

ویراست دهم - ۲۰۱۳

خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی کاتزونگ و ترور

تألیف

ماریک کروئیدرینگ - هال

دانشیار و رئیس آکادمی آموزش فارماکولوژی
گروه فارماکولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه کالیفرنیا، سان فرانسیسکو

آنتونی جی. ترور

استاد بازنشسته فارماکولوژی و سم‌شناسی
گروه فارماکولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه کالیفرنیا، سان فرانسیسکو

سوزان بی. مسترز

استاد گروه فارماکولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه کالیفرنیا، سان فرانسیسکو

برترام ج. کاتزونگ

استاد بازنشسته فارماکولوژی
گروه فارماکولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه کالیفرنیا، سان فرانسیسکو

ترجمه

دکتر حسین خلیلی

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر عبدالحسین ستوده‌نیا

با نظارت

دکتر بیژن جهانگیری

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



عنوان و نام پدیدآور: خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی کاتزونگ و ترور / تألیف آنتونی جی. ترور... [و دیگران]. ترجمه حسین خلیلی، عبدالحسین ستوده‌نیا؛ با نظارت بیژن جهانگیری. مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند، ۱۳۹۲. مشخصات ظاهری: ۸۰ ص، قطع: وزیری شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۳۱۰-۲-۲
عنوان اصلی: Pharmacology: examination & board review, 10th. ed, c2013.

عنوان دیگر: فارماکولوژی کاتزونگ. موضوع: داروشناسی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها شناسه افزوده: ترور، آنتونی جی. (Trveor, Anthony J) شناسه افزوده: خلیلی، حسین، ۱۳۵۲ - مترجم شناسه افزوده: ستوده‌نیا، عبدالحسین، ۱۳۵۳ - مترجم شناسه افزوده: جهانگیری، بیژن، ۱۳۱۴ - ناظر رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۲ ف۲۳ ک۲/۱۳ RM۳۰۱/۱۳۰۱ رده‌بندی دیویی: ۶۱۵/۱۰۷۶ شماره کتابشناسی ملی: ۳۱۶۲۹۴۴

آنتونی جی. ترور، برترام ج. کاتزونگ
ماریک کروئیدرینگ‌هال، سوزان بی. مسترز
فارماکولوژی کاتزونگ و ترور
فروست: ۸۵۰
ترجمه: دکتر حسین خلیلی، دکتر عبدالحسین ستوده‌نیا
با نظارت: دکتر بیژن جهانگیری
ناشر: انتشارات کتاب ارجمند
صفحه‌آرا: حسین اینانلو
طراح داخل متن: فاطمه نویدی
ناظر چاپ: سعید خانکشلو
چاپ: غزال، صحافی: افشین
چاپ دوم، آبان ۱۳۹۳، ۱۶۵۰ نسخه
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۳۱۰-۲-۲

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.

www.arjmandpub.com

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

- دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۸۲۰۴۰
شعبه اصفهان: دروازه شیراز، خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارجریب تلفن ۰۳۱۱-۶۲۸۱۵۷۴
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن ۰۵۱۱-۸۴۴۱۰۱۶
شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن ۰۱۱۱-۲۲۲۷۶۴
شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن ۰۱۳۱-۳۲۳۲۸۷۶
شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن ۰۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن ۰۸۳۱-۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۳۹۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۵۹۹ ۰۵۹۹ ۰۰۰۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرد:

دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک	ارسال عدد ۱:
دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک	ارسال عدد ۲:
دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل	ارسال ایمیل:

بخش ۱. اصول پایه

فصل ۱. کلیات	۹
فصل ۲. فارماکودینامیک	۲۳
فصل ۳. فارماکوکینتیک	۳۶
فصل ۴. متابولیسم داروها	۴۸
فصل ۵. نحوه ارزیابی و مقررات دارویی	۵۷

بخش ۲. داروهای اتونوم

فصل ۶. کلیات فارماکولوژی اتونوم	۶۷
فصل ۷. داروهای فعال‌کننده گیرنده‌های کولینرژیک و داروهای مهارکننده کولین‌استراز	۸۳
فصل ۸. داروهای مسدودکننده گیرنده‌های کولینرژیک و بازتولیدکننده‌های کولین‌استراز	۹۴
فصل ۹. مقلدهای سمپاتیک	۱۰۴
فصل ۱۰. مهارکننده‌های گیرنده‌های آدرنرژیک	۱۱۷

بخش ۳. داروهای قلبی - عروقی

فصل ۱۱. داروهای ضد فشارخون	۱۲۹
فصل ۱۲. داروهای مورد استفاده در درمان آنژین صدری	۱۴۴
فصل ۱۳. داروهایی که در نارسایی قلب به کار می‌روند	۱۵۸
فصل ۱۴. داروهای ضد آریتمی	۱۷۱
فصل ۱۵. داروهای دیورتیک	۱۸۶

بخش ۴. داروهای با اثر مهم بر عضله صاف

فصل ۱۶. هیستامین، سروتونین، و آلكالوئیدهای ارگوت	۲۰۱
فصل ۱۷. پپتیدهای مؤثر بر عروق	۲۱۵
فصل ۱۸. پروستاگلاندین‌ها و سایر ایکوزانوئیدها	۲۲۳
فصل ۱۹. اکسید نیتریک (دهنده‌ها و مهارکننده‌ها)	۲۳۳
فصل ۲۰. داروهای مورد استفاده در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی	۲۳۸

بخش ۵. داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی

۲۵۱	فصل ۲۱. مقدمه‌ای بر فارماکولوژی دستگاه عصبی مرکزی
۲۶۱	فصل ۲۲. داروهای آرامبخش - خواب‌آور
۲۷۲	فصل ۲۳. الکل‌ها
۲۸۲	فصل ۲۴. داروهای ضد تشنج
۲۹۲	فصل ۲۵. داروهای بیهوشی عمومی
۳۰۴	فصل ۲۶. بی‌حس‌کننده‌های موضعی
۳۱۱	فصل ۲۷. شل‌کننده‌های عضله اسکلتی
۳۲۲	فصل ۲۸. داروهای مربوط به پارکینسونیسم و سایر اختلالات حرکتی
۳۳۳	فصل ۲۹. داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیم
۳۴۵	فصل ۳۰. داروهای ضد افسردگی
۳۵۷	فصل ۳۱. مسکن‌های اپیوئیدی و آنتاگونیست‌های آن‌ها
۳۶۹	فصل ۳۲. داروهای مورد سوء مصرف

بخش ۶. داروهای مؤثر بر خون، التهاب، و نقرس

۳۸۱	فصل ۳۳. داروهای مؤثر در کم‌خونی و فاکتورهای رشد خونساز
۳۹۴	فصل ۳۴. داروهای مربوط به اختلالات انعقادی
۴۱۰	فصل ۳۵. داروهای مورد استفاده در درمان هیپرلیپیدمی‌ها
۴۲۱	فصل ۳۶. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، استامینوفن، داروهای ضد آرتروز و روماتوئید و ضدنقرس

بخش ۷. داروهای مؤثر بر دستگاه غدد درون‌ریز

۴۳۵	فصل ۳۷. هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز
۴۴۸	فصل ۳۸. هورمون‌های تیروئیدی و داروهای ضد تیروئید
۴۵۵	فصل ۳۹. کورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌ها
۴۶۵	فصل ۴۰. هورمون‌های گونادها و مهارکننده‌های آنها
۴۸۱	فصل ۴۱. هورمون‌های لوزالمعده، داروهای ضد دیابت، و گلوکاگون
۴۹۴	فصل ۴۲. داروهای مؤثر بر حفظ تعادل (هومئوستاز) معدنی استخوان

