

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْ نِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَانْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و کرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمت را و بگستران کنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

کتاب جامع

SQP

Specific Question of Pharmaceutical

فارماکولوژی

ویژه‌ی امتحانات تخصصی داروسازی (رشته‌های داروسازی بالینی، سم‌شناسی، شیمی دارویی، داروسازی هسته‌ای، اقتصاد و مدیریت دارو)، امتحانات پیش‌کارورزی و دستیاری، امتحانات دکتری تخصصی (Ph.D) (رشته‌های فارماکولوژی، علوم اعصاب، فیزیولوژی، مطالعات اعتیاد)، امتحانات دکتری اعزام به خارج (رشته‌های فارماکولوژی کلینیکال، زیست‌فناوری دریایی و دارویی، سم‌شناسی) و همچنین امتحانات کارشناسی ارشد (رشته‌های انفلاز بر امور دارویی، تکنولوژی گردش خون، سم‌شناسی)

گردآوری و تألیف؛

دکتر مهدی رجب‌نیا

میانبر □

□ IQ3

□ 

کتاب جامع ☒

سرشناسه	: رجب‌نیا، مهدی، ۱۳۶۳-
عنوان و نام پدیدآور	: جامع فارماکولوژی/گردآوری و تألیف مهدی رجب‌نیا.
مشخصات نشر	: تهران: گروه تألیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	: ۲۷۸ ص.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۶۲۲۳-۹۲-۶
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتاب حاضر از سری کتب "SQP=Specific Question of Pharmaceutical" است.
موضوع	: داروشناسی
موضوع	: داروشناسی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۳ ج۲/۲۵ RM۳۰۰
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۱
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۴۶۸۰۱۶

نام کتاب: فارماکولوژی

گردآوری و تألیف: دکتر مهدی رجب‌نیا

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۳۹۳

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ: ندای ایران

لیتوگرافی و صحافی: راد

ناظر چاپ: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: شیرین آرده

طراحی و صفحه آرایی: شیرین آرده . الهام عربی

بهاء: ۱۷۰۰۰ تومان

Website: www.drKhaliligroup.ir

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۹۰۶۷۲۵ و ۰۲۱-۶۶۵۶۸۶۲۱

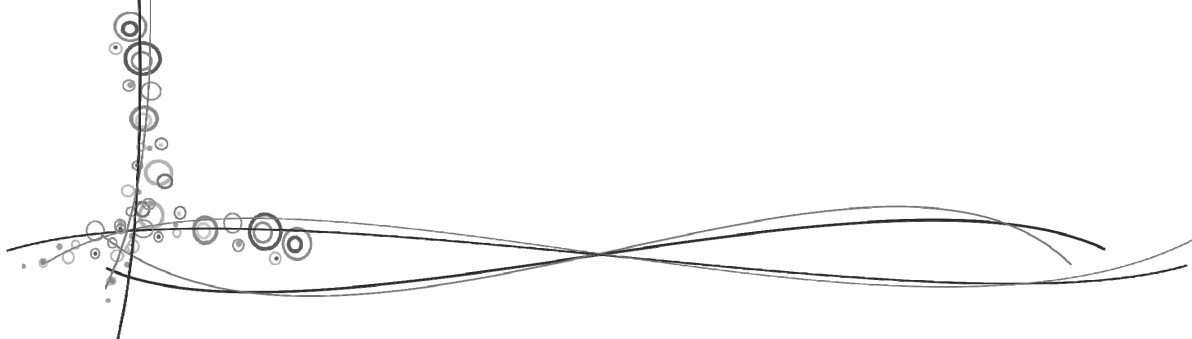
مرکز بخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب- جنب سینما پارس- مجتمع تجاری پارس - طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱-۶۶۵۶۹۲۱۶

مدیر فروش: ۰۵۵۰۸۵۸۹-۰۹۱۲

تقدیم ہے؛

مادر (بہترین معلم زندگی ام)



طلیحه سخن مؤلف؛

کتاب‌ها، بخشی از راز مهر گذشتگان، برای آیندگان هستند. (حکیم ارد بزرگ)

پروردگارا سپاس و ستایش فراوان به درگاه با عظمت تو تقدیم می‌داریم که توانایی به پایان رساندن این اثر را به ما ارزانی نمودی تا راه‌گشایی برای دانشجویان و دانش پژوهان باشد.

مجموعه حاضر، برگزیده‌ای از آخرین چاپ کتاب فارماکولوژی کاتزونگ (۲۰۱۳) است. در این مجموعه سعی بر این بوده نکات کلیدی و برتر همراه با توضیح مختصر آورده شود. در پایان هر فصل برگزیده تست‌های کنکورهای سال‌های قبل آورده شده است، خواننده با مطالعه این کتاب اطلاعات فارماکولوژی در مورد مکانیسم عمل و عوارض گروه‌های مختلف دارویی به دست می‌آورد، از طرفی نیز با سوالات کنکوری آشنا می‌شود.

اطلاعات کتاب به ترتیبی تنظیم شده که مشابه کتب رفرانس فارماکولوژی می‌باشد: کلیات، اتونوم، داروهای دستگاه عصبی مرکزی، داروهای مورد استفاده در التهاب، بیماری‌های خون، داروهای غدد درون ریز، شیمی درمانی، سم‌شناسی و موضوعات خاص.

مهم ترین نکته در مورد این کتاب این است که تاکنون مجموعه‌ای به صورت نکات برتر فارماکولوژی را در رشته‌های مختلف تحت پوشش خودش قرار نداده و بالطبع جمع‌آوری تمام این مطالب یک منبع مهم را برای دانشجویان فراهم کرده است. این کتاب تحت عنوان SQP (Specific Question of Pharmaceutical) در زمینه فارماکولوژی تهیه و در آینده‌ای نزدیک در زمینه‌های سایر مباحث داروسازی نیز چنین کتاب‌هایی تدوین خواهد شد.

