌ها اثر می‌گذارند و عملکرد نوروترانسمیترها را تعدیل می‌کنند. رفتار نوروترانسمیترها در گیرنده‌ها با استفاده از تصویر برداری PET قابل مشاهده است، این روش امکان بررسی علمی فارماکوکینتیک و اثرات بالینی و عوارض داروها را فراهم می‌کند. می‌دانیم که تفاوت‌های فردی گسترده‌ای در اثرات و عوارض داروهای روان گردان وجود دارد. این تفاوت‌ها هم از عوامل فارماکوکینتیک (PK) و هم فارماکودینامیک (PD) ناشی می‌شوند و ژنتیک در هر دو نقش دارد. پیشرفت در زمینه‌ی فارماکوژنومیک در این حوزه، به تدریج در پیش‌بینی پاسخ به دارو و عوارض جانبی داروها نقش پیدا می‌کند. برای تغییر رویکرد از "تجویز دارو" به "دارو درمانی" (فارماکوتراپی) مهم است که رابطه‌ی درمانگر - بیمار به گونه‌ای برقرار باشد که در آن بیمار، دارو را بپذیرد. مفهوم تصمیم‌گیری مشترک (SDM) که مبتنی بر شواهد است و شامل تصمیم‌گیری مشترک بین درمانگر و بیمار می‌شود برای اتخاذ تصمیمات درمانی با بیماران ضروری است. ارزیابی و پایش اثربخشی و عوارض جانبی دارو، پس از تجویز ضرورت دارد. داروهای روانپزشکی ممکن است به مدت طولانی مصرف شوند و علاوه بر اثرات مستقیم دارویی، لازم است عوارض متابولیک و غیره تحت نظر قرار گیرند. این فصل دانش پایه لازم برای دارو درمانی مؤثر را جمع بندی می‌کند و در نهایت هدفش کمک به اجرای دارودرمانی ایمن و کارآمد است. در دارو درمانی، هدف انتخاب داروی مناسب برای بیمار مناسب است که به آن پزشکی دقیق یا "precision medicine" گفته می‌شود و دستیابی به تعادل مطلوب بین حداکثر فایده و حداقل ریسک را مد نظر قرار دارد.



پزشکی مبتنی بر شواهد (EBM) ابزاری برای جستجوی بهترین راهکار برای رسیدن به این هدف است. ویژگی‌های EBM شامل موارد زیر است:

- ۱) معرفی مفهوم سلسله مراتب شواهد برای تصمیم‌گیری بالینی
 - ۲) ارائه روش‌هایی که امکان می‌دهد درمانگر، قوی‌ترین شواهد ممکن را ارزیابی کند.
 - ۳) ارائه روش‌هایی برای استفاده عملی از شواهد در عمل بالینی
- علاوه بر این، EBM روش‌هایی برای تصمیم‌گیری بالینی بر اساس چهار عامل را پیشنهاد می‌کند:

- ارزش‌ها و ترجیحات بیمار
- شرایط بالینی فردی
- شواهد موجود
- مهارت‌های حرفه‌ای درمانگر

در انتخاب دارو، تصمیم‌گیری‌ها نباید تنها بر پایه‌ی منطق علمی صورت گیرد، بلکه باید ارزش‌ها و ترجیحات بیمار نیز مد نظر قرار گیرد و باید اطلاعات موجود به دقت بررسی شوند. این اطلاعات شامل:

اطلاعات بیمار ← شامل تشخیص، وضعیت بالینی و خواسته‌های او
اطلاعات دارو ← شامل خصوصیات دارو، اثربخشی و ایمنی آن که با مطالعات بالینی اثبات شده.
اگر دارویی برای بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه بالینی را دارند، با دوز و روش تجویز مطابق مطالعه تجویز شود، می‌توان مطمئن بود که همان اثربخشی مطالعه به دست خواهد آمد.
با این حال، در شرایط واقعی، بیماران و وضعیت‌های پزشکی وجود دارند که نمی‌توانند در مطالعات بالینی شرکت کنند. بنابراین لازم است تفاوت‌های بین نتایج مطالعات بالینی و عملکرد دارو در زندگی واقعی بیمار، با تمامی کوموربیدها و شرایط شخصی او درک شود.

