

تداخلات روان‌نماها با داروهای تجویزی: نحوه تجزیه و تحلیل تداخل‌ها به منظور حفظ ایمنی

Dr. Trina Nguyen | BSc pharmacy, PharmD

* این اطلاعات صرفاً به منظور اهداف آموزشی ارائه می‌شود.

لطفاً برای اخذ مشاوره پزشکی با تیم مراقبتی خود مشورت کنید.*

مجموعه شواهد زیادی وجود دارد که کارآمدی روان‌نماها را برای درمان اختلال استرس پس از سانحه (PTSD)، اضطراب، افسردگی و مشکلات مشابه تأیید می‌کند. بسیاری از افرادی که از این درمان‌های جایگزین بهره می‌برند، به طور اتفاقی، همزمان از داروهای فارماکولوژیکی هم استفاده می‌کنند که در متون تخصصی به آنها با عنوان داروهای منع مصرف اشاره می‌شود.

ارزیابی خطرات احتمالی تداخل دارویی خود یک چالش است. برای جمع‌آوری اطلاعات در این زمینه هیچ گزارش رسمی (مانند رشته داروسازی) وجود ندارد و هنگامی که یک تداخل گزارش می‌شود، عوامل گیج‌کننده متعددی مانند ذهن و محیطی (که عناصر مهمی در اخذ نتیجه مطلوب هستند) و همچنین سوگیری‌های نامطلوب وجود دارند که باعث می‌شود خوانندگان خطر را در جایی بیابند که احتمالاً توسط شواهد و مدارک اثبات نمی‌شود.

استاندارد مراقبتی جاری رویکردی محتاط با یک دوره کامل پاکسازی داروهای فعال‌کننده روان دارد. با این حال، بر اساس آنچه که از سینتیک دارویی و پویایی‌شناسی دارو می‌دانیم، برخی از داروها می‌توانند همزمان مصرف شوند یا بازه‌ی زمانی لازم برای پاکسازی موثر آنها، کوتاه‌تر است.

در دنیای واقعی، افراد بسیاری مصمم به خودآزمایی هستند، آنها محیط و ذهن تسهیل‌شده را به محیط بدون نظارت ترجیح می‌دهند. اولویت اصلی تسهیل‌کننده‌ها فراهم کردن ایمنی است. این سند به منظور راهنمایی و چگونگی مدیریت مراجعه‌کننده‌ای است که به طور همزمان داروهای مزمن مصرف می‌کند و همچنین می‌خواهد با شما نیز کار کند.

در ادامه جدولی از تعاملات فارماکودینامیک با عناصر فعال‌کننده روان ارائه شده است که انواع تداخلات داروهای تجویزی با چند روان‌نما در کنار هم مقایسه می‌شوند. علاوه بر این، توضیحی درباره روش‌های عملی و محتاط برای حذف داروهای تجویزی از جمله SSRIs و MAOIs آورده شده است. در آخر، یک جدول تداخلات فارماکوکینتیک نشان‌دهنده ملاحظات بیشتر هنگام کار با ترکیب داروهای تجویزی و روان‌نماها ارائه شده است.

هیجان روزافزون درباره اثربخشی این داروها در درمان مشکلات روانی مزمن باید با درک تعاملات داروشناختی با داروهای تجویزی که در حال حاضر به بخش عمده‌ای از جمعیت تجویز می‌شوند، تعدیل شود. خوشبختانه با تجزیه و تحلیل موارد دارویی که منع مصرف دارند، می‌توانیم اطمینان حاصل کنیم که آیا نگرانی ما به جا است و آیا می‌توان در صورت منع مصرف اقدامات مناسبی انجام داد یا خیر. این کار می‌تواند به همکاری بین شرکت‌کننده و پزشک کمک کند تا منجر به تجربه‌ای متحول‌کننده شده و در عین حال از محیط، ذهن و ایمنی هم اطمینان حاصل شود.