این کتاب برای دانشجویان جهت امتحانات تخصصی داروسازی (رشته‌های داروسازی بالینی، سم‌شناسی، شیمی دارویی، داروسازی هسته‌ای، اقتصاد و مدیریت دارو)، امتحانات پیش کارورزی، دستیاری، امتحانات دکترای تخصصی Ph.D (رشته‌های فارماکولوژی، علوم اعصاب، فیزیولوژی، مطالعات اعتیاد) و همچنین امتحانات کارشناسی ارشد (رشته‌های نظارت بر امور دارویی، تکنولوژی گردش خون، سم‌شناسی) یک منبع بسیار فشرده اطلاعات برای مرور مطالب مفید است.

و در پایان از جناب آقای دکتر خلیلی به واسطه حمایت‌های بی‌دریغشان و نیز سرکار خانم شیرین آرده به واسطه طراحی و سرکار خانم الهام عربی به واسطه امور تایپ و صفحه‌آرایی این کتاب قدردانی می‌کنم.

به رغم تمام تلاش‌هایمان باید اذعان کنیم کاری بی‌نقص انجام نداده‌ایم چرا که اشاره به کلیه نکات به دلیل حجم بسیار زیاد مطالب، در کتابی با این قطع ممکن نیست. پیشنهادها و تذکرات شما درباره فارماکولوژی به ما در تدوین چاپ‌های بعدی این کتاب یاری خواهد نمود. می‌توانید آنها را به ایمیل اینجانب rajabniamahdi@yahoo.com ارسال نمائید.

دکتر مهدی رجب نیا

بهار ۹۳

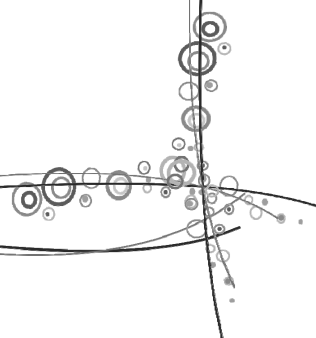
فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان

فصل ۱: کلیات	۹
فصل ۲: ارزیابی پایه و بالینی داروهای جدید	۲۰
فصل ۳: سیستم اتونوم	۲۴
فصل ۴: داروهای تقلد کولینرژیک	۲۹
فصل ۵: داروهای آنتی کولینرژیک	۳۴
فصل ۶: داروهای آدرنرژیک	۳۸
فصل ۷: داروهای آنتی آدرنرژیک	۴۴
فصل ۸: داروهای ضد فشار خون	۴۸
فصل ۹: داروهای موثر بر آنژین صدری	۵۴
فصل ۱۰: داروهای موثر بر نارسایی قلبی	۵۹
فصل ۱۱: داروهای ضد آریتمی	۶۴
فصل ۱۲: داروهای دیورتیک	۷۰
فصل ۱۳: هیستامین، سروتونین و آکالوئیدهای ارگوت	۸۰
فصل ۱۴: ایکوزانوئیدها، پروستاگلاندین ها	۸۷
فصل ۱۵: داروهای موثر بر آسم	۹۰
فصل ۱۶: داروهای آرام بخش و خواب آور	۹۵
فصل ۱۷: داروهای ضد صرع (ضد تشنج)	۹۹
فصل ۱۸: بیهوشی کننده های عمومی	۱۰۵
فصل ۱۹: بی حس کننده های موضعی	۱۰۸
فصل ۲۰: شل کننده های عضلات اسکلتی	۱۱۱
فصل ۲۱: داروهای موثر بر پارکینسون و دیگر اختلالات حرکتی	۱۱۵
فصل ۲۲: داروهای آنتی سایکوتیک و لیتیم	۱۱۹
فصل ۲۳: داروهای ضد افسردگی	۱۲۵
فصل ۲۴: ضد درد های اوپیوئیدی	۱۳۱
فصل ۲۵: داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی	۱۳۵
فصل ۲۶: داروهای مورد استفاده در هیپرلیپیدمی	۱۴۰
فصل ۲۷: داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی	۱۴۴

فصل ۲۸: هورمون های هیپوفیز و هیپوتالاموس.....	۱۴۹
فصل ۲۹: تیروئید و داروهای ضد تیروئیدی.....	۱۵۲
فصل ۳۰: آنتاگونیست های آدرنوکورتیکال.....	۱۵۶
فصل ۳۱: هورمون های گنادی و مهارکننده های آنها.....	۱۶۰
فصل ۳۲: داروهای ضد دیابت.....	۱۶۶
فصل ۳۳: داروهای موثر بر هموستاز استخوان.....	۱۷۲
فصل ۳۴: آنتی بیوتیک های بتالاکتام.....	۱۷۵
فصل ۳۵: کلرامفنیکل، ماکرولیدها، تتراسایکلین، آمینوگلیکوزیدها (مهارکننده های سنتز پروتئین).....	۱۸۱
فصل ۳۶: آنتی فولات ها و کینولون ها.....	۱۸۷
فصل ۳۷: داروهای ضد سل.....	۱۹۲
فصل ۳۸: داروهای ضد قارچ.....	۱۹۷
فصل ۳۹: داروهای ضد میکروبی (ضد مالاریا، آمیب).....	۲۰۱
فصل ۴۰: داروهای ضد کرم.....	۲۰۶
فصل ۴۱: داروهای ضد ویروس.....	۲۱۰
فصل ۴۲: داروهای ضد سرطان.....	۲۱۵
فصل ۴۳: ایمونوفارماکولوژی.....	۲۲۲
فصل ۴۴: سم شناسی.....	۲۳۴
فصل ۴۵: داروهای مورد استفاده در اختلالات گوارشی.....	۲۴۶
فصل ۴۶: جنبه های خاص فارماکولوژی حوالی زایمان و کودکان.....	۲۵۰
فصل ۴۷: جنبه های خاص فارماکولوژی سالمندان.....	۲۵۸
فصل ۴۸: پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه.....	۲۶۳
فصل ۴۹: داروهای گیاهی و مکمل غذایی.....	۲۶۶
فصل ۵۰: تداخلات دارویی.....	۲۷۵
منابع.....	۲۷۸



فصل اول

کلیات

اصول کلی فارماکولوژی

ماهیت داروها: دارو ماده ای است که از طریق اعمال شیمیایی اش موجب تغییر در یک عملکرد بیولوژیک می شود. در اکثر موارد مولکول دارو به صورت یک آگونیست یا آنتاگونیست عمل می کند. در مواردی که داروها تحت عنوان آنتاگونیست شیمیایی شناخته می شوند مستقیماً با سایر داروها وارد واکنش می شوند. داروها ممکن است در بدن ساخته شوند (مثل هورمون ها) یا مواد شیمیایی باشند که در بدن ساخته نمی شوند (گزنبیوتیک ها).