فارماکوکینتیک (PK)

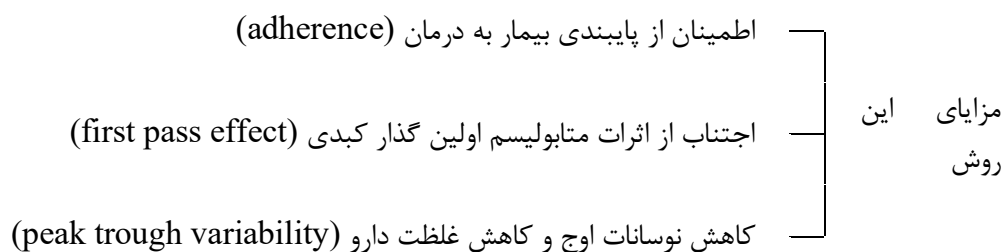
حتی اگر دارویی مطابق با دستورالعمل درج شده در بروشور تجویز شود، ممکن است اثربخشی مورد انتظار را نداشته باشد یا عوارض جانبی ایجاد کند. تفاوت‌های فردی در اثربخشی دارو به عواملی مانند: میزان دسترسی دارو به محل هدف (target organ)، محل اثر دارو و غلظت دارو در خون محیطی مرتبط است. به همین دلیل فارماکوکینتیک، که تغییرات غلظت دارو در خون را در طول زمان پس از تجویز توصیف می‌کند، اهمیت دارد.

تجویز دارو

شکل دارویی و نحوه‌ی تجویز دارو از عوامل مهم در فارماکوکینتیک هستند. سریع‌ترین مسیر رسیدن دارو به مغز معمولاً از طریق استنشاق (inhalation) است. در روانپزشکی معمولاً تنها دارویی که از این طریق تجویز می‌شود، لوکساپین استنشاقی برای کنترل آژیتاسیون است.



اغلب تزریق وریدی (IV)، سریع‌ترین روش برای ورود به جریان خون است و بیشترین کنترل بر میزان قرارگیری دارو در بدن را فراهم می‌کند، اما این روش در روانپزشکی رایج نیست. مسیر دیگر، تجویز عضلانی (IM) است که شامل تزریق‌های کوتاه اثر برای آرام سازی حالات آژیته و تزریق‌های طولانی اثر برای درمان نگهدارنده است. در تزریق طولانی اثر، سطح دارو در خون به تدریج افزایش یافته و برای هفته‌ها یا ماه‌ها حفظ می‌شود.



بنابراین این روش می‌تواند یک شیوه‌ی درمانی بسیار مؤثر در درمان‌های روانپزشکی طولانی مدت باشد، مانند درمان آنتی‌سایکوتیک برای اسکیزوفرنی.

در واقع زمانی که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با داروهای تزریقی طولانی اثر درمان می‌شوند، میزان بستری مجدد کاهش می‌یابد.

✓ رایج‌ترین مسیر دارو، به شکل خوراکی است (PO).

انواع داروهای خوراکی شامل: قرص‌ها، قرص‌های تجزیه شونده در دهان، محلول، سوسپانسیون و فرمولاسیون‌های گسترده رهش می‌باشند.

فرم خوراکی ← تجویز فعال دارو توسط خود بیمار است که احترام به اراده‌ی بیمار می‌باشد اما پایبندی به درمان را تغییر می‌دهد.

✓ فرم‌های گسترده رهش، زمان بیشتری برای رسیدن به حداکثر غلظت دارو در خون (T max) نیاز دارند:

- تعداد دفعات مصرفشان در روز کاهش می‌یابد.

- دامنه‌ی غلظت اوج و حداقل دارو در حالت پایدار پس از مصرف مکرر کاهش می‌یابد.

- نهایتاً، عوارض ناشی از غلظت اوج و کاهش اثربخشی ناشی از حداقل غلظت کاهش می‌یابد.

