



## کانابیس و مواد توهم‌زا: تداخلات دارویی و اثرات بر سلامت روان

دکتر مهرزاد میرشکاری

داروساز بالینی بیمارستان روانپزشکی ایران

### کانابیس

پت، گرس و وید<sup>۱</sup> شناخته می‌شود (۱). ماده روان‌گردان اصلی این گیاه، ترکیب  $THC^2$  می‌باشد که به‌عنوان آگونیست نسبی گیرنده کانابینوئید نوع ۱ موجب سرخوشی و تغییرات ادراکی می‌شود. این در حالی است که دیگر ترکیب شناخته شده این گیاه،  $CBD^3$  فاقد این اثر روان‌گردان بوده و حتی ممکن است اثرات  $THC$  را تعدیل نماید (۲). این ترکیبات و متابولیت‌های آن‌ها بر سیستم سیتوکروم P450  $CYP2C9$ ،  $CYP2C19$  و ویژه ایزوآنزیم‌های  $CYP3A4$  و پتانسیل ایجاد



گیاه کانابیس یکی از پرمصرف‌ترین مواد روان‌گردان در جهان است که با نام‌های ریفر،

بالقوه برای افسردگی مقاوم به درمان مورد توجه قرار گرفته است (۹). با این حال، سوءمصرف آن با خطر بالای ایجاد علائم روان‌پریشی، اختلالات تجزیه‌ای<sup>۵</sup> و اختلال در شناخت همراه است. در دوزهای بالا کتامین منجر به اختلال تجزیه‌ای شدید شده که فرد احساس می‌کند از بدن خود جدا شده و قادر به کنترل حرکات فیزیکی یا ارتباط با محیط اطراف خود نیست و اصطلاحاً به K-HOLE (شکل ۱) معروف است (۱۰). از نظر تداخلات دارویی، بنزودیازپین‌ها ممکن است اثرات ضدافسردگی کتامین را تضعیف کنند و ترکیب آن با سایر داروهای تضعیف‌کننده CNS می‌تواند به سرکوب شدید تنفسی منجر شود (۱۱). فن‌سیکلیدین نیز که مکانیسم عمل مشابهی دارد، با عوارض روان‌پریشی طولانی‌مدت‌تر و شدیدتری همراه است (۱۲). ترکیب فن‌سیکلیدین با داروهای سمپاتومیمتیک (مانند آمفتامین‌ها یا کوکائین) به دلیل خطر بحران هیپرتانسیو، هیپرترمی و رابدومیولیز بسیار خطرناک می‌باشد (۱۳).



شکل ۱- تصویر K-HOLE

تداخلات دارویی متابولیک مهمی دارند (۳). مصرف حاد کانابیس می‌تواند باعث اختلال در توجه، حافظه و عدم هماهنگی عصب-عضله شود (۴). شواهد اپیدمیولوژیک قوی نشان می‌دهند که مصرف مکرر کانابیس یک عامل خطر برای بروز اسکیزوفرنی و سایر سایکوزها در افراد مستعد است (۵). مهار آنزیم‌های متابولیزه‌کننده داروها توسط کانابیس به ویژه فرآورده‌های غنی از CBD یک نگرانی بالینی جدی می‌باشد. مهار CYP3A4 و CYP2C9 می‌تواند منجر به افزایش سطح داروهای با شاخص درمانی باریک مانند وارفارین، کلوزام و برخی داروهای ضدصرع شود و در نتیجه خطر خونریزی، آرامبخشی بیش از حد یا سمیت را افزایش دهد (۳۶). از سوی دیگر، مصرف مزمن کانابیس ممکن است با القای آنزیم‌ها، متابولیسم داروهای مانند کلرپرومازین را افزایش و غلظت پلاسمایی آن‌ها را کاهش دهد (۷). از نظر فارماکودینامیک، کانابیس اثرات تضعیف‌کنندگی سیستم عصبی مرکزی (CNS) را با سایر داروهای دارای این اثر (مانند الکل، بنزودیازپین‌ها، اوپیوئیدها و باریتورات‌ها) به‌طور افزاینده تشدید می‌کند که خطر حوادث و آسیب‌های ناخواسته را افزایش می‌دهد (۸).

### کتامین و فن‌سیکلیدین

کتامین، یک آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده NMDA<sup>4</sup> می‌باشد که اخیراً میکرودوزهای این دارو به‌عنوان یک درمان سریع‌الاث‌ر و

نیز ممکن است با مسدود کردن نسبی محل اثر، اثرات ذهنی این روان‌گردان‌ها را کاهش دهند (۱۸).