سموم: نوعی دارو هستند که تقریباً فقط و فقط اثرات مضر دارند.

توکسین ها: معمولاً به سمومی گفته می شود که منشأ بیولوژیک دارند، یعنی به وسیله گیاهان یا حیوانات ساخته می شوند. (برعکس سرب و آرسنیک که منشأ بیولوژیک ندارند)

برای اینکه یک دارو بتواند با گیرنده اش واکنش دهد، مولکول آن باید:

- اندازه
- بار الکتریکی
- شکل
- ترکیب اتمی مناسب
- قابلیت انتقال از محل مصرف به محل اثر داشته باشد.

ماهیت فیزیکی داروها:

داروها در دمای اتاق می توانند به حالت های جامد (آسپرین، آتروپین)، مایع (نیکوتین، اتانول) و یا گازی (مثل اکسید نیترو) وجود داشته باشند. (نکته: این عوامل غالباً بهترین راه تجویز و مصرف دارو را تعیین می کنند)

بسیاری از داروها اسید ها و بازهای ضعیف هستند این واقعیت نقش مهمی را در مورد طریقه انتقال دارو در بدن ایفا می کند، زیرا تفاوت های pH در قسمت های مختلف بدن، درجه یونیزاسیون چنین داروهایی را تغییر می دهد.

اندازه دارو:

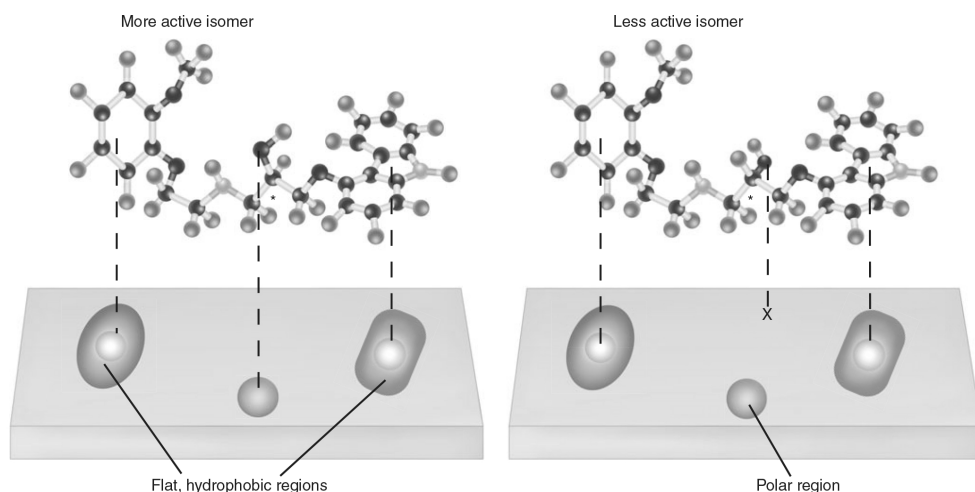
- اکثر داروها وزن مولکولی بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ دارند. (توجه: حد پایین این طیف باریک را نیاز به اختصاصی بودن عملکرد دارو تعیین می کند)
- برای اینکه یک دارو فقط به یک نوع گیرنده به خوبی بچسبد، مولکول آن باید از لحاظ شکل، بارالکتریکی و غیره، به حدکافی منحصر به فرد باشد تا این خصوصیات از اتصال آن به سایر گیرنده ها ممانعت کند (نکته: برای دست یابی به چنین اتصال انتخابی ای، به نظر می رسد که مولکول دارو در اکثر موارد باید حداقل وزن مولکولی ۱۰۰ را داشته باشد)
- داروهای که از وزن مولکولی ۱۰۰۰ بزرگتر باشند نمی توانند به آسانی در بین قسمت های مختلف بدن منتشر شوند. بنابراین داروهای خیلی بزرگ (معمولا پروتئین ها) باید مستقیما در قسمتی که اثر می کنند به کار روند.

فعالیت دارو و پیوندهای دارو-گیرنده:

- داروها به وسیله نیروها یا پیوندهای شیمیایی با گیرنده ها واکنش می دهند. این نیروها یا پیوندها سه نوع عمده هستند:
- کووالان، الکترواستاتیک و هیدروفوبیک.**
- پیوندهای کووالان خیلی قوی هستند و در بسیاری از موارد، در شرایط بیولوژیک برگشت ناپذیرند! (مانند اتصال آسپرین به آنزیم سیکلو اکسیژناز یا پیوند کووالان ناشی از عوامل آلیله کننده DNA که در شیمی درمانی سرطان ها کاربرد دارد).
 - پیوند الکترواستاتیک در واکنش های دارو - گیرنده بسیار شایع تر از پیوندهای کووالان است.
 - پیوندهای الکترواستاتیک ضعیف تر از پیوندهای کووالان هستند.
 - پیوندهای هیدروفوبیک معمولا خیلی ضعیف هستند و اهمیت آنها احتمالا در واکنش داروهای بسیار محلول در چربی با چربی های غشای سلولی و هم چنین احتمالا واکنش داروها با دیواره داخلی دسته های گیرنده ای (receptor pockets) می باشد.
- در عمل ماهیت اختصاصی یک پیوند دارو - گیرنده اهمیت کمتری دارد و آنچه مهمتر است این است که داروهایی که از طریق پیوندهای ضعیف به گیرنده شان متصل می شوند عموما نسبت به داروهایی که پیوندهای قویتری ایجاد می کنند، بسیار انتخابی تر عمل می کنند.
- توجه:** برخی مواد هستند که از لحاظ شیمیایی تقریبا به طور کامل خنثی می باشند ولی اثرات فارماکولوژیک قابل توجهی دارند. به عنوان مثال گزنون که یک گاز بی اثر است در فشارهای بالا اثر بیهوش کننده دارد.