جدل ۱: تداخل دارویی با عناصر فعال‌کننده روان

Ayahuasca -contains MAOI	Tryptamines (Psilocybin, LSD, DMT, 5-MEO-DMT)	Phenethylamines (MDMA, mescaline)	داروهای بیمار
منع مصرف دارد تداخل دارویی: خطر سندروم سروتونین از گیجی اندک تا مرگ ۱۴ حداقل به مدت ۲ هفته (fluoxetine در مدت بیشتری) از سیستم خارج شود	تداخل دارویی: اثر خاموش‌شده ۱ SSRI/SNRI میل ترکیبی بیشتری به گیرنده دارند، بنابراین اثر مسدود کننده دارند این روش احتمالا طیفی از یک وقفه کوتاه در درمان تا یک کاهش تدریجی و پاکسازی کامل را در برمی‌گیرد.	تداخل دارویی: اثر خاموش‌شده ۵-۱ SSRI/SNRI میل ترکیبی بیشتر به گیرنده دارند بنابراین اثر مسدودکننده دارند این روش احتمالا طیفی از یک وقفه کوتاه در درمان تا یک کاهش تدریجی و پاکسازی کامل را در برمی‌گیرد.	SSRI serotonin reuptake inhibitor ·citalopram (Celexa) ·fluoxetine (Prozac) ·paroxetine (Paxil) ·sertraline (Zoloft) SNRI serotonin norepinephrine reuptake inhibitor ·Desvenlafaxine(Pristiq) ·Duloxetine (Cymbalta) ·Venlafaxine (Effexor)
اثر متقابل: افزایش خطرات و عوارض جانبی مانند واکنش فشار خون بالا	بدون خطر تئوریک	دارو جنبش‌شناختی MDMA اثر متقابل: افزایش اثرات ذهنی و طول بیشتر ۶	DNRI dopamine norepinephrine reuptake inhibitor ·bupropion (Wellbutrin)
اثر متقابل: خطر سندروم سوتونین با clomipramine و ۱۶ imipramine	اثر متقابل LSD: اثرات ذهنی LSD را افزایش می‌دهد ۹ اثر متقابل با داروهای تریپتامین دیگر ناشناخته	اثر متقابل: اثر خاموش‌شده ۱ TCA گیرنده سروتونین را مسدود می‌کند	TCA tricyclic antidepressant ·Amitriptyline (Elavil) ·Clomipramine (Anafranil) ·Desipramine

<p>کاهش تدریجی و حذف clomipramine imipramine از سیستم حداقل به مدت ۲ هفته مانده به درمان</p>	<p>است اما احتمالا طیفی از اثر خاموش شده تا اثرات ذهنی افزایش یافته را در برمی گیرد این روش احتمالا طیفی از یک وقفه کوتاه در درمان تا یک کاهش تدریجی و پاکسازی کامل را در برمی گیرد</p>	<p>این روش احتمالا طیفی از یک وقفه کوتاه در درمان تا یک کاهش تدریجی و پاکسازی کامل را در برمی گیرد</p>	<p>(Norpramin) · Imipramine (Tofranil) · Nortriptyline (Pamelor)</p>
<p>اثر متقابل: خطر سندروم سروتونین و دوره های فشار خون بالا کاهش تدریجی و حذف MAO-A از سیستم حداقل دو هفته قبل از درمان</p>	<p>تعامل اثر ۵-MEO-DMT: خطر سندروم سروتونین ۱۰ یا افزایش اثرات و زمان مصرف دارویی ۱۱ کاهش تدریجی و حذف MAO-A از سیستم حداقل دو هفته قبل از درمان تعامل اثر LSD: احتمالا موجب اثر خاموش شده LSD می شود ۹</p>	<p>منع مصرف دارد اثر متقابل: احتمال سندرم سروتونین، بحران فشار خون بالا و مرگ ۷،۸ کاهش تدریجی و حذف کامل MAO-A از سیستم به مدت حداقل دو هفته قبل از درمان</p>	<p>MAO-A Inhibitors monoamine oxidase inhibitor · Phenelzine (Nardil) · Isocarboxazid (Parnate) · Tranylcypromine (Marplan) · Moclobemide · Linezolid (Zyvox), antibiotic</p>
<p>اثر متقابل: خطر سندروم سروتونین Lithium را حداقل ۵ روز قبل از درمان حذف کنید</p>	<p>اثر متقابل LSD: گزارش های متعددی از تشنج و بستری شدن ارائه شده است ۱۲،۱۳ اثر متقابل با LSD و psilocybin: افزایش اثر Lithium ۹ Lithium را حداقل ۵ روز قبل از درمان حذف کنید</p>	<p>اثر متقابل: تشنج احتمالی؛ هم MDMA و هم Lithium باعث کاهش آستانه تشنج می شوند Lithium را حداقل ۵ روز قبل از درمان حذف کنید</p>	<p>Lithium</p>