### دکسترومتورفان

دکسترومتورفان که یک ضدسرفه رایج است، در دوزهای بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم به یک ماده روان‌گردان با اثرات تجزیه‌ای، توهم‌زا و سرخوشی تبدیل می‌شود، زیرا متابولیت آن (دکستروورفان) آنتاگونیست گیرنده NMDA است (۱۹). سوءمصرف دکسترومتورفان با خطر سرکوب تنفسی، هیپوترمی و سمیت قلبی همراه می‌باشد. ترکیب آن با سایر داروهای سروتونرژیک، خطر سندروم سروتونینی را افزایش می‌دهد (۱۹).

### سالویا دیوینوروم

سالویا دیوینوروم گیاهی از خانواده لامیاسه می‌باشد که حاوی ماده سالوینورین A است. این ترکیب آلکالوئیدی دی‌ترپن و آگونیست انتخابی قوی گیرنده اوپیوئیدی کاپا می‌باشد و اثرات روانی کوتاه‌مدت اما شدیدی ایجاد می‌کند. خطر اصلی آن، اختلال شدید در قضاوت و هماهنگی حرکتی است که در صورت مصرف همزمان با سایر تضعیف‌کننده‌های CNS (مانند الکل) به شدت تشدید می‌شود (۲۰).

### سیلوسایبین و LSD

سیلوسایبین یک ترکیب توهم‌زا است که از قارچ جادویی<sup>۶</sup> استخراج می‌شود. LSD نیز از جمله روان‌گردان‌های نیمه سنتتیک می‌باشد. هر دو ماده عمدتاً از طریق فعال‌سازی قوی گیرنده سروتونینی  $5\text{-HT}_{2A}$  موجب تأثیرات توهم‌زا می‌شوند (۱۳). تحقیقات جدید، پتانسیل درمانی این مواد را در اختلالاتی مانند افسردگی مقاوم و اضطراب مرتبط با بیماری‌های لاعلاج نشان می‌دهند، اما این کاربردها صرفاً در محیط‌های کنترل‌شده تحقیقاتی مجاز می‌باشند (۱۴). عوارض سوءمصرف این مواد شامل تجربیات پانیک، پارانوئیا، سایکوز گذرا یا پایدار (به ویژه در افراد دارای استعداد ژنتیکی) و اختلال ادراکی مداوم توهم‌زا ( $\text{HPPD}^7$ ) هستند (۱۵).

مهم‌ترین و خطرناک‌ترین تداخل این مواد، ترکیب آن‌ها با داروهای افزایش‌دهنده سطح سروتونین است. ترکیب آن‌ها با مهارکننده‌های منوآمین اکسیدازها<sup>۸</sup> می‌تواند به یک سندروم سروتونینی تهدیدکننده زندگی منجر شود (۱۶). همچنین گزارش‌هایی وجود دارند که نشان می‌دهند ترکیب این روان‌گردان‌ها با لیتیوم ممکن است خطر تشنج را به میزان قابل توجهی افزایش دهد (۱۷). داروهای ضدافسردگی متعارف مانند SSRIs و SNRIs

### زیرنویس‌ها

1. Reefer, pot, grass, and weed
2. Delta-9-tetrahydrocannabinol

3. Cannabidiol
4. N-methyl-D-aspartate
5. Dissociative disorders
6. Magic mushroom
7. Hallucinogen Persisting Perception Disorder
8. Monoamine oxidase inhibitors

## منابع

1. World Health Organization (WHO). The health and social effects of nonmedical cannabis use. 2016.
2. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2019;176(11):911-922.
3. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med* 2019;8(7):989.
4. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry* 2016;79(7):557-567.
5. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019;6(5):427-436.
6. Chesney E, Oliver D, Green A. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2020;45(11):1799-1806.
7. Zornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012;5(5):529-552.
8. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Cannabis (Marijuana) Research Report. What are the effects of combining marijuana with other drugs? 2019.
9. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(8):856-864.
10. Schifano F, Orsolini L, Papanti D, Corkery J. NPS: Medical Consequences Associated with Their Use. *Front Psychiatry* 2016;7:170.
11. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2018;5(1):65-78.
12. Giannini AJ. Phencyclidine: A review. *J Subst Abuse Treat* 1986;3(1):1-7.
13. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016;68(2):264-355.
14. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(11):2105-2113.
15. Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;36:333-360.
16. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95(4):434-441.

17. Malcolm B. Thomas K. Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology (Berl)* 2022;239(6):1889-1899.
18. 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;73(1-2):229-233.
19. Schwartz RH. Adolescent abuse of dextromethorphan. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44(7):565-568.
20. Johnson MW. MacLean KA. Reissig CJ. Prisinzano TE. Griffiths RR. Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend* 2011;115(1-2):150-155.