شکل دارو:

- داروهایی که دو مرکز غیرقرینه هستند، چهار دیاسترومر (diastereomer) دارند، مانند داروی افدرین
- انانتیومری که بر روی یک نوع از گیرنده اثر بیشتری دارد ممکن است بر نوع دیگری از گیرنده مثلا آن نوعی که مسئول بعضی از آثار نامطلوب داروست اثر بیشتری نداشته باشد. مثلا کارودیلول



شکل ۱-۱: تصویر ترسیمی که عدم امکان جایگیری دو ایزومرفضایی کارودیلول در گیرنده β را نشان می دهد. یکی از این دو ایزومر، در شکل فضایی و سه بعدی جایگاه اتصال مولکول گیرنده β آدرنرژیک، بسیار خوب جای میگیرد. (سمت چپ). ایزومری که فعالیت کمتری دارد، نمی تواند هر سه ناحیه اتصال را با سطح گیرنده تماس دهد (سمت راست)

جدول ۱-۱: ثابت تفکیک (Kd) انانتیومرها و مخلوط راسمیک Carvedilol.

گیرنده های آلفا (nmol/L,Kd)	گیرنده بتا (nmol/L,Kd)	شکل کارودیلول
۱۴	۴۵	انانتیومر R (+)
۱۶	۰,۴	انانتیومر S (-)
۱۱	۰,۹	انانتیومر R,S (+/-)

تأثیرات متقابل دارو و بدن:

به دو دسته اند:

عملکرد دارو بر بدن را فرآیندهای فارماکودینامیک می نامند. این خصوصیت، گروهی که دارو در آن قرار می گیرد را تعیین می کند و غالباً نقش مهمی را در اینکه آیا آن گروه برای درمان بیماری خاصی مناسب هست یا نه بازی می کند.

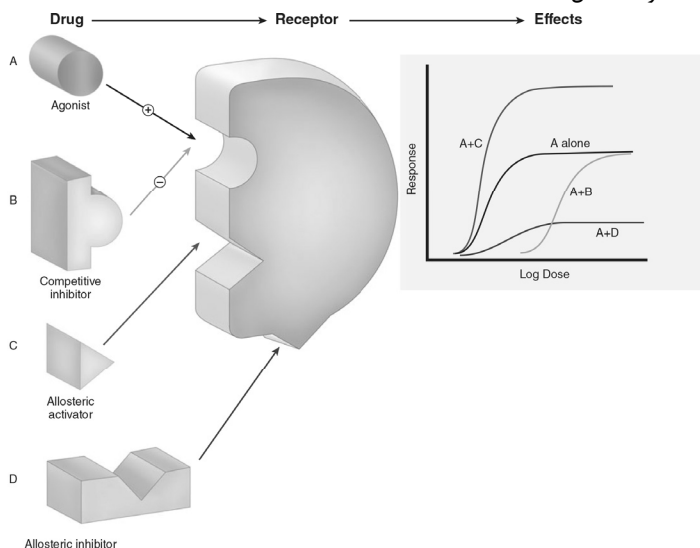
عملکرد بدن بر دارو را فرآیندهای فارماکوکینتیک می نامند. فرآیندهای فارماکوکینتیک، جذب، انتشار و حذف داروها را دربرمی گیرند که در برگزیدن و تجویز یک داروی خاص برای یک بیماری خاص اهمیت بالینی دارد.

مبانی فارماکودینامیک:

الف) انواع واکنش های دارو – گیرنده:

داروهای آگونیست به صورتی به گیرنده متصل شده و آن را فعال می کنند که چه مستقیم و چه غیر مستقیم موجب

ظاهر شدن اثر مربوطه شوند. (شکل 1-2A)



شکل ۱-۲: ساز و کارهای بالقوه تعامل داروها با گیرنده. اثرات احتمالی ناشی از این تعامل ها در منحنی دوز- پاسخ در سمت راست تصویر نشان داده شده اند. فرایند اتصال مرسوم آگونیست (داروی A) - گیرنده منحنی دوز- پاسخ "A alone" را به دست می دهد. B یک داروی آنتاگونیست فارماکولوژیک است که با آگونیست بر سر اتصال به جایگاه گیرنده رقابت می کند. منحنی دوز- پاسخ به دست آمده از افزایش دوز A در حضور غلظت ثابتی از B با منحنی "A + B" نشان داده شده است. داروهای C و D روی جایگاه های متفاوتی از مولکول گیرنده اثر می کنند، آنها فعال کننده یا مهارکننده آلوستریک هستند.

داروهای آنتاگونیست فارماکولوژیک با اتصال به یک گیرنده، با سایر مولکول ها رقابت می کنند و مانع اتصال سایر مولکول ها به آن می شوند. مانند آتروپین، در این گونه موارد با افزایش غلظت آگونیست بر اثر آنتاگونیست غلبه می کنند. برخی از آنتاگونیست ها بسیار محکم و به شکلی برگشت ناپذیر به جایگاه گیرنده متصل می شوند و با افزایش غلظت آگونیست نمی توان آنها را از گیرنده جدا کرد.

داروهایی که به مولکول گیرنده مشابهی متصل می شوند ولی از اتصال آگونیست جلوگیری نمی کنند، اصطلاحاً به صورت آلوستریک (allosteric) عمل می کنند و ممکن است اثر مولکول آگونیست را تقویت کنند (شکل 1-2c) یا آن را مهار کنند (شکل 1-2d). با افزایش مقدار آگونیست نمی توان بر مهار آلوستریک غلبه کرد.

ب) انواع آگونیست ها:

گیرنده می تواند به شکل غیرفعال و فاقد عملکرد (Ri) و یا به شکل فعال (Ra) وجود داشته باشد. گاهی در غیاب آگونیست نیز برخی گیرنده ها گاهی به شکل Ra در می آیند و همان اثرات فیزیولوژیکی را ایجاد می کنند که در اثر فعال شدن به وسیله آگونیست ایجاد می شوند. این اثرات که در غیاب آگونیست رخ می دهند، فعالیت سرشتی (constitutive activity) می نامند. شناسایی فعالیت سرشتی به تراکم گیرنده ها، غلظت مولکول های جفت کننده، تعداد عمل کننده های موجود در سیستم بستگی دارد.