✓ پیچ‌های پوستی، به عنوان یک مسیر جدید تجویز، گسترش یافته‌اند. تحت تأثیر اولین گذر کبدی قرار نمی‌گیرند و غلظت پلاسمایی پایدار دارند که ویژگی میانی بین تزریق‌های بلندمدت و فرمولاسیون‌های خوراکی گسترده رهش است.



✓ اخیراً مسیر تجویز داخل بینی "intranasal" برای اس کتامین به عنوان درمان کمکی افسردگی در کنار داروهای مرسوم معرفی شده است که جذب سریع دارو را میسر می‌کند، ایمن و مؤثر است و با ایجاد درد برای بیمار همراه نیست و تحت تأثیر اولین گذر قرار نمی‌گیرد.

جذب

جذب دارو ها از دستگاه گوارش به ورید پورتال بر اساس شیب غلظت و از طریق انتقال انتشار (diffusional transport) انجام می‌شود. پس از عبور از اولین گذر کبدی، دارو در کبد از جریان خون ورید پورتال وارد گردش خون سیستمیک می‌شود و در سراسر بدن توزیع می‌شود.

داروهایی که از مخاط دهان، پچ‌های پوستی و تزریقات جذب می‌شوند و تحت تأثیر اولین گذر کبدی قرار نمی‌گیرند دسترسی پذیری زیستی بالایی دارند، اما ممکن است توسط موانع فیزیکی مانند پوست محدود شوند.

توزیع

داروهای تجویز شده از طریق گردش خون به بافت‌ها منتقل می‌شوند. عواملی که توزیع دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهند عبارتند از:

- جریان خون بافتی
 - حلالیت چربی دارو
 - نفوذپذیری سد خونی مغزی (BBB)
 - وابستگی به پروتئین های پلاسما و تمایل به گلیکوپروتئین P
- داروهای لیپوفیل، توزیع گسترده تری دارند. از آنجا که BBB یک غشا چربی است و پیوند های بین سلولی محکم اجازه عبور مواد شیمیایی را نمی‌دهند، افزایش حلالیت چربی، نفوذ دارو از غشا را تسهیل می‌کند و باعث شروع اثر سریع تر می‌شود.

گلیکوپروتئین P نیز در BBB حضور دارد و توزیع دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهد. گلیکوپروتئین P از بدن (روده) و مغز (BBB) در مقابل xenochemicals (مواد شیمیایی خارجی) محافظت می‌کند اما اثرش بستگی به میزان تمایل "affinity" آن به ماده شیمیایی دارد. داروها را می‌توان ۲ دسته کرد:

- دارو هایی که به پروتئین پلاسمایی مانند آلبومین و α_1 اسید گلیکوپروتئین متصل هستند.
 - داروهای آزاد که به پروتئین متصل نیستند.
- فقط داروهای آزاد می‌توانند از جریان خون به بافت‌ها توزیع شوند، اثرات دارویی ایجاد کنند و تحت متابولیسم کبدی یا تصفیه کلیوی قرار گیرند.



از آنجا که بسیاری از داروهای روان‌گردان به طور قابل توجهی به پروتئین‌های پلازما متصل می‌شوند، نوسانات در پروتئین‌های پلازما می‌تواند سطح خونی و شروع اثر دارو را تحت تأثیر قرار دهد. رقابت برای اتصال به پروتئین‌های پلازما، منبع عمده تداخلات دارویی است و این موضوع هنوز به خوبی مطالعه و بررسی نشده است.

متابولیسم

متابولیسم داروها در کبد از طریق ۲ فاز اصلی انجام می‌شود:

فاز I: شامل واکنش‌های اکسیداسیون که عمدتاً توسط سیتوکروم P450 انجام می‌شود و شامل فرایندهایی مانند دآلکیلاسیون، هیدروکسیلاسیون، اکسیداسیون، دامینی شدن، دسولفوریزاسیون و تشکیل سولفوکسید است.