بخش ۸. داروهای ضد میکروبی

۵۰۸	فصل ۴۳. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی
۵۲۱	فصل ۴۴. کلرامفنیکل، تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، استرپتوگرامین‌ها، و لینزولید
۵۳۲	فصل ۴۵. آمینوگلیکوزیدها
۵۳۹	فصل ۴۶. سولفونامیدها، تری‌متوپریم، و فلوروکینولون‌ها
۵۴۹	فصل ۴۷. داروهای ضد مایکوباکتری

۵۵۹	فصل ۴۸. داروهای ضد قارچ
۵۶۹	فصل ۴۹. پیشگیری و دارودرمانی ضد ویروسی
۵۸۸	فصل ۵۰. آنتی بیوتیک‌های متفرقه و ضد عفونی کننده‌های ادرار
۵۹۶	فصل ۵۱. کاربردهای بالینی آنتی بیوتیک‌ها
۶۰۴	فصل ۵۲. داروهای ضد تک یاخته
۶۱۵	فصل ۵۳. داروهای ضد کرم
۶۲۴	فصل ۵۴. شیمی درمانی سرطان
۶۴۲	فصل ۵۵. ایمونوفارماکولوژی

بخش ۹. سم‌شناسی

۶۵۹	فصل ۵۶. سم‌شناسی محیطی و شغلی
۶۶۷	فصل ۵۷. فلزات سنگین
۶۷۶	فصل ۵۸. نحوه برخورد با بیمار مسموم

بخش ۱۰. عناوین ویژه

۶۸۵	فصل ۵۹. داروهایی که در بیماری‌های گوارشی به کار می‌روند
۶۹۸	فصل ۶۰. فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌های غذایی
۷۰۵	فصل ۶۱. تداخلات دارویی
۷۱۳	ضمیمه ۱. داروهای مهم
۷۳۰	ضمیمه ۲. آزمون ۱
۷۵۴	ضمیمه ۳. آزمون ۲
۷۷۸	ضمیمه ۴. راهبردهایی برای کسب مهارت در پاسخ به سؤالات
۷۸۳	نمایه

کتابی که در دست دارید ترجمه ویراست دهم خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی، منتشر شده در سال ۲۰۱۳ می‌باشد.

پس از انتشار چند ویراست از این کتاب تحت نظر آقایان پروفیسور کاتزونگ و ترور، و پس از استقبال شایان توجه از آن، نام کاتزونگ ترور برای این کتاب ثبت شد و هر چند دو استاد دیگر هم با پروفیسور کاتزونگ و پروفیسور ترور همکاری کردند ولی نام کتاب ثابت باقی ماند.

نویسندگان کتاب آن را برای مطالعه دانشجویان و امتحان فارماکولوژی و امتحان بورد شایسته دانسته و رمز موفقیت کتاب را در دو صفت به روز بودن و دقت و وسواس در صحت مطالب عرضه شده می‌دانند.

برای بهره‌وری بیشتر و خصوصاً برای آمادگی امتحانات، سراسر کتاب بطور ملموس حاوی پرسش و پاسخ‌های متعدد می‌باشد. اما با وجود اینها، مصنفین توصیه می‌کنند که در مطالعه بعضی فصول، برای اطلاع بیشتر به کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ (که اخیراً ترجمه ویراست سال ۲۰۱۲ آن به فارسی انجام شده و توسط انتشارات ارجمند به چاپ رسیده است) مراجعه گردد.

آنچه که در مورد کتاب حاضر می‌توان گفت پختگی و تجربه ذی‌قیمت نویسندگان است که نمودار مشورت‌های وسیع و دقت نظر قابل ملاحظه در تدوین متن حاضر می‌باشد.

وظیفه خود می‌دانیم از زحمات همکاران گرامی آقایان دکتر حسین خلیلی و دکتر عبدالحسین ستوده‌نیا در ترجمه متن حاضر و از مساعی مؤسسه معتبر انتشاراتی ارجمند در به ثمر رساندن امر ترجمه کتاب خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی کاتزونگ که از درسنامه‌های معتبر فارماکولوژی معاصر است تشکر و سپاسگزاری نمایم. با آرزوی تداوم خدمات فرهنگی و ارتقاء بهداشت و درمان کشور.

دکتر بیژن جهانگیری

استاد فارماکولوژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

این کتاب برای کمک به دانشجویان در مرور مفاهیم داروشناسی و آمادگی برای امتحانات پایان دوره و آزمون‌های تخصصی طراحی شده است. ویرایش دهم این کتاب با هدف هر چه مؤثرتر بودن آن در این راستا کاملاً مورد بازنگری قرار گرفته است. در این ویراست نیز مانند ویراست‌های قبلی، حفظ استانداردهای دقت و روزآمد بودن مطالب کتاب نسبت به کتاب اصلی **فارماکولوژی پایه و بالینی** مورد توجه بوده است. در این کتاب، موضوعات فارماکولوژی مطابق با اکثر کتاب‌ها و دوره‌های این درس مرور گردیده است. فصول مقدمه‌ای اصلی (مانند فارماکولوژی سیستم اتونوم و فارماکولوژی CNS) برای جمع‌بندی بهتر مطالب فیزیولوژیکی و بیوشیمی در این کتاب آمده است. رویکرد مبتنی بر فصول، استفاده از این کتاب همراه با کتب متن اصلی مفصل‌تر را تسهیل کرده است، توصیه می‌کنیم برای مرور مؤثرتر مفاهیم از چندرویکرد استفاده شود.

1. هر فصل حاوی بحثی کوتاه درباره مفاهیم اصلی است که مطالب اصلی و گروه‌های اصلی دارویی را شامل می‌شود و دارای چند شکل و جدول می‌باشد. شکلها همگی رنگی بوده و بسیاری از آنها در این ویراست به این کتاب اضافه شده‌اند. به دانشجویان توصیه می‌شود قبل از تلاش برای پاسخ دادن به سؤالات پایان هر فصل، مطالب فصل را کامل بخوانند. اگر بخشی از مطالب مشکل یا گیج‌کننده بود، توصیه می‌شود به یک کتاب متن کاملتر مانند **فارماکولوژی پایه و بالینی، ویراست دوازدهم** مراجعه کنید.
2. در ابتدای هر فصل، "**مروری بر مطالب**" قرار دارد که به شکل خلاصه در یک دیاگرام مطالب فصل را ارائه می‌کند. ما توصیه می‌کنیم دانشجویان مطالب هر طرح ابتدای فصل را از حفظ برای خود تکرار کنند.
3. فهرستی از "**کلماتی که زیاد در آن فصل تکرار می‌شوند**" و تعاریف آنها در ابتدای هر فصل آمده است. از درک این مفاهیم اطمینان حاصل کنید.
4. در بسیاری از فصول کتاب، سؤالات "**حفظ مهارت**" وجود دارد که به دانشجویان در مرور مطالب فصول قبل و برقراری ارتباط بین مطالب جدید و قبلی کمک می‌کند. ما پیشنهاد می‌کنیم دانشجویان ابتدا پاسخ این پرسش‌ها را سعی کنند که خود بیابند و سپس به پاسخ در انتهای فصل مراجعه کنند.
5. هر یک از 61 فصل این کتاب حاوی تا 10 "**پرسش**" است که در انتهای فصل، پاسخ تشریحی آنها آمده است. برای یادگیری مؤثرتر، شما باید هر مجموعه سؤالات را مانند یک آزمون واقعی پاسخ دهید. پس از آنکه همه پرسش‌ها را پاسخ دادید، پاسخ‌ها را مرور کنید. هنگام مرور پاسخ‌ها مطمئن شوید که علت درست یا نادرست بودن پاسخ‌ها را کاملاً درک کرده‌اید.
6. در هر فصل "**فهرستی**" از وظایف مهم ارائه شده است که باید پس از پایان مطالعه آن فصل بتوانید آنها را انجام دهید.
7. هر فصل با "**جدول خلاصه دارویی**" پایان می‌پذیرد که مهم‌ترین داروهای آن فصل، اطلاعاتی راجع به آنها، مکانیسم اثرشان، کاربردهای بالینی، فارماکوکینتیک، تداخلات دارویی و مسمومیت‌های ناشی از آنها را ارائه می‌نماید.