بسیاری از داروهای آگونیست، اگر باغلظت کافی برای اشباع گیرنده ها تجویز شوند، می توانند سیستم های گیرنده - عمل کننده خود را تا حداکثر توان آنها فعال کنند، یعنی تقریباً همه گیرنده های موجود را به حالت Ra-D در می آورند. این داروها را آگونیست کامل (Full) می نامند.

آگونیست نسبی (partial) نیز به این گیرنده ها متصل می شوند و به طریق مشابهی آنها را فعال می کنند ولی صرف نظر از اینکه غلظت این آگونیست ها چقدر زیاد باشد، پاسخی که ایجاد می کنند به بزرگی پاسخ ناشی از آگونیست کامل نیست.

آنتاگونیسم خنثی (neutral):

اثرش ثابت نگه داشتن نسبت های دوشکل گیرنده متصل به دارو (R_a, R_i) با همان مقادیر نسبی که در غیاب دارو وجود دارد است! به عبارت دیگر، در این حالت هیچ تغییری مشاهده نمی شود و انگار که دارو هیچ اثری ندارد. با این حال، وجود آنتاگونیست در جایگاه گیرنده، مانع از دسترسی آگونیست به گیرنده می شود و از تاثیر معمولی آگونیست جلوگیری می کند.

آگونیست های معکوس (inverse):

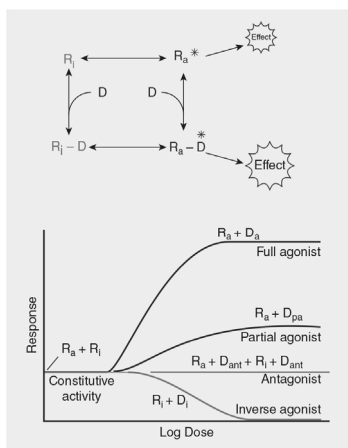
اگر میل اتصال دارویی برای حالت R_i بسیار بیشتر از تمایل آن برای اتصال به حالت R_a باشد و بخش بزرگی از گیرنده ها را بحالت R_i-D در آورد، چنین دارویی فعالیت سرشتی گیرنده را کاهش می دهد و اثراتی ایجاد می کند که نقطه مقابل اثرات ناشی از آگونیست های معمولی بر آن گیرنده هستند. این داروها را آگونیست های معکوس (inverse) می نامند. یکی از بهترین این نوع آگونیست ها گیرنده - عمل کننده گاما- آمینوبوتیریک اسید ($GABA_A$) در دستگاه عصبی است که یک کانال کلر می باشد.

- آگونیست های معکوس سبب اضطراب و بی قراری می شوند که برعکس حالت رخوت زایی است.
- توجه: بسیاری از سیستم های گیرنده - عمل کننده دارای مکانیسم های حساسیت زدایی (desensitization) هستند و وقتی مولکول های آگونیست به طور مستمر برای مدت طولانی به آنها عرضه می شوند از فعالیت بیش از حد آنها ممانعت می کنند.

پ گیرنده ها و جایگاه های اتصال خنثی:

برای اینکه یک مولکول درون زاد (endogenous) بتواند به عنوان یک گیرنده عمل کند باید:

- ۱- اولاً برای اتصال با لیگاند های مورد نظر (مولکول های دارو) به صورت انتخابی عمل کند
- ۲- ثانیاً بعد از اتصال دارو، عملکرد آن به صورتی تغییر کند که عملکرد سیستم بیولوژیک (سلول، بافت...) را دستخوش تغییر نماید.

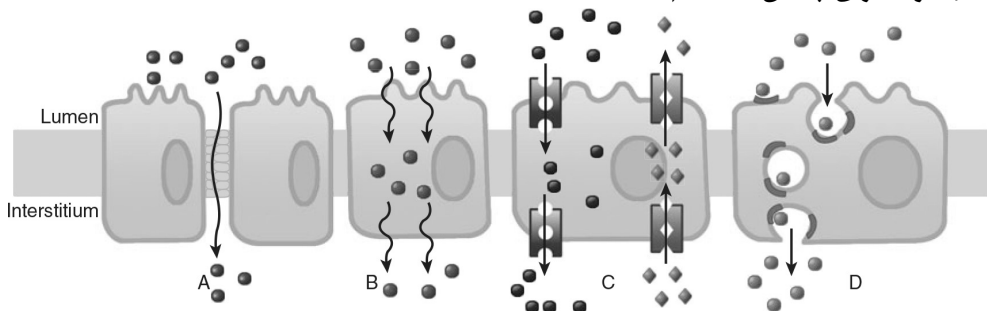


شکل ۱-۳: یک نمونه از تعامل دارو- گیرنده. گیرنده قادر است دو شکل R_i و R_a به خود بگیرد. در وضعیت R_i گیرنده غیر فعال بوده و هیچ اثری ایجاد نمی کند حتی اگر با یک مولکول دارو (D) ترکیب شود. در وضعیت R_a ، گیرنده حتی در غیاب لیگاند، عمل کننده های خود را فعال کرده و یک اثر ثبت می شود. در غیاب دارو، تعادل بین R_i و R_a درجه فعالیت ذاتی را تعیین می کند. پایین: یک داروی آگونیست کامل (D_a) تمایل بسیار بیشتری به شکل R_a گیرنده دارد تا R_i و در غلظت های کافی دارو یک اثر حداکثر ثبت می شود. یک داروی آگونیست نسبی (D_{pa}) تمایل نسبتاً بیشتری به شکل R_a دارد تا R_i و حتی در غلظت های اشباع اثر کمتری ایجاد می کند. یک آنتاگونیست خنثی (D_{ant}) با تمایل مساوی به هر دو شکل گیرنده متصل می شود و از اتصال آگونیست جلوگیری می کند. یک آگونیست معکوس (D_i) به شدت بسیار بیشتری به شکل R_i گیرنده متصل شده، از تبدیل به وضعیت R_a ممانعت کرده و فعالیت ذاتی را کاهش می دهد.