فاز II: شامل کنژوگه شدن یا سنتز است که هدف آن افزایش حلالیت در آب برای تسهیل دفع کلیوی دارو است. CYP اصطلاحی عمومی برای آنزیم‌های اکسیداتیو است که در فیزیولوژی گیاهان، حیوانات و انسان نقش مهمی دارند. این آنزیم‌ها عمدتاً برای متابولیسم مواد خارجی (زنوبیوتیک‌ها) تکامل یافته‌اند و به همین دلیل در کبد که نخستین ارگان در مسیر گردش پورتال است، بیشترین تراکم را دارند.

تغییرات ژنتیکی در این آنزیم‌ها تا حدی به دلیل تفاوت در مواد غذایی و ترکیبات شیمیایی موجود در محیط اجداد افراد ایجاد شده است. در مقابل CYP‌هایی که مسئول متابولیسم ترکیبات درون‌زا هستند (مانند CYP3A4)، تنوع ژنتیکی بسیار کمتری دارند. بیش از ۳۰ نوع آنزیم وابسته به CYP شناسایی شده‌اند که ۵ ایزوفرم اصلی انسانی (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6)، بیش از ۹۰ درصد داروهای روان‌پزشکی امروزی را متابولیزه می‌کنند. مواد گوناگونی می‌توانند به عنوان سوبسترا، القا کننده یا مهارکننده‌ی این آنزیم‌ها عمل کنند و بر شدت متابولیسم اثر بگذارند.

دفع

داروها پس از تبدیل به متابولیت‌های آب‌دوست در کبد، از طریق دفع کلیوی از بدن خارج می‌شوند. این فرایند شامل ۳ مرحله است:

(۱) فیلتراسیون گلومرولی (۲) ترشح توبولی فعال (۳) باز جذب توبولی غیرفعال
برای ارزیابی توان دفع کلیوی، از مفهوم کلیرانس استفاده می‌شود که به صورت: حجم خونی که دارو از آن در واحد زمان حذف می‌شود تعریف می‌گردد.

در بالین، معمولاً از کلیرانس کراتینین به عنوان شاخصی برای کلیرانس دارو استفاده می‌شود. کاهش عملکرد کلیه، چه به دلیل بیماری یا افزایش سن، باعث کاهش کلیرانس و تجمع دارو می‌شود.

وضعیت پایدار (steady state)

پس از مدتی تجویز مکرر دارو و رسیدن به تعادل بین دفع و جذب متابولیکی، غلظت پلاسمایی دارو در محدوده‌ای مشخص از حداکثر (peak) تا حداقل (trough) ثابت می‌ماند.

عوارض جانبی زمانی بروز می‌کنند که غلظت اوج دارو به حدی برسد که عوارض وابسته به دوز آغاز شوند. اختلاف بین حداقل و حداکثر غلظت (peak-trough) نه تنها به نوع دارو، بلکه به فرمولاسیون، دوز و فواصل بین دوز بستگی دارد.

کاهش دفعات مصرف در روز ← افزایش اختلاف peak trough
فرمولاسیون‌های گسترده رهش، پیچ‌های پوستی و تزریقات LA ← کاهش نوسانات غلظت و پایداری سطح پلاسمایی بیشتر.

به طور بالینی ← اگر یک داروی کوتاه اثر با تجویز ۳ بار در روز، در اوج غلظت باعث عارضه شود، تبدیل آن به فرم تزریقی LA با فواصل ۴ هفته‌ای می‌تواند باعث ایجاد سطح پایدار دارو و کاهش عوارض گردد.