۸. برای دستیابی به آمادگی برای امتحانات تشریحی باید فهرست داروها را در ضمیمه I: کلمات کلیدی برای داروهای اصلی مرور کنید. به دانشجویان همچنین توصیه می‌شود هنگام مطالعه هر فصل به این ضمیمه مراجعه کنند تا بدین ترتیب داروها را در خارج از مطالب هر فصل بیابند (در هر فصل فقط مجموعه‌ای از داروهای مرتبط با هم مرور می‌گردد).

۹. پس از آنکه اکثر یا تمامی فصول کتاب را مطالعه کردید و داروهای اصلی را بخوبی آموختید، باید امتحانات مربوط به آزمون‌های ضمیمه II و III را پاسخ دهید که هر یک حاوی ۱۰۰ پرسش است. در پایان این پرسش‌ها، پاسخ تشریحی کوتاهی در مورد هر سؤال همراه با شماره فصل مربوط به آن سؤال آمده است. ما توصیه می‌کنیم کل آزمون یا بخشی از پرسش‌ها را بصورت یک آزمون واقعی پاسخ دهید: پرسش‌های یک مجموعه را کاملاً پاسخ دهید و سپس به سراغ پاسخ‌ها بروید. هنگام مرور پاسخ‌ها مطمئن شوید علت درست یا نادرست بودن هر پاسخ را درک کرده‌اید. در صورت نیاز به فصل مربوط به آن سؤال مراجعه کنید و مطالب کلیدی و مفاهیم زیربنایی مربوط به آن پرسش را دوباره مرور نمایید.

۱۰. شما می‌توانید از اصول گفته شده در ضمیمه IV برای بهبود عملکرد خود در آزمون‌ها استفاده کنید. در این ضمیمه، توصیه‌های عمومی برای مطالعه درس و روش پاسخ به انواع مختلف پرسش‌ها آمده است.

ما توصیه می‌کنیم این کتاب به همراه یک کتاب اصلی و مفصل مطالعه شود. کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی، ویراست دوازدهم (Mc Graw-Hill, 2012) با ترتیب فصول این کتاب مطابقت دارد. با این حال، این کتاب جهت تکمیل مطالب هر کتاب فارماکولوژی مناسب است. دانشجویی که کتاب فارماکولوژی: آزمون‌ها و مرور سؤالات را بطور کامل مطالعه کرده است، عملکرد بهتری در امتحانات و تسلط بیشتری بر فارماکولوژی خواهد داشت.

از آنجایی که این کتاب بصورت موازی با کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی نوشته شده است، تفاسیر مؤلف را در مورد مطالب سایر فصول کتاب را نیز شامل می‌شود. در اینجا لازم می‌دانیم از سایر مؤلفین، اساتید و دانشجویانی که اکثر آنچه مادر مورد تدریس می‌دانیم، از آنها آموخته‌ایم، تشکر کنیم.

در این ویراست، همکاری دکتر مارک کرودرینگ هال (PhD) را گرامی می‌داریم. وی استاد دانشگاه کالیفرنیا، سان‌فرانسیسکو می‌باشد که جایزه استاد برترین دانشگاه را نیز دریافت نموده است.

از زحمات ارزشمند گروه ویراستاران این کتاب شامل کارن ادمونسن، ریشل دئانوچی هنریکوئز، هارلین چوپرا، هریت لیبوویتز، و مایکل ویتز تشکر می‌کنیم. مؤلفان همچنین از زحمات آلیس کمپ برای کمک به تصحیح چاپ این کتاب و ویراست‌های قبلی آن قدردانی می‌کنند.

دکتر آنتونی جی. ترور

دکتر برترام ج. کاتزونگ

دکتر ماریک کروئیدرینگ - هال

دکتر سوزان بی. مسترز

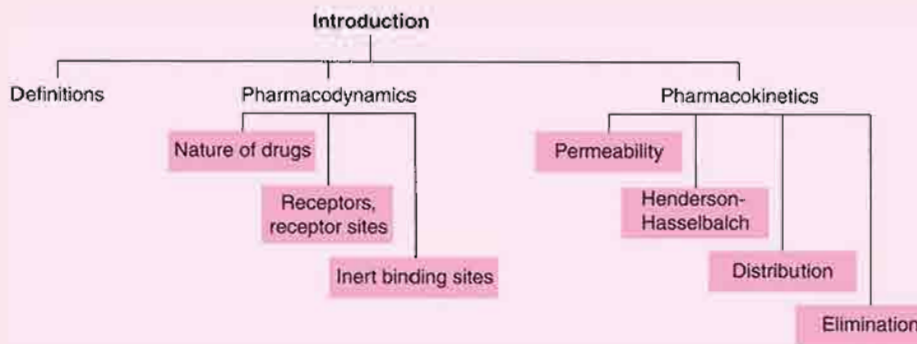
بخش ۱ اصول پایه

فصل



کلیات

فارماکولوژی دانشی است که با تأثیر مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. فارماکولوژی پزشکی به آن حوزه از فارماکولوژی اطلاق می‌شود که در ارتباط با مصرف مواد شیمیایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها (به ویژه در انسان) می‌باشد. سم‌شناسی حوزه‌ای از فارماکولوژی است که با اثرات نامطلوب مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. فارماکوکیتیک اثرات بدن بر روی داروها را توصیف می‌کند مثل جذب، دفع و غیره. فارماکودینامیک به اثرات دارو بر روی بدن همچون مکانیسم عمل و تأثیرات درمانی و سمی داروها اشاره دارد. این فصل مقدماتی درباره اصول اساسی فارماکوکیتیک و فارماکودینامیک طرح می‌کند که در فصل‌های آتی از آنها استفاده خواهد شد.



غیرآلی، مولکولهای آلی غیرپیتیدی، پپتیدهای کوچک و پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها. این داروها اغلب در گیاهان یا حیوانات یافت می‌شوند، اما

ماهیت داروها

داروهای متداول به یکی از اشکال زیر هستند: یون‌های

این حال، اکثر داروها وزن مولکولی بین ۱۰۰ و ۱۰۰۰ دارند. داروهایی که وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰ دارند به ندرت انتخابی عمل می‌کنند، در عین حال داروهایی که وزن مولکولی بالای ۱۰۰۰ دارند اغلب جذب و توزیع خوبی در بدن ندارند.