مبانی فارماکوکینتیک:

در بسیاری از موارد، شکل فعال دارو به اندازه کافی پایدار و محلول در چربی هست که بتوان آن را به همین شکل تجویز نمود. ولی در برخی از موارد، ماده شیمیایی که به راحتی جذب و توزیع می شود تجویز می گردد و سپس از طریق فرآیندهای بیولوژیک در درون بدن تبدیل به داروی فعال می گردد. چنین مواد شیمیایی پیش دارو (prodrug) نام دارند.

الف) نفوذ: دارای چندین مکانیسم است:



شکل ۴-۱: مکانیسم های پیام رسانی برای اعمال اثرات داروها. پنج مکانیسم اصلی پیام رسانی عبارتند از: (۱) انتشار دارو از خلال غشا برای اتصال به گیرنده داخل سلولی؛ (۲) گیرنده های آنزیمی تراغشایی که بخش خارجی آنها به عنوان یک گیرنده و بخش داخلی آنها به عنوان یک عمل کننده A را به B تبدیل میکند؛ (۳) گیرنده های تراغشایی که بعد از فعال شدن توسط یک لیگاند مناسب، مولکول های تیروزین کیناز سیتوپلاسمی مجزا (JAKs) را فعال می کنند. سپس اینها با فسفریله کردن مولکول های STAT نسخه برداری را تنظیم می کنند؛ (۴) کانال های تراغشایی که در اثر اتصال یک دارو به جایگاه گیرنده، باز و بسته می شوند؛ و (۵) گیرنده های مزدوج با پروتئین G که با استفاده از یک پروتئین اتصال، یک مولکول عمل کننده مجاز را فعال می کنند.

۱- **انتشار آبی:** این نوع از انتشار در فضاهای آبی بزرگ بدن (فضای روده، سیتوزول ...) و از میان اتصالات محکم غشاهای مخاطی و در اندوتلیوم عروق خونی صورت می گیرد. (شکل 1-4a)

- **انتشار آبی** مولکول های دارویی معمولاً تابع گرادیان غلظتی داروست و قانون فیک (Fick's law) چگونگی حرکت آنها را شرح می دهد.

- مولکول های دارویی که به پروتئین های پلاسمایی بزرگ (مثل آلبومین) متصل می شوند نمی توانند از منافذ آبی اکثر رگ ها عبور کنند.

۲- **انتشار در چربی:** به علت فراوان بودن تعداد موای که از جنس چربی بوده و قسمت های مختلف بدن را از یکدیگر جدا می کنند، انتشار در چربی مهم ترین عامل مهاری در برابر نفوذ داروهاست.

- از آنجایی که این موای چربی، قسمت های آبی را از یکدیگر جدا می کنند، ثابت نسبت حلالیت در چربی به حلالیت در آب یک دارو تعیین کننده میزان سهولت حرکت مولکولها در بین محیط های چربی و آبی است.

- در مورد اسیدهای ضعیف و بازهای ضعیف توانایی حرکت مولکولها از محیط آبی به سمت محیط چربی یا برعکس با تغییر pH محیط تغییر می کند، زیرا مولکول های باردار مولکول های آب را جذب می کنند. (شکل 1-4B)

۳- **حامل های ویژه:** در مورد بسیاری از موادی که برای عملکرد سلول اهمیت دارند و به علت بزرگی یا غیرمحلول بودن در چربی قادر به انتشار غیرفعال از میان غشاهای نیستند (مثل پپتیدها، اسیدهای آمینه و گلوکز)، مولکول های حامل ویژه ای وجود دارند.

- این حامل ها از راه انتقال فعال یا انتشار تسهیل شده مواد موجب جابه جایی می شوند و برخلاف انتشار ساده، اشباع پذیر و مهارشدنی هستند و به صورت انتخابی عمل می کنند. (شکل 1-4C)

۴- آندوسیتوز و اگزوسیتوز:

- در فرآیند آندوسیتوز ماده به گیرنده ای در سطح سلول متصل می شود، سپس توسط غشای سلول احاطه شده و وزیکول تازه ای تشکیل شده از سمت داخل غشا جدا شده و به درون سلول کشیده می شود. سپس با پاره شدن غشای وزیکول، ماده فوق الذکر به درون سیتوزول آزاد می شود. (شکل 1-4D). (نمونه این نوع، انتقال ویتامین B12 و آهن را می توان نام برد).
- فرآیند اگزوسیتوز مسئول ترشح بسیاری از مواد از سلول است. مثلاً خیلی از ناقل های عصبی در درون وزیکول ها ذخیره می شوند اما تحریک پایانه های عصبی موجب جوش خوردن وزیکول ذخیره ای به غشای سلول و بیرون ریختن محتویات آن به فضای خارج سلولی می شود.

قانون فیک در مورد انتشار:

جریان یافتن غیرفعال مولکول ها در جهت گرادیان غلظتی توسط قانون فیک بیان می شود:

ضخامت / ثابت نفوذپذیری × سطح × $(C_1 - C_2)$ = جریان (برحسب تعداد مولکولها در واحد زمان)

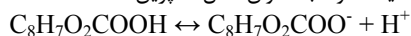
- C1: غلظت بیشتر
- C2: غلظت کمتر
- سطح: سطحی که انتشار از آن صورت می گیرد.
- ثابت نفوذپذیری: تحرک مولکول ها در محیطی است که در مسیر انتشار قرار دارد.
- ضخامت: طول مسیر انتشار

یونیزاسیون اسیدهای ضعیف و بازهای ضعیف: (معادله هندرسون و هاسلباخ):

بار الکتریکی یک مولکول یونیزه شده موجب جذب مولکول های دوقطبی آب شده و به این ترتیب یک مجموعه قطبی نسبتاً محلول در آب و غیر محلول در چربی بوجود می آید.