متداول‌ترین اثر تعاملی پاسخ-خاموش‌شده

رایج‌ترین اثر متقابل، پاسخ خاموش‌شده است، راهنماها نمی‌توانند یک تجربه ثابت ارائه دهند. فارماکودینامیک پشت این پاسخ از این قرار است:

الف) آگونیسست سروتونرژیک (مانند SSRI) با میل ترکیبی بالاتری به گیرنده سروتونین متصل می‌شوند که این باعث می‌شود مواد روان‌نما نتوانند اثر کنند)

ب) استفاده مداوم از SSRI فعالیت گیرنده‌های سروتونین را کاهش می‌دهد و موجب محدود شدن مقدار سروتونین یا مواد روان‌نما برای اتصال به گیرنده‌ها می‌شود.

در حال حاضر، نمی‌توان گفت که کدام یک از این دو مکانیزم عمل مسئولیت بیشتری در خاموش کردن پاسخ دارند، علاوه بر این، شیمی مغز هر فرد متفاوت است. یک رویکرد انعطاف‌پذیر و یک رویکرد محتاط‌تر برای کاهش احتمال پاسخ خاموش‌شده وجود دارد.

رویکرد انعطاف‌پذیر

رویکرد انعطاف‌پذیر این است که با مراجعه‌کننده خود درباره سابقه پایبندی او به دستورات صحبت کنید تا ببینید آیا در گذشته دوز مصرفی دارویی را فراموش کرده و آیا هر گونه علائم قابل توجه ترک دارو را تجربه کرده است یا خیر. اگر علائم ترک دارو قابل مدیریت باشد، در مورد متوقف کردن داروهایی صحبت کنید که باعث کاهش داروهایی موجود در فضای سیناپسی که به طور رقابتی به روان‌نماها می‌چسبند، می‌شوند. در این بازه زمانی تعیین شده، داروی مصرفی در سیستم بدن شرکت‌کننده باید حداقل به اندازه نصف (یک نیمه‌عمر دارو) کاهش یابد. توقف مصرف دارو برای نیمه‌عمرهای بعدی احتمال موثر بودن روان‌نما را افزایش می‌دهد، هر چند این موضوع باید با تأثیرات عدم مصرف دارو سنجیده شود.

مثال: نیمه عمر Paroxetine (Paxil) ۲۱ ساعت است. اگر Paroxetine به مدت ۲۱ ساعت مصرف نشود، این دارو برای مسدود کردن داروهای روان‌نما ۵۰٪ کمتر وجود خواهد داشت. یک اقدام احتمالی این است که از بیمار خواسته شود قرص روز قبل از سفر و همچنین قرص صبح روز سفر (حداقل ۲۱ ساعت) را مصرف نکند. توقف نیمه‌عمرهای بیشتر (به عنوان مثال ۴۲-۶۳ ساعت) این احتمال را افزایش می‌دهد که شرکت‌کننده اثر ماده‌ی روان‌نما را احساس کند. Paroxetine می‌تواند پس از بین رفتن اثر روان‌نما مصرف شود.