ب) پیوند دارو - گیرنده

داروها با انواع پیوندهای شیمیایی به گیرنده‌ها متصل می‌شوند. این پیوندها عبارتند از: پیوندهای کووالانسی بسیار قوی (که معمولاً به تأثیر برگشت‌ناپذیر می‌انجامد)، پیوندهای ضعیف‌تر الکترواستاتیک (مثلاً بین یک کاتیون و یک آنیون)، و پیوندهای بسیار ضعیف‌تر (مانند پیوندهای هیدروژنی، واندروالسی و آب‌گریز).

بسیاری از آنها صناعی یا نیمه‌صناعی هستند. بسیاری از مولکول‌های زیستی مهم درونزاد و داروهای برونزاد فعالیت نوری دارند یعنی حاوی یک یا چند مرکز نامتقارن می‌باشند و می‌توانند به صورت انانتیومر در آیند. انانتیومرهای داروهای دارای فعالیت نوری گهگاه بیش از ۱۰۰۰ برابر از نظر میل اتصال به جایگاه‌های گیرنده زیستی خود متفاوت هستند. به علاوه، ممکن است این انانتیومرها در بدن با سرعت‌های متفاوتی متابولیزه شده و عواقب بالینی مهمی در پی داشته باشند.

الف) اندازه و وزن مولکولی

وزن مولکولی داروها، از ۷ (لیتیم) تا بیش از ۵۰,۰۰۰ (آنزیم‌های ترومبولیتیک، سایر پروتئین‌ها) متغیر است. با

اصول فارماکودینامیک

الف) گیرنده‌ها و جایگاه‌های اتصال

اثرات مولکول‌ها در بدن به واسطه عملکرد مولکول‌های دارو روی گیرنده‌های آن در بدن حاصل می‌آید. بسیاری از گیرنده‌ها، مولکول‌های درشت تنظیم‌کننده‌ای هستند که فرآیندهای زیست-شیمیایی (مثل آنزیم‌های دخیل در سوخت و ساز گلوکز) یا فیزیولوژیک (گیرنده‌های عصب‌رسانه، ناقل‌های برداشت مجدد عصب‌رسانه، و ناقل‌های یون) مهم را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

اگر اتصال دارو به گیرنده منجر به فعال شدن آن گردد، دارو را آگونیست و اگر منجر به مهار گیرنده شود دارو را آنتاگونیست می‌گویند. چنانچه از شکل ۱-۱ بر می‌آید، یک گیرنده ممکن است چندین جایگاه اتصال داشته باشد. اندازه گیری کمی اثرات اتصال دارو به گیرنده به صورت تابعی از دوز، منحنی‌های دوز-پاسخ را به دست می‌دهد که اطلاعاتی از ماهیت تعامل دارو با گیرنده فراهم می‌آورند. پدیده‌های دوز-پاسخ به تفصیل در فصل ۲ شرح داده شده‌اند. برخی داروها خودشان آنزیم هستند (مثل آنزیم‌های ترومبولیتیک که نخسته‌ها را حل می‌کنند؛ و PEGLYTICASE که اسید اوریک را متابولیزه می‌کند). این داروها روی گیرنده‌های درونزاد اثر نمی‌کنند بلکه تأثیرات

آنها روی مولکول‌های سوبسترای درونزاد ظاهر می‌گردد.

ب) جایگاه‌های اتصال خنثی

چون اکثر مولکول‌های دارویی بسیار کوچک‌تر از مولکول‌های گیرنده‌شان هستند (در مبحث بعدی توضیح داده خواهد شد)، اغلب مناطق خاصی از مولکول گیرنده قابل شناسایی است که نواحی موضعی برای اتصال دارو ایجاد می‌کنند. چنین نواحی را جایگاه گیرنده می‌نامند. به علاوه، داروها در بدن به سایر مولکول‌هایی که نقش تنظیمی ندارند نیز متصل می‌شوند بدون اینکه اثرات قابل توجهی ایجاد کنند. چنین جایگاه‌های اتصال را جایگاه‌های اتصال خنثی می‌نامند. در برخی بخش‌های بدن (مثل پلاسما) جایگاه‌های اتصال خنثی نقش مهمی در کاهش غلظت دارو ایفا می‌کنند زیرا داروی متصل به طور مستقیم در ایجاد شیب غلظتی که موجب انتشار می‌گردد دخالت نمی‌کند. آلبومین و آروزوموکوئید^۱ (α₁-گلیکوپروتئین اسید) دو پروتئین مهم پلاسما با ظرفیت بالای اتصال به دارو می‌باشند.

1- orosomucoind

واژه‌های کلیدی

داروها	موادی که در سطح شیمیایی (مولکولی) بر سیستم‌های زنده اثر می‌کنند و فعالیت آنها را تغییر می‌دهند.
گیرنده دارو	عناصر مولکولی در بدن که دارو با اتصال به آن، تأثیر خود را بروز می‌دهد.
مرحله توزیع	مرحله حرکت دارو از محل ورود به بدن تا رسیدن به بافتها.
مرحله حذف	مرحله غیرفعال‌سازی دارو یا حذف آن از بدن توسط متابولیسم یا دفع.
اندوسیتوز	جذب مواد از غشای سلولی از طریق دربر گرفتن آن توسط غشا و سپس کشیده شدن به داخل سلول و رها شدن در آنجا.
اگزوسیتوز	بیرون راندن مواد از وزیکول‌های داخل سلول به فضای خارج سلولی
نفوذ	حرکت یک مولکول (مثل دارو) از خلال محیط زیستی
فارماکودینامیک	اثرات یک دارو در بدن، شامل تعامل با گیرنده، پدیده دوز-پاسخ، و مکانیسم‌های اثر درمانی و سمی.
فارماکوکینتیک	اثرات بدن روی دارو، شامل جذب، توزیع، متابولیسم و حذف. حذف یک دارو ممکن است در اثر متابولیسم یا دفع باشد. گاه از واژه توزیع زیستی (biodisposition) برای توصیف فرآیندهای متابولیسم و دفع استفاده می‌شود.
ناقل	یک مولکول تخصص یافته در غشا که معمولاً پروتئین است و دارو، مولکولهای میانجی (transmitter) یا سایر مولکولها را از غشایی که به آن نفوذپذیر نیست عبور می‌دهد مثل Na^+/K^+ ATPase. ناقل برداشت مجدد سروتونین و غیره.

اصول فارماکوکینتیک

فضاهای آبی خارج و داخل سلولی گفته می‌شود. دیواره اکثر مویرگ‌ها منافذ کوچک مملو از آب دارد که امکان انتشار آبی مولکول‌هایی (حداکثر به اندازه پروتئین‌های کوچک) را بین خون و فضای خارج عروقی میسر می‌سازد. این یک فرآیند غیرفعال^۱ است و از قانون Fick تبعیت می‌کند (به ادامه مطلب توجه کنید). مویرگ‌های مغز، بیضه‌ها، و برخی اعضای دیگر فاقد منافذ آبی بوده و این بافت‌ها کمتر در معرض برخی داروها می‌باشند.

۲. انتشار در چربی — انتشار در چربی به حرکت غیرفعال مولکول‌ها از خلال غشاها و سایر ساختارهای لیپیدی گفته می‌شود. همانند انتشار در آب، این فرآیند نیز از قانون Fick تبعیت می‌کند.

۳. انتقال توسط ناقل‌های اختصاصی — داروهایی که به راحتی از غشاها عبور نمی‌کنند، احتمالاً توسط همان مکانیسم‌هایی که مواد درونزاد مشابه را حمل می‌کنند، از

اکثر داروها برای ایجاد اثرات درمانی مفید باید جذب، توزیع، و حذف شوند. اصول فارماکوکینتیک با اندازه‌گیری کمی این فرآیندها تعیین منطقی دوز دارو را ممکن می‌سازند.