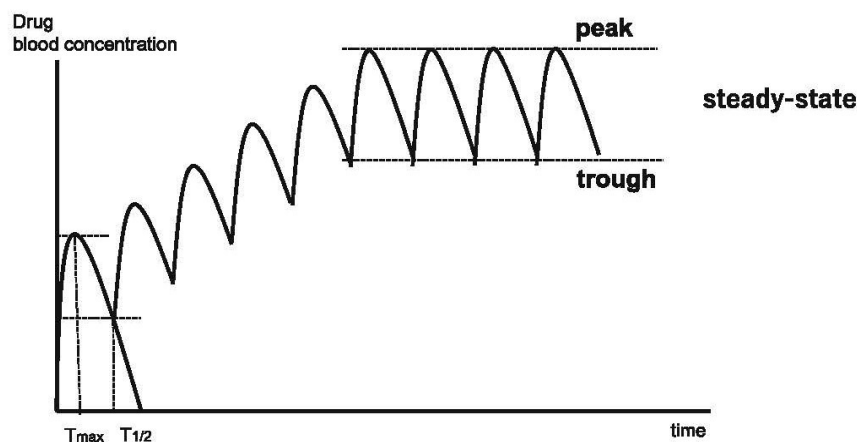


Fig. 2 Pharmacodynamics (PD)

فارماکودینامیک توصیف می‌کند که دارو در بدن چه می‌کند، یعنی اثرات دارو بر بدن در طول زمان، با چه شدتی رخ می‌دهد. در اینجا ۳ مفهوم اصلی مطرح است:

مفهوم گیرنده - دارو ← drug receptor concept

انتخاب‌پذیری گیرنده ← receptor selectivity

رابطه‌ی دوز - اثر ← dose effect relationship



مفهوم گیرنده دارو:

بیشتر داروهای سایکوتروپ با تعدیل انتقال سیناپسی در مغز اثر خود را اعمال می‌کنند.

- اگر دارو به گیرنده‌ی پیش سیناپسی یا پس سیناپسی متصل شود و عملکرد لیگاند اندوژن را تقلید یا تقویت کند ← آگونیست است.

- اگر دارو به گیرنده متصل شود و عملکرد آن را مهار کند ← آنتاگونیست است.

- آگونیست‌های پارشیل (partial agonist) ← اثر لیگاند اندوژن را تا حدی ایجاد می‌کنند.

- آگونیست‌های معکوس (inverse agonist) ← گیرنده را غیر فعال می‌کنند به طوری که حتی فعالیت خودبه‌خودی گیرنده نیز مهار می‌شود.

به عنوان مثال، آنتاگونیست‌ها یا آگونیست‌های جزئی گیرنده دوپامین D_2 ، سبب مهار انتقال دوپامین در CNS می‌شوند. این داروها به عنوان آنتی‌سایکوتیک در درمان اسکیزوفرنیا و اختلالات مرتبط به کار می‌روند. آگونیست‌های جزئی ممکن است به اندازه‌ی آنتاگونیست‌ها مؤثر باشند، اما با عوارض جانبی کمتر، زیرا عملکرد گیرنده را تنظیم می‌کنند (modulate) نه اینکه کاملاً مسدود کنند.

آری پپرازول یک آگونیست پارشیل دوپامین است و اثر آن بستگی به درصد اشغال گیرنده‌ها دارد: زمانی که بیشتر گیرنده‌ها اشغال شوند (≈ ۹۵ درصد) ← عملکرد آنتاگونیستی دارد.

زمانی که تعداد کمتری گیرنده‌ها اشغال شوند (≈ ۵۰ درصد) ← عملکرد آگونیست جزئی دارد.

در بالین، دوز دارو نمایانگر اشغال گیرنده در نظر گرفته می‌شود، در دوز بالای آنتی‌سایکوتیک (مثلاً ۱۵ میلی گرم) ← تقریباً تمام گیرنده‌ها اشغال شده، سیگنال دوپامین کاهش می‌یابد و دارو به عنوان آنتی‌سایکوتیک عمل می‌کند. در دوزهای پایین‌تر (مثلاً ۵ میلی گرم) ← تعداد کافی از گیرنده‌ها آزاد باقی می‌مانند تا سیگنال اندوژن حفظ شود و این فعال‌سازی جزئی، اثر ضدافسردگی ایجاد می‌کند.

فعالیت ذاتی آگونیست پارشیل، سیگنال تونیک طبیعی دوپامین را جایگزین می‌کند و باعث کاهش عوارض جانبی می‌شود.