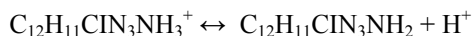
از آنجایی که انتشار در چربی به حلالیت نسبتاً بالای مولکول در چربی بستگی دارد، یونیزاسیون داروها ممکن است توانایی آنها برای نفوذ در غشاها را به طور چشمگیری کاهش دهد.

در مورد داروها، یک اسید ضعیف را می توان این چنین تعریف کرد: مولکولی خنثی که می تواند به طور برگشت پذیر به یک آنیون (یک مولکول با بار منفی) و یک پروتون (یک یون هیدروژن) تفکیک شود. به عنوان مثال آسپرین:



پروتون آنیون آسپرین آسپرین خنثی

داروهایی که باز ضعیف هستند مولکول های خنثی اند که قادرند از طریق ترکیب با یک پروتون، یک کاتیون (مولکول با بار مثبت) تشکیل دهند. مثلاً پیریمتامین:



پروتون پیریمتامین خنثی کاتیون پیریمتامین

شکل پروتون دار یک اسید ضعیف، خنثی است و در چربی محلولتر می باشد در حالی که شکل خنثی برای یک باز ضعیف، شکل بدون پروتون آن است.

بر اساس قانون بقای جرم این واکنش ها در یک محیط اسیدی (pH پایین، یعنی وجود پروتون های فراوان) به سمت چپ و در یک محیط بازی به سمت راست متمایل می شوند.



معده هندرسون و هاسلباخ رابطه بین نسبت شکل های پروتون دار به بدون پروتون یک اسید یا باز ضعیف را با pK_a مربوط به مولکول و pH محیط به این صورت بیان می کند:

$$pH - pK_a = \text{بدون پروتون} / \text{پروتون دار} \text{ Log}$$

این معادله هم در مورد داروهای اسیدی و هم در مورد داروهای بازی کاربرد دارد. از این رو هرچه pH در مقایسه با pK_a کمتر باشد، شکل پروتون دار دارو بیشتر خواهد بود.

از آنجایی که شکل بدون بار دارو در چربی محلول تر است، در pH اسیدی، قسمت بیشتری از یک اسید ضعیف به شکل محلول در چربی خواهد بود.

نکته! تغییر میزان دفع داروها توسط کلیه مهم ترین مورد کاربرد این مطلب است.

- اسیدهای ضعیف معمولاً در ادرار قلیایی و بازهای ضعیف در ادرار اسیدی سریع تر دفع می شوند.

حجم توزیعی:

حجم توزیعی (V_d) از رابطه مقدار دارو در بدن با غلظت آن در خون یا پلاسما (C) محاسبه می شود:

حجم توزیعی = مقدار دارو در بدن / مقدار دارو در خون یا پلاسما

- داروهایی که حجم توزیعی بالایی دارند در بافت خارج عروقی نسبت به فضای داخل عروق از غلظت های بسیار بالاتری برخوردارند.

کلیرانس:

کلیرانس یک دارو عاملی است که سرعت دفع آن را نسبت به غلظت پیش گویی می کند.

غلظت دارو / سرعت حذف دارو از بدن = کلیرانس

نیمه عمر:

نیمه عمر دارو ($t_{1/2}$) زمان لازم برای نصف شدن غلظت آن در بدن در خلال فرایند دفع (یا در خلال انفوزیون مداوم

$$T_{1/2} = 0.7 \times V_d / Cl$$

دارو) است.

فراهم زیستی دارو:

کسری از داروی تغییر نیافته که متعاقب تجویز آن از هر راهی به جریان خون عمومی می رسد دستیابی زیستی یا فراهم زیستی دارو نام دارد.

تاثیر حذف گذر اول کبد در فراهم دستیابی زیستی به صورت نسبت استخراج (ER) بیان می شود:

جریان خون کبد / کلیرانس کبدی دارو = نسبت استخراج

در حالت طبیعی جریان خون کبد در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی در حدود ۹۰ لیتر در ساعت است.

متابولیسم:

فرایندی که به خاتمه یا تغییر در فعالیت بیولوژیک یک دارو منتهی شود، متابولیسم آن دارو در بدن است.

تمامی این واکنش ها را به یک یا دو گروه عمده که واکنش های فاز I و فاز II نام گرفته اند تقسیم کرد.

واکنش های فاز یک معمولاً با اضافه کردن یا آشکار کردن یک گروه فعال (OH , NH_2 , SH) داروی اولیه را به متابولیت قطبی تری تبدیل کنند.

بسیاری از آنزیم های متابولیزه کننده دارو در غشاهای چربی دوست شبکه آندوپلاسمی سلول های کبدی و بافت های دیگر واقع شده اند. به طور خاص، آنها شامل گروه مهمی از آنزیم ها به نام آنزیم های اکسیداز چندکاره (MFO_s) یا مونو اکسیژناز هستند.



فرآیند القاء باعث تشدید متابولیسم سوبسترا می شود و معمولاً سبب کاهش فعالیت دارویی ماده القاء کننده و هم چنین داروهایی که به همراه آن تجویز شده اند نیز می شود.

سوبستراهای داروهای مشخصی ممکن است فعالیت آنزیم سیتوکروم P450 را مهار کنند. داروهای حاوی ایمیدازول (imidazole) از قبیل سایمتیدین (cimetidine) و کتوکونازول (ketoconazole) آنتی بیوتیک های ماکرولید از قبیل ترولیندومایسین و اریترومایسین متابولیسم سوبستراهای بالقوه را مهار می کند.

داروهای القاء کننده آنزیم شامل انواع آرام بخش های خواب آور، داروهای ضد تشنج هستند. بیمارانی که به طور روزمره داروهای آرام بخش مصرف می کنند ممکن است هنگامی که با داروی خوراکی ضد انعقادی درمان می شوند به دوز بالا وارفارین (برای اینکه زمان پروترومبین طولانی باقی بماند)، نیاز داشته باشند. از طرفی دیگر قطع مصرف داروی آرام بخش ممکن است سبب کاهش متابولیسم داروهای ضد انعقادی خوراکی شود و خونریزی ایجاد کند که این اثر سمی ناشی از افزایش سطوح داروهای ضد انعقادی در پلاسما است. حتی الکل را با داروهای پائین آورنده قند خون مانند تولبوتامید مصرف می کنند.