حرکت داروها در بدن

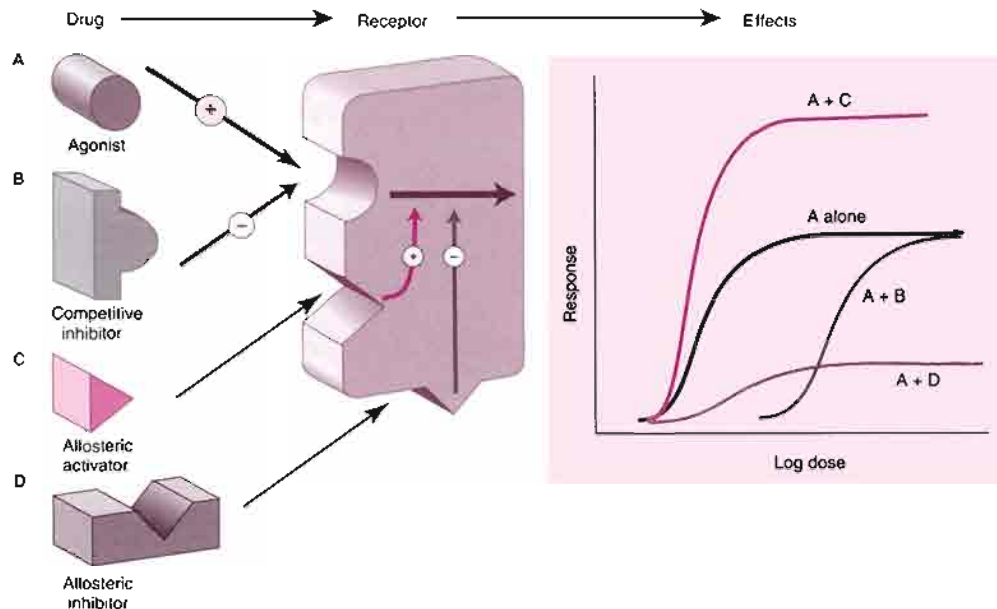
یک مولکول دارویی (مانند یک آرامبخش بنزودیازپینی) برای رسیدن به گیرنده خود و اعمال اثر بیولوژیک، باید از محل تجویز (مانند دستگاه گوارش) به محل اثر (مانند مغز) برسد.

الف) نفوذ

نفوذ، به حرکت مولکول‌های دارو به داخل و در درون محیط بیولوژیک گفته می‌شود. نفوذ متشکل از فرآیندهای متعددی است که مهم‌ترین آنها به شرح زیر است.

۱. انتشار آبی — انتشار آبی به حرکت مولکول‌ها در

1- passive



شکل ۱-۱. ساز و کارهای بالقوهٔ تعامل داروها با گیرنده. اثرات احتمالی ناشی از این تعامل‌ها در منحنی‌های دوز-پاسخ در سمت راست تصویر نشان داده شده‌اند. فرایند اتصال مرسوم آگونیست (داروی A) - گیرنده منحنی دوز-پاسخ "A alone" را به دست می‌دهد. B یک داروی آنتاگونیست فارماکولوژیک است که با آگونیست بر سر اتصال به جایگاه گیرنده رقابت می‌کند. 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 جایگاه‌های متفاوتی از مولکول گیرنده اثر می‌کنند؛ آنها فعال‌کننده‌ها یا مهارکننده‌های آلوستریک (allosteric) هستند. توجه داشته باشید که مهارکننده‌های آلوستریک با داروی آگونیست بر سر اتصال به گیرنده رقابت نمی‌کنند و ممکن است به طور قابل برگشت یا غیرقابل برگشت اتصال یابند.

سرطان می‌باشند.
 مهارکننده‌های اختصاصی این ناقل‌ها، ارزش بالینی دارند؛ به عنوان مثال، بسیاری از داروهای ضدافسردگی مانع از بازگشت مجدد عصب-رسانه‌های آمینی^۱ به داخل پایانهٔ عصبی می‌شوند که از آن آزاد شده بودند. چنین عصب-رسانه‌های آمینی (مثل دوپامین، نوراپی‌نفرین، و سروتونین) و برخی دیگر از مولکول‌های میانجی^۲ پس از

1- neurotransmitters 2- transmitter

غشاها عبور داده می‌شوند. بسیاری از این مولکول‌های ناقل شناسایی شده‌اند و بسیاری از آنها در انتقال داروها مهم بوده یا جایگاه تأثیر دارو هستند. برخلاف انتشار در آب و چربی، انتقال توسط ناقل از قانون Fick تبعیت نمی‌کند و محدود به ظرفیت است. مثال‌های مهم آن شامل ناقل‌های یونی (مثل Na^+/K^+ ATPase)، ناقل‌های عصب-رسانه‌ها (ناقل‌های سروتونین، نوراپی‌نفرین)، ناقل‌های متابولیت‌ها (مثل گلوکز، اسیدهای آمینه)، و ناقل‌های مولکول‌های بیگانه (Xenobiotics) مانند داروهای ضد

مساحت یک عضو بیشتر باشد، جذب دارو سریع‌تر خواهد بود (مثلاً رودهٔ باریک در مقایسه با معده). به علاوه، هرچه ضخامت سد غشایی کمتر باشد، جذب دارو سریع‌تر خواهد بود (مثلاً ریه در مقایسه با پوست).

پ) حلالیت داروها در آب و چربی

۱. میزان حلالیت - حلالیت یک دارو در آب، اغلب تابعی از بار الکترواستاتیک (میزان یونیزه شدن، قطبیت) مولکول است، زیرا مولکول‌های آب به عنوان دوقطبی‌هایی رفتار می‌کنند که به مولکول‌های باردار دارو جذب می‌شوند و یک پوستهٔ آبی دور آنها تشکیل می‌دهند. در مقابل، حلالیت یک مولکول در چربی، با بار آن رابطهٔ معکوس دارد.

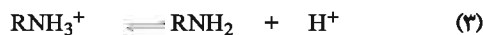
بسیاری از داروها، باز ضعیف یا اسید ضعیف هستند. برای چنین مولکول‌هایی، pH محیط، درصد مولکول‌های باردار (یونیزه) و غیرباردار (غیریونیزه) را تعیین می‌کند. اگر pK_a دارو و pH محیط مشخص باشد، کسر مولکول‌های یونیزه را با استفاده از معادلهٔ هندرسن - هاسلباخ می‌توان تعیین کرد:

$$\log \left(\frac{\text{شکل پروتون‌دار}}{\text{شکل بدون پروتون}} \right) = pK_a - pH \quad (2)$$

منظور از "پروتون‌دار" همراه بودن با یک پروتون (یعنی یک یون هیدروژن) می‌باشد؛ این قانون هم در مورد اسیدها و هم در مورد بازها صادق است.

۲. یونیزه شدن اسیدها و بازهای ضعیف - وقتی بازهای ضعیف پروتون‌دار می‌شوند، به شکل یونیزه درمی‌آیند و لذا قطبی‌تر و در آب محلول‌تر می‌شوند. اسیدهای ضعیف وقتی پروتون‌دار می‌شوند، به شکل غیریونیزه درمی‌آیند و لذا در آب نامحلول‌تر می‌شوند.