رویکرد محتاطانه

اگر رویکرد محافظه کارانه برای کاهش تدریجی مصرف و پاکسازی راحت تر است، راهنما می تواند با پزشک معالج فرد همکاری کند و دستورالعملی که MAPS برای آزمایش های خود طراحی کرده و به کار می برد را دنبال کند. در این آزمایش، پژوهشگران با توجه به یک برنامه فردی، دارو را به تدریج کاهش دادند و سپس برای حداقل پنج برابر نیمه عمر دارو و متابولیت های فعال آن، همچنین یک هفته برای تثبیت صبر کردند تا به حالت اولیه طبیعی بدن بازگردند.

مثال: نیمه عمر bupropion (Wellbutrin) ۲۱ ساعت است. به دلیل خطر جدی ترکیب bupropion با یک MAOI یک دوره کامل پاکسازی ۵ برابری نیمه عمر ضروری است تا اطمینان حاصل شود که تمام داروی موجود از سیستم شرکت کننده خارج شده است. با پیروی از پروتکل MAPS، برنامه کاهش تدریجی مصرف با همکاری پزشک مراقبتی مراجعه کننده ها طرح شده، سپس یک دوره پاکسازی ۵ روزه، پس از یک دوره تثبیت ۷ روزه انجام می شود. بعد از اینکه MAOI به طور کامل از بدن خارج شده است، bupropion را می توان مجددا مصرف کرد.

جدول ۲: جدول کاهش مصرف تدریجی داروهای تجویزی MAPS

نام عمومی	نام تجاری	نیمه عمر (ساعت) شامل متابولیت فعال	تعداد روز برای پاکسازی
alprazolam	Xanax	۱۱	۳
aripiprazole	Abilify	۷۵	۱۶
atomoxetine	Strattera	۵-۲۴	۵
bupropion	Wellbutrin	۲۱	۵
citalopram	Celexa	۳۵	۸
clonazepam	Klonopin	۳۰-۴۰	۸
diazepam	Valium	۲۰-۷۰	۱۵
duloxetine	Cymbalta	۱۲	۳

۷	۳۲	Lexapro	escitalopram
۴۵	۷-۹ روز	Prozac	fluoxetine
۴	۶-۱۸	Tofranil	imipramine
۶	۲۵	Lamictal	lamotrigine
۳	۱۲	Ativan	lorazepam
۸	۲۰-۴۰	Remeron	mirtazapine
۱۱	۲۱-۵۴	Zyprexa	olanzapine
۵	۲۱	Paxil	paroxetine
۱	۲-۳	Minipress	prazosin
۲	۶	Seroquel	quetiapine
۴	۳-۲۰	Risperdal	risperidone
۶	۲۶	Zoloft	sertraline
۳	۸-۱۲	Restoril	temazepam
۲	۹	Desyrel	trazodone
۳	۱۲	Effexor	venlafaxine
۲	۷	Geodon	ziprasidone
<۱	۲.۵	Ambien	zolpidem

منبع: https://maps.org/research-archive/mdma/MP12_FINAL_Protocol_Amendment_5_Version_1_19Aug14_web.pdf

اثر متقابل جدی بالقوه سندروم سروتونین

سندرم سروتونین که همچنین به عنوان مسمومیت سروتونینی نیز شناخته می‌شود، ناشی از افزایش سروتونین در سیناپس‌های مغزی به علت حضور دو دارویی است که از نظر سروتونرژیک فعال هستند. علائم سندرم سروتونین طیفی از عوارض غیر اختصاصی و ملایم مانند گیجی، آشفته‌گی یا ناآرامی، سردرد، تهوع، استفراغ، تعریق و لرزش تا عوارض نگران‌کننده‌تری مانند رعشه، فقدان هماهنگی عضلانی یا تیک‌ها، ضربان سریع قلب و در نهایت مرگ احتمالی را در برمی‌گیرد. غالباً در منابع علمی هشدار داده می‌شود که ترکیب SSRIs با MDMA یا تریپتامین‌ها

منجر به سندرم سروتونین می‌شود. این تعامل در تئوری وجود دارد، با این حال، با درک بهتر فارماکودینامیک و تعامل پاسخ‌های خاموش شده نشان می‌دهد که چرا این نگرانی زیاد نیست.