داروهایی که آزادسازی ناقل‌های عصبی از شبکه‌ی اندوپلاسمی پره سیناپتیک را تسهیل می‌کنند، نورواستیمولانت (محرک‌های عصبی) یا آزادکننده‌های مونوآمین (mono amine releaser) نام دارند و در درمان نارکولپسی و ADHD به کار می‌روند.

پس از انتقال سیناپسی، بعضی ناقل‌ها توسط آنزیم‌ها تجزیه می‌شوند و برخی بازجذب شده و مجدداً استفاده می‌شوند. داروهایی که بازجذب ناقل‌ها را مهار می‌کنند reuptake inhibitor نام دارند و در درمان افسردگی، اضطراب و ADHD استفاده می‌شوند.

برخی ناقلها توسط مونوآمین اکسیداز (MAO) تجزیه می‌شوند. داروهای مهارکننده MAO تجزیه‌ی ناقلها را کاهش داده و انتقال سیناپسی را تسهیل می‌کنند و در درمان افسردگی، پارکینسون و آلزایمر کاربرد دارند. برخی داروها می‌توانند عملکرد کانال‌های یونی، پروتئین‌های پیام‌رسان ثانویه (مانند Li یا Va) یا بیان ژن‌ها (مانند کورتیزول) را تغییر دهند.

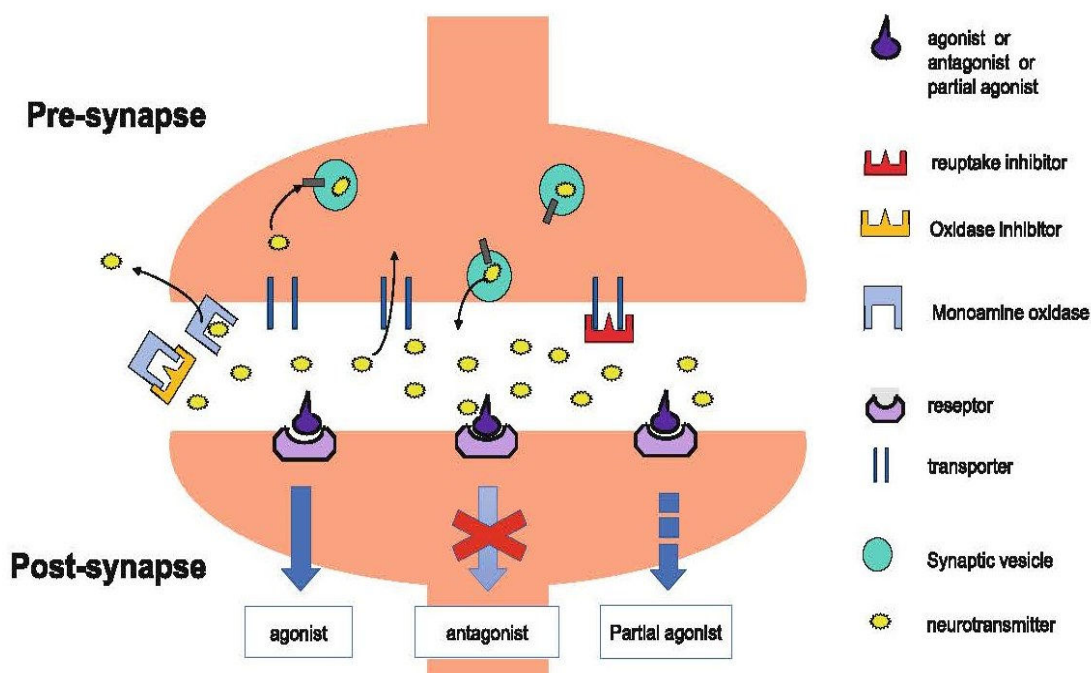


Fig. 3 Schematic illustration of receptor concept

انتخاب پذیری گیرنده (receptor selectivity)

قدرت تمایل (affinity) و انتخاب پذیری (selectivity) یک دارو نسبت به گیرنده‌های خود، مشخص کننده‌ی ویژگی‌های عملکردی دارو است. اثر درمانی دارو ناشی از فعالیت آن بر گیرنده‌های هدف است. در حالی که عوارض جانبی معمولاً ناشی از اثر آن بر گیرنده‌های غیرهدف یا همان گیرنده‌ها در نواحی دیگر مغز هستند. بنابراین بسته به اینکه دارو به کدام گیرنده متصل شود و آگونیست یا آنتاگونیست باشد، نوع اثر و عوارض جانبی متفاوت خواهد بود.