واکنش‌های زیر، خلاصه‌ای از مطالب بالا هستند:



پروتون بازغیرپروتون‌دار ضعیف باز پروتون‌دار ضعیف (بدون بار، حلالیت بیشتر (باردار، حلالیت بیشتر در چربی) در آب)

رهاشدن، توسط مولکول‌های ناقل مجدداً به داخل پایانه‌های عصبی برگردانده می‌شوند. پروبندید که انتقال اسید اوریک، پنی‌سیلین و اسیدهای ضعیف را در نفرون‌ها مهار می‌کند، برای افزایش دفع اسید اوریک در نقرس به کار می‌رود. خانوادهٔ مولکول‌های ناقل P-گلیکوپروتئین که قبلاً به عنوان عامل مقاومت به داروهای ضدسرطان در سلول‌های سرطانی شناسایی شده بودند، در اپی‌تلیوم دستگاه گوارش و در سد خونی-مغزی شناسایی شده‌اند.

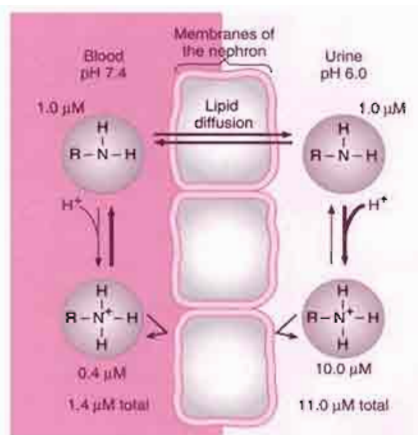
۴. آندوسیتوز، پینوسیتوز - آندوسیتوز از طریق اتصال مولکول مورد نظر به اجزای اختصاصی (گیرنده‌ها) در غشاء سلولی و متعاقباً چین خوردن و به داخل رفتن آن بخش از غشاء روی می‌دهد. سپس محتویات و زیگول حاصله، به داخل سیتوپلاسم سلول آزاد می‌شود. آندوسیتوز امکان ورود ترکیبات بسیار بزرگ یا بسیار نامحلول در چربی را به داخل سلول فراهم می‌کند. به عنوان مثال، مولکول‌های بزرگی نظیر پروتئین‌ها ممکن است با این مکانیسم به سلول وارد شوند. مواد کوچکتر قطبی نظیر ویتامین B₁₂ و آهن، با پروتئین‌های اختصاصی ترکیب می‌شوند (ویتامین B₁₂ با فاکتور داخلی و آهن با ترانسفرین) و چنین کمپلکس‌هایی با این مکانیسم به سلول وارد می‌شوند. چون ماده‌ای که قرار است انتقال داده شود باید با یک گیرندهٔ غشایی ترکیب شود این نوع انتقال می‌تواند بسیار گزینشی باشد. آگروسیتوز عکس این فرآیند است، یعنی بیرون راندن مادهٔ محصور در کپسولی از جنس غشاء از سلول. اکثر عصب-رسانه‌ها بوسیله فرآیند آگروسیتوز از سلول رها می‌شوند.

ب) قانون Fick در رابطه با انتشار مواد

قانون Fick سرعت حرکت مولکول‌ها از خلال یک سد را پیش‌بینی می‌کند؛ گرادیان (شیب) غلظت ($C_1 - C_2$) و ضریب تراوایی دارو و مساحت و ضخامت سد غشایی برای محاسبهٔ این سرعت به کار می‌روند:

$$\text{مساحت} \times \frac{\text{ضریب تراوایی}}{\text{ضخامت}} \times (C_1 - C_2) = \text{سرعت} \quad (1)$$

این رابطه یک تأیید کمی است برای این یافته که هرچه



شکل ۲-۱. کاربرد اصل هندرسن هاسلباخ برای دفع دارو در ادرار. از آن جایی که شکل غیر یونیزه به آسانی از سدهای لیپیدی نفرون عبور می‌کند، غلظت این شکل از دارو در خون و ادرار به تعادل خواهد رسید؛ در مقابل شکل یونیزه به این آسانی انتشار نمی‌یابد. پروتون‌دار شدن در داخل خون و ادرار براساس معادله هندرسن-هاسلباخ روی می‌دهد. در این مثال، از پیرویمتامن، یک باز ضعیف ($pK_a = 7$) استفاده شده است. در pH خون، به ازاء هر $1 \mu\text{mol}$ شکل فاقد پروتون، فقط $0.4 \mu\text{mol}$ شکل پروتون‌دار وجود دارد. به این ترتیب هرگاه غلظت شکل فاقد پروتون $1 \mu\text{mol/L}$ باشد، غلظت تام خونی $1.4 \mu\text{mol/L}$ خواهد بود. اگر pH ادرار ۶ باشد، به ازاء هر $1 \mu\text{mol}$ شکل فاقد پروتون (قابل انتشار)، $10 \mu\text{mol}$ شکل یونیزه (غیرقابل انتشار) وجود خواهد داشت. لذا غلظت تام ادراری ($11 \mu\text{mol/L}$) در حدود ۸ برابر غلظت خونی می‌باشد.

ب) جریان خون

جریان خون بر جذب از محل‌های داخل عضلانی و زیرجلدی اثر می‌گذارد و در شوک، در جذب از دستگاه گوارش نیز مؤثر است. جریان خون زیاد، شیب غلظت بالایی بین داروی ذخیره و خون ایجاد می‌کند و جذب را به حد اکثر می‌رساند.

پ) غلظت

غلظت دارو در محل تجویز، در تعیین شیب غلظت نسبت



پروتون اسید غیر پروتون‌دار ضعیف (بدون بار، حلالیت بیشتر

در آب) در برابر پروتون‌دار ضعیف (بدون بار، حلالیت بیشتر

در چربی)

از نظر بالینی، رابطه هندرسن - هاسلباخ در مواردی اهمیت بالینی پیدا می‌کند که بخواهیم وضعیت توزیع دارو بین دو فضا با pH متفاوت را تخمین زده یا تغییر دهیم. برای مثال اکثر داروها آزادانه از گلوامروها پالایش می‌شوند، اما داروهای محلول در چربی به سرعت از توپول‌ها بازجذب می‌شوند. اگر مسمومیت با دارویی روی دهد که یک اسید ضعیف است، دفع آن را می‌توان با قلیایی کردن ادرار (مثلاً تجویز بیکربنات) تسریع کرد. علت آن است که اسید ضعیف در محلول قلیایی به شکل باردار و قطبی درمی‌آید و این شکل نمی‌تواند از توپول کلیوی به آسانی به خون بازگردد؛ یعنی دارو در توپول به دام می‌افتد. در مقابل، دفع یک باز ضعیف (مثل پیرویمتامن، آسفتامین) را می‌توان با اسیدی کردن ادرار تسریع کرد (شکل ۲-۱).

جذب داروها

الف) راه‌های تجویز

داروها معمولاً در نقاطی دور از بافت هدف به بدن وارد می‌شوند و لذا باید توسط گردش خون به محل اثر مورد نظر برسند. یک دارو برای ورود به گردش خون، باید از محل تجویز جذب شود (مگر این‌که مستقیماً به گردش خون تزریق شود). سرعت و میزان جذب به راه تجویز دارو بستگی دارد. در حقیقت، هنگامی که برخی داروها از راه‌های خاصی وارد بدن می‌شوند ممکن است مقدار جذب آنها به گردش خون سرتاسری فقط کسر کوچکی از دوز تجویز شده باشد. از تقسیم مقدار جذب شده به گردش خون سرتاسری بر مقدار تجویز شده، **فراهمی زیستی**^۱ دارو از آن راه تجویز به دست می‌آید. راه‌های متداول تجویز داروها و برخی ویژگی‌های آنها عبارتند از:

1- bioavailability

جدول ۱-۱. روشهای رایج تجویز دارو.