تداخلات احتمالی جدی - اثر متقابل فارماکوکینتیک

علاوه بر اثرات متقابل فارماکودینامیکی، تعاملات فارماکوکینتیکی نیز وجود دارند. کبد از آنزیم‌هایی با نام سیستم CYP450 برای متابولیسم و تجزیه ترکیبات خون استفاده می‌کند. وقتی ما داروهای روان‌نما، دارو، گیاهان دارویی و حتی غذا می‌خوریم، غالباً این سیستم را فعال می‌کنیم تا مواد شیمیایی را به طور ایمن از بدن پاک کند. وقتی بین یک روان‌نما و یک مولکول دیگر برای یک آنزیم رقابت وجود داشته باشد، اثر فارماکوکینتیکی ممکن است باعث افزایش روان‌نما در خون شود که به طور بالقوه منجر به اوردوز تصادفی می‌شود. متأسفانه، این اثر تعاملی به سختی پیش‌بینی می‌شود زیرا غلظت سرمی دارو ضرورتاً با اثرات ذهنی یا سمی روان‌نما همخوانی ندارند. به عبارت دیگر، حتی اگر غلظت روان‌نما در خون افزایش یابد، روان‌نما همچنان باید وارد سیستم عصبی مرکزی شود که توسط سد خونی-مغزی به شدت کنترل می‌شود تا اثر خود را نشان دهد.

جدول ۳: متابولیسم کبدی داروهای روان‌نمای انتخابی (تصویری، غیر جامع)

روان‌نما	فعالیت مولکول والد	متابولیزه شده به واسطه آنزیم	متابولیت	فعال / غیر فعال
MDMA	فعال	CYP2D6	DHMA	غیر فعال
Ibogaine	فعال	CYP2D6	noribogaine	فعال
5-MEO-DMT	فعال	CYP2D6	bufotenine	کمی فعال
LSD	فعال	چند آنزیم CYP450	چند متابولیت	غیر فعال

با توجه به جدول فوق، آنزیم CYP2D6 مسئول تجزیه MDMA، ایبوگاین و 5-MEO-DMT است. مهار آنزیم CYP2D6 باعث افزایش سطح این مواد در خون و افزایش مدت زمان اثر آنها می‌شود. مهارکننده‌های دارویی قوی آنزیم CYP2D6 شامل paroxetine, bupropion, quinidine, cinacalcet و fluoxetine هستند. درباره مهار LSD نگرانی وجود ندارد زیرا این ماده به واسطه چند آنزیم تجزیه می‌شود.

همانطور که قبلاً اشاره شد، افزایش سطح پلاسمایی لزوماً به معنای افزایش تأثیرات ذهنی یا سمی بودن نیست.

پژوهش شماره ۱: گزارش مرگبار مصرف MDMA با ritonavir

مصرف MDMA به همراه ritonavir (مهارکننده protease و مهارکننده قوی 2D6) منجر به افزایش بیش از ۱۰ برابری سطوح در خون در بررسی کالبدشکافی شده است. (Antoniou, 2002)

پژوهش شماره ۲: گزارش موردی مصرف MDMA با fluoxetine

ترکیب MDMA با fluoxetine (مهارکننده قوی 2D6) منجر به پاسخ خاموش شده می‌شود.

توضیح: با وجود احتمال افزایش در سطح پلاسما، تعامل اثر فارماکودینامیکی رقابتی باعث کاهش MDMA موجود در محل اثر می‌شود و این امر تعامل اثر را خنثی می‌کند.

لطفاً برای راهنمایی به جدول تعاملات فارماکودینامیکی رجوع کنید.