تصور می‌شود آنتی‌سایکوتیک‌ها علائم مثبت اسکیزوفرنی (توهم و هذیان) را از طریق اثر بر گیرنده دوپامین D₂ کاهش دهند اما همین اثر می‌تواند باعث عوارض اکستراپیرامیدال (EPS) شود. هنگامی که مهار گیرنده سروتونین 5HT_{2A} نیز به آن اضافه شود، شدت علائم EPS کاهش می‌یابد. بر اساس این مکانیسم، داروهایی که هم گیرنده دوپامین D₂ و هم گیرنده سروتونین 5HT_{2A} را مهار می‌کنند به عنوان آنتی



سایکوتیک‌های آتیپیک شناخته می‌شوند. این داروها نسبت به آنتی‌سایکوتیک‌های تیپیک مانند هالوپریدول، عوارض EPS بسیار کمتری دارند.

علاوه بر آن، آنتاگونیسم گیرنده سروتونین 5HT_{2A} خود دارای یک مکانیسم ضد افسردگی و ضد اضطراب قوی است که ارزش بالینی اضافی به این داروها می‌دهد.

از طرفی مهار بیش از حد گیرنده D₂ باعث بروز پارکینسونیسم می‌شود، همچنین اثرات آنتاگونیستی این داروها بر روی گیرنده‌های غیرهدف مانند H₁ یا موسکارینی باعث بروز عوارض جانبی مانند: سدیشن (خواب‌آلودگی)، افزایش وزن، یبوست، احتباس ادراری، خشکی دهان و اختلال شناختی می‌شود. البته این فعالیت آنتی‌کولینرژیک و آنتی‌هیستامینی باعث کاهش پارکینسونیسم می‌گردد.

علاوه بر این‌ها، با اثرات آنتاگونیستی گیرنده‌های α₁ آدرنرژیک باعث بروز هیپوتنشن ارتوستاتیک می‌شوند.

✓ داروهایی که انتخابی‌تر عمل می‌کنند ← عوارض جانبی کمتری دارند.

ترکیبات چند دارویی ← روی گیرنده‌های گسترده‌تری اثر می‌گذارد و باعث عوارض جانبی بیشتری می‌شود اما برخی داروها مانند کلوزاپین روی بسیاری از گیرنده‌ها اثر می‌کنند به طوری که گیرنده‌ی هدفشان مشخص نیست و به نحو مؤثری هم در درمان اسکیزوفرنی مقاوم استفاده می‌شود.

ارتباط بین دوز یا غلظت دارو و اثر بالینی (dose or concentration-effect relationship):

در بسیاری از داروها، ارتباط قابل توجهی بین غلظت خونی و اثر درمانی یافت شده است. بر اساس همین یافته‌ها روش پایش درمانی دارو یا TDM (therapeutic drug monitoring) ایجاد شد تا با تنظیم غلظت خونی داروها، هم اثربخشی درمانی و هم پرهیز از سمیت دارویی تضمین شود.

کاربرد TDM ← ارتباط بین غلظت خونی و اثر درمانی به ویژه برای:

- آنتی‌سایکوتیک‌های تیپیک مانند هالوپریدول

- داروهای ضد صرع

- لیتیم کربنات

به خوبی بررسی شده است.

در این داروها معمولاً غلظت خونی اندازه‌گیری می‌شود تا دوز مناسب مشخص گردد.

هدف TDM این است که غلظت پلاسمایی دارو در محدوده‌ای باشد که بالاتر از حداقل غلظت مؤثر و پایین‌تر از غلظت بروز عوارض جانبی باشد.

به عبارت دیگر TDM می‌تواند از عوارض جانبی پیشگیری کند و متابولیزه‌های آهسته یا فوق سریع را شناسایی کند.