خوراکی (بلع)	تجویز خوراکی راحت‌ترین راه مصرف داروها است، ولی جذب دارو از این راه غالباً آهسته‌تر است. دارویی که از راه خوراکی تجویز شده، تحت اثر عبور اول first-pass effect قرار می‌گیرد، یعنی مقدار قابل توجهی از دارو، قبل از رسیدن به گردش خون سیستمیک، در دیواره روده، گردش خون باب، و کبد متابولیزه می‌شود. بنابراین فراهمی زیستی برخی داروها در تجویز خوراکی پایین است.
دهانی و زیرزبانی (و نه بلع)	در راه زیرزبانی، دارو مستقیماً به وریدهای سیستمیک جذب می‌شود و با دور زدن گردش خون باب، متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
داخل وریدی	در تجویز داخل وریدی، جذب سریع و کامل روی می‌دهد (طبق تعریف فراهمی زیستی ۱۰۰٪ است). با این حال، این راه می‌تواند خطرناک باشد.
داخل عضلانی	جذب از محل تزریق داخل عضلانی، اغلب سریع‌تر و کامل‌تر (فراهمی زیستی بیشتر) از تجویز خوراکی است. اگر دارو زیاد آزاددهنده نباشد می‌توان حجم بالایی را تجویز کرد. در این روش تجویز، متابولیسم عبور اول رخ نمی‌دهد.
زیرجلدی رکتال (شیاف)	جذب از راه زیرجلدی، کندتر از راه داخل عضلانی است. متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد. در راه رکتال، تاحدودی از اثر عبور اول اجتناب می‌شود (هرچند نه به اندازه راه زیرزبانی). اگر حجم دارو زیاد یا طعم آن ناخوشایند باشد، بهتر است از راه رکتال تجویز شود (نه دهانی یا زیرزبانی).
استنشاق	در بیماری‌های تنفسی (مانند آسم)، استنشاق نزدیکترین راه به بافت هدف می‌باشد. در اغلب موارد، دارو از این راه به سرعت جذب می‌شود، (مانند اکثر گازهای هوشیر).
موضعی (topical)	راه موضعی شامل استعمال دارو بر روی پوست یا غشاهای مخاطی چشم، بینی، گلو، مجاری هوایی یا مهبل است. هدف از آن، دستیابی به اثر موضعی است.
چسب پوستی (transdermal)	در این راه، برای رسیدن به اثر سیستمیک، دارو از طریق چسب پوستی تجویز می‌شود. جذب معمولاً بسیار کند است (به دلیل ضخامت پوست)، اما اثر عبور اول وجود ندارد.

۱. اندازه بافت — اندازه بافت، شیب غلظت بین خون و بافت را تعیین می‌کند. به عنوان مثال، عضله اسکلتی می‌تواند حجم زیادی از دارو را برداشت کند، زیرا حتی بعد از انتقال حجم زیادی از دارو، به دلیل اندازه زیاد بافت، غلظت در بافت عضلانی پایین می‌ماند (و شیب غلظت بالایی بین خون و بافت ایجاد می‌شود). در مقابل، از آنجایی که مغز کوچکتر است، توزیع مقدار کمتری از دارو به آن، غلظت بافتی را افزایش می‌دهد و وقتی شیب غلظت خون - بافت به صفر برسد، داروی بیشتری برداشت نخواهد شد.

به خون، بااهمیت است. بر اساس قانون فیک (معادله شماره ۱)، شیب غلظت یک عامل مهم در تعیین سرعت جذب است. غلظت دارو در حامل^۱ اهمیت ویژه‌ای دارد، بخصوص در جذب داروهایی که به طریق موضعی برای بیماریهای پوستی تجویز می‌شوند.

توزیع داروها

الف) عوامل مؤثر در توزیع

توزیع داروها در بافت‌های مختلف، به عوامل زیر بستگی دارد:

1- vehicle

۲. **جریان خون** — جریان خون هر بافت، عامل مهمی در تعیین سرعت برداشت دارو است، هرچند جریان خون پس از ایجاد تعادل بر غلظت پایدار دارو در بافت اثر نمی‌گذارد. در نتیجه، بافت‌هایی که خون‌رسانی بهتری دارند (مانند مغز، قلب، کلیه، احشا) معمولاً نسبت به بافت‌هایی که خون‌رسانی کمتری دارند (مانند چربی و استخوان)، زودتر به غلظت‌های بافتی بالایی می‌رسند.

۳. **حلالیت** — میزان حلالیت یک دارو در بافت، بر غلظت دارو در مایع خارج سلولی دور عروق خونی اثر می‌گذارد. اگر دارو در سلول بسیار محلول باشد، غلظت در فضای خارج سلولی دور عروقی پایین‌تر خواهد بود و انتشار از رگ به فضای خارج عروقی تسهیل خواهد شد. به عنوان مثال، برخی اعضا (مانند مغز) محتوای چربی بالایی دارند و لذا غلظت بالایی از داروهای محلول در چربی را در خود حل می‌کنند.

۴. **اتصال** — اتصال یک دارو به ماکرومولکول‌ها در خون یا یک بافت، غلظت دارو را در آن فضای^۱ افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، وارفارین به شدت به آلبومین پلاسما متصل می‌شود و در نتیجه، انتشار وارفارین به خارج از فضای عروقی، محدود می‌گردد. در مقابل، کلروکین به شدت به پروتئین‌های بافتی خارج عروقی متصل می‌شود و در نتیجه، غلظت پلاسمایی کلروکین به شدت کاهش می‌یابد.

ب) حجم ظاهری توزیع و حجم‌های فیزیکی

حجم ظاهری توزیع (V_d) یک پارامتر فارماکوکینتیک مهم است که معیارهای فوق‌الذکر در توزیع دارو در بدن را نشان می‌دهد. V_d رابطه مقدار دارو در بدن نسبت به غلظت پلاسمایی آن را نشان می‌دهد (فصل ۳). در مقابل، حجم فیزیکی فضاهای مختلف بدن، اهمیت کمتری در فارماکوکینتیک دارند (جدول ۱-۲). با این وجود، چاقی نسبت‌های آب کل بدن به وزن بدن و چربی به وزن کل بدن را تغییر می‌دهد و ممکن است در هنگام استفاده از داروهای با حلالیت بالا در چربی حایز اهمیت باشد. یک قانون تخمینی ساده در مورد حجم آب قسمت‌های مختلف بدن در حالت طبیعی بدین صورت است: ۴۰٪ وزن بدن، مایع داخل

جدول ۱-۲. میانگین حجم برخی فضاهای بدن یک انسان بالغ.

فضا	حجم (لیتر در هر کیلوگرم وزن بدن)
پلاسما	۰/۰۴
خون	۰/۰۸
آب خارج سلولی	۰/۲
آب کل بدن	۰/۶
چربی	۰/۲-۰/۳۵

سلولی، و ۲۰٪ مایع خارج سلولی است؛ بنابراین تقریباً ۶۰٪ وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد.

متابولیسم داروها

گاه متابولیسم یک دارو به تأثیر آن خاتمه می‌دهد، اما سایر اثرات متابولیسم دارو نیز مهم هستند. برخی محققین از اصطلاح "Disposition" برای اشاره به مفاهیم توزیع، متابولیسم و حذف دارو استفاده می‌کنند. گاهی متابولیسم دارو سبب خاتمه اثرات آن می‌شود اما سایر اثرات متابولیسم دارو نیز حائز اهمیت هستند. برخی داروها که از راه خوراکی تجویز می‌شوند، قبل از ورود به گردش خون سیستمیک، متابولیزه می‌شوند. این متابولیسم عبور اول^۲ در جدول ۱-۱ به عنوان یکی از دلایل فراهمی زیستی پایین مطرح شده است. متابولیسم داروها عمدتاً بر عهده کبد است و به طور مفصل در فصل ۴ شرح داده می‌شود.

الف) متابولیسم دارو به عنوان مکانیسمی برای خاتمه اثر دارو

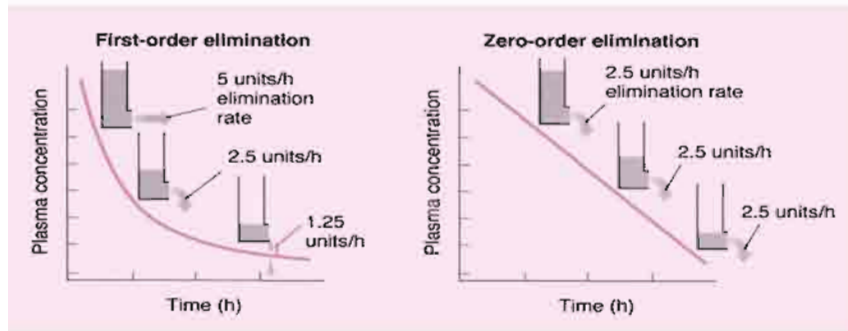
اثر بسیاری از داروها (مانند داروهای مقلد سمپاتیک، فنوتیازین‌ها) قبل از دفع خاتمه می‌یابد، زیرا به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شوند. تبدیل شدن به یک متابولیت، نوعی حذف است.

ب) متابولیسم دارو به عنوان مکانیسمی برای فعال کردن دارو

پیش داروها (مانند لودوپا، مینوکسیدیل) به شکل غیرفعال

1- compartment

2- first-pass metabolism



شکل ۳-۱. مقایسه حذف از درجه اول و حذف از درجه صفر. برای داروهایی با کینتیک درجه اول (شکل چپ)، سرعت حذف (واحد در ساعت) با غلظت متناسب است؛ این شیوه شایعتر می‌باشد. در کینتیک درجه صفر (شکل راست)، سرعت حذف ثابت و مستقل از غلظت است.

نیست. در رابطه با داروهایی که متابولیزه نمی‌شوند، حذف از راه دفع انجام می‌گیرد. برخی از داروها با گیرنده‌های خود به نحو برگشت‌ناپذیری اتصال می‌یابند و لذا ناپدید شدن آنها از جریان خون، به معنای توقف اثر دارو نیست؛ چنین داروهایی ممکن است اثر بسیار طولانی داشته باشند. به عنوان مثال، فنوکسی بنزامین که یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر گیرنده‌های آلفا است، در کمتر از ۱ ساعت از گردش خون حذف می‌شود. با این حال، اثر دارو به مدت ۴۸ ساعت ادامه می‌یابد (مدت زمان لازم برای بازگردش گیرنده‌ها).

الف) حذف درجه اول^۱

این اصطلاح زمانی به کار می‌رود که سرعت حذف با غلظت متناسب باشد، یعنی هرچه غلظت بالاتر باشد، مقدار بیشتری از دارو در واحد زمان حذف می‌شود. نتیجه این است که غلظت پلاسمایی دارو برحسب زمان، به شکل توانی کاهش می‌یابد (شکل ۳-۱، چپ). داروهایی که حذف درجه اول دارند، نیمه‌عمر حذفی مشخصی دارند که صرفنظر از مقدار دارو در بدن، ثابت است. غلظت خونی چنین داروهایی با گذشت هر نیمه‌عمر به میزان ۵۰٪ کاهش خواهد یافت. اکثر داروهایی که کاربرد بالینی دارند، از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کنند.

تجویز می‌شوند و در اثر متابولیسم در بدن، به شکل فعال درمی‌آیند. بسیاری از داروها، هم به شکل فعال تجویز می‌شوند و هم متابولیت‌های فعال دارند (مانند مورفین و برخی از بنزودیازپین‌ها).

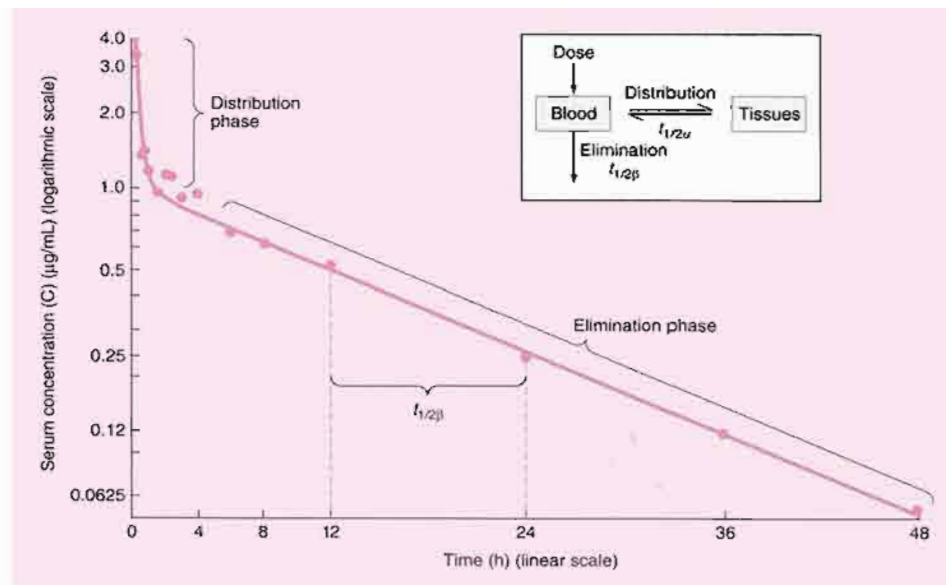
پ) حذف دارو بدون متابولیسم

برخی داروها (مانند لیستیم) در بدن تغییر نمی‌یابند؛ این داروها تا زمانی که دفع نشده‌اند، به فعالیت ادامه می‌دهند.

حذف داروها

علاوه بر دوز، سرعت حذف به دنبال آخرین دوز (ناپدید شدن مولکول فعال از جریان خون یا بدن)، مدت اثر اکثر داروها را تعیین می‌کند. بنابراین اطلاع از سیر زمانی غلظت دارو در پلاسما، در پیش‌بینی شدت و مدت اثر اکثر داروها مؤثر است. توجه کنید که "حذف" (elimination) دارو به معنای "دفع" (excretion) دارو نیست؛ یک دارو ممکن است مدت‌ها قبل از دفع از بدن، به دلیل تغییر مولکولی، حذف شده باشد. برای اکثر داروها و متابولیت‌ها، دفع عمدتاً از راه کلیه است. گازهای هوشبر یک استثناء مهم هستند که عمدتاً از راه ریه دفع می‌شوند. در رابطه با داروهایی که متابولیت‌های فعال دارند (مانند دیازپام)، حذف مولکول اصلی در اثر متابولیسم، به معنای خاتمه اثر دارو

1- first-order elimination



شکل ۴-۱. منحنی غلظت سرمی - زمان بعد از تجویز کلردیازپوکساید به صورت تزریق یک