پژوهش شماره ۳: آزمایش با استفاده از ibogaine و paroxetine

یک مطالعه با استفاده از paroxetine به عنوان یک مهارکننده قوی CYP2D6 نشان داد که مصرف ایبوگاین - نوریبوگاین تقریباً دو برابر افزایش یافته است. (Glue, 2015)

همانطور که در مطالعات بالا نشان داده شده است، تشخیص این که آیا در متابولیسم ماده روان‌نما رقابتی وجود دارد یا خیر مهم است، اما عوامل دیگری نیز باید قبل از تغییر درمان بررسی شوند. اگر می‌خواهید تجزیه و تحلیلی بسیار دقیق انجام دهید، می‌توانید آنزیم‌هایی که توسط داروهای فعلی مراجعه‌کننده متابولیزم می‌شوند را با آنزیم‌هایی که تحت تاثیر ماده روان‌نمایی که قصد دارد مصرف کند را متقابلاً مقایسه کنید. هرگاه تعارضی وجود داشت، حتماً تاثیرات احتمالی تقویت‌کنندگی کبد را در نظر بگیرید و از شرکت‌کننده‌ای که احتمالاً داروهایش منع مصرف دارد رضایت آگاهانه بگیرید.

References:

1. Bronson, Kit. "The Interactions between Hallucinogens and Antidepressants" Erowid.org, 3 October 1994, Erowid.org/chemicals/maois/maois_info4.shtml
2. Malcolm BJ. Antidepressants and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): Blunted Experiences & Mechanisms of Drug Interaction. Poster presented at the Los Angeles Psychedelic Science Symposium 2018: June 22nd; Los Angeles CA
3. Farre, M., et al., Pharmacological interaction between 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and paroxetine: pharmacological effects and pharmacokinetics. J Pharmacol Exp Ther, 2007. 323(3): p. 954-62.
4. Stein, D.J. and J. Rink, Effects of "Ecstasy" blocked by serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry, 1999. 60(7): p. 485.
5. Hysek, C.M., et al., Duloxetine inhibits effects of MDMA ("ecstasy") in vitro and in humans in a randomized placebo-controlled laboratory study. PLoS One, 2012. 7(5): p. E36476.
6. Schmid, Y., et al., Interactions between bupropion and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy subjects. J Pharmacol Exp Ther, 2015. 353(1): p. 102-11.

7. Vuori E, Henry J Ojanpera I, Nieminen R, Savolainen T, Wahlsten P et al. Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Addiction* 2003;98(3):365-8.
8. Kaskey G. Possible interaction between an MAOI and ecstasy. *Am J of Psychiatry* 1992;149:411-2.
9. Bonson KR, Murphy DL. "Alterations in responses to LSD in humans associated with chronic administration of tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or lithium". *Behav Brain Res.* 1996 Dec; 73(1-2):229-33.
10. Brush DE, Bird SB, Boyer EW. "Monoamine oxidase inhibitor poisoning resulting from Internet misinformation on illicit substances." *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004 Jun;42(2):191-5.
11. Shen, H. W., Jiang, X. L., Winter, J. C., & Yu, A. (2010). Psychedelic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: Metabolism, pharmacokinetics, drug interactions, and pharmacological actions. *Current Drug Metabolism*, 11(8), 659-66.
12. Fisher D, Ungerleider J. "Grand mal seizures following ingestion of LSD." *Calif Med.* 1967 Mar; 106(3): 210–11.
13. Brown M. "Interactions Between LSD and Antidepressants". Erowid.org. Oct 16 2003. Erowid.org/chemicals/lsd/lsd_health3.shtml
14. Erowid. "Interactions Between MAOIs, SSRIs, and Recreational Drugs." Erowid.org. 14 January 2020. Erowid.org/chemicals/maois/maois_info8.shtml
15. RXList. "Wellbutrin" RXList.com. 14 January 2020. Rxlist.com/wellbutrin-drug.htm#side_effects
16. Gilman, K., Monoamine oxidase inhibitors: A review concerning dietary tyramine and drug interactions. *PsychoTropical Commentaries*, 2017. 1(1): p. 105
17. Antoniou T, Tseng AL-i (2002) Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 36(10):1598–1613
18. Glue P, Winter H. "Influence of CYP2D6 activity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 20 mg dose of ibogaine in healthy volunteers". *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2015;55(6):680-87