بیماری های حاد و مزمن که بر ساختمان یا عملکرد کبد اثر می گذارند متابولیسم کبدی بعضی از داروها را شدیداً تحت تاثیر قرار می دهند. این حالت ها شامل هپاتیت الکلی، سیروز صفراوی، هپاتیت حاد ویروسی یا دارویی هستند. برای مثال در بیماران مبتلا به سیروز کبدی یا هپاتیت حاد، نیمه عمر کلردیازپوکساید و دیازپام تا حد زیادی افزایش می یابد و البته زمان اثر بخشی آنان نیز طولانی می شود.

- فنوباربیتال، ریفامپین، کاربامازپین و فنی توئین از جمله محرک ها و القاء کننده های آنزیم های کبدی هستند.
- سایمتیدین، فلوروکینولون ها، آب گریپ فروت، ایزونیاژید و زایلتنون از مهارکننده های متابولیسم کبدی هستند.



تست های برگزیده

۱. آنتاگونیستی که مستقیماً با آگونیست واکنش دهد (بدون اتصال به گیرنده) چه نام دارد؟
 - (۱) آنتاگونیست رقابتی
 - (۲) آنتاگونیست فیزیولوژیک
 - (۳) آنتاگونیست شیمیایی
 - (۴) آگونیست نسبی
۲. کدامیک از گزینه‌های زیر در خصوص نیمه عمر یک دارو صحیح است؟
 - (۱) با حجم توزیع دارو رابطه معکوس دارد.
 - (۲) با کلیرانس دارو ارتباط مستقیم داد.
 - (۳) به کلیرانس و حجم توزیع دارو وابسته است.
 - (۴) یک پارامتر کاملاً مستقل است.
۳. زیست دستیابی داروها (Bioavailability) در صورت استفاده از کدام روش تجویزی صددرصد (۱۰۰٪) در نظر گرفته می‌شود؟
 - (۱) موضعی (Topical)
 - (۲) تزریق وریدی (I.V)
 - (۳) تزریق عضلانی (I.M)
 - (۴) خوراکی (ORAL)
۴. اگر فرض کنیم غلظت دارویی در پلاسما به صورت First - order Kinetics کاهش می‌یابد، معنی این فرض کدام است؟
 - (۱) سرعت دفع دارو متناسب با سرعت تجویز دارو است.
 - (۲) بدون توجه به غلظت، نیمه عمر دارو ثابت است.
 - (۳) این دارو خارج از سیستم عروقی توزیع نمی‌شود.
 - (۴) این دارو پس از تجویز خوراکی به صورت گسترده در کبد متابولیزه می‌شود.
۵. کدامیک از گیرنده‌های زیر داخل سلولی است؟
 - (۱) هورمون تیروئید
 - (۲) موسکارینی
 - (۳) نیکوتین
 - (۴) بتاآدرنرژیک
۶. کدامیک از داروهای زیر القا کننده قوی آنزیمی می‌باشد؟
 - (۱) Ritonavir
 - (۲) Ciprofloxacin
 - (۳) Phenytoin
 - (۴) Diltiazem
۷. کدامیک به عنوان پیامبر ثانویه (Second messenger) عمل می‌کند؟
 - (۱) AMP حلقوی
 - (۲) یون پتاسیم
 - (۳) لاکتات دهیدروژناز
 - (۴) آدنیلات سیکلاز
۸. در کدامیک از انواع آنتاگونیسم زیر چند نوع گیرنده دخالت دارند؟
 - (۱) آنتاگونیست فارماکولوژیکی رقابتی
 - (۲) آنتاگونیست فارماکولوژیکی غیررقابتی
 - (۳) آنتاگونیسم فیزیولوژیکی
 - (۴) آنتاگونیسم شیمیایی

۹. پیش دارو یا Prodrug دارویی است که:

- (۱) پس از جذب در درون بدن به داروی فعال تبدیل می‌گردد.
- (۲) در خارج از بدن نیز فعال است و فرآیند بیولوژیک بدن نقشی در فعال‌سازی آن ندارد.
- (۳) برای ایجاد اثر نیازی به واکنش با گیرنده ندارد.
- (۴) به صورت بدون نسخه در دسترس بیماران قرار می‌گیرد.

۱۰. در کدام یک از داروهای زیر فعالیت ذاتی (Intrinsic Activity) بیشتری وجود دارد؟

- (۱) آگونیست نسبی
- (۲) آگونیست کامل
- (۳) آنتاگونیست فارماکولوژیک
- (۴) آنتاگونیست شیمیایی

کلید سوالات

سوال	جواب
۱	۳
۲	۳
۳	۲
۴	۲
۵	۱
۶	۳
۷	۱
۸	۳
۹	۱
۱۰	۲

ارزیابی پایه و بالینی داروهای جدید

کشف دارو:

به وسیله یک یا چند طریق زیر می‌توان به اکثر داروهای جدید دست یافت:

- ۱- شناسایی یک هدف دارویی جدید.
- ۲- طراحی منطقی دارو براساس درک مکانیسم‌های بیولوژیک، ساختمان گیرنده دارو و ساختمان دارو.
- ۳- تغییر شیمیایی یک مولکول شناخته شده.
- ۴- غربالگری تعداد زیادی از فرآورده‌های طبیعی از نظر فعالیت بیولوژیک؛ بانک‌های مواد شیمیایی که قبلاً کشف شده‌اند؛ و آزمایشگاه‌های عظیم پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک و دیگر مولکول‌های آلی.
- ۵- زیست فن‌آوری و استفاده از ژن‌ها برای تولید پپتیدها و پروتئین‌ها.
- ۶- ترکیبی از داروهای شناخته شده برای به‌دست آوردن اثرات هم‌افزایی یا افزودنی.

غربالگری دارو:

بررسی و آزمودن یک مولکول که به عنوان کاندید داروی جدید مطرح است، صرف‌نظر از روش ابداع آن، شامل یک سری از آزمایشات و تعیین مشخصات می‌باشد که **غربالگری دارو (Drug screening)** نامیده می‌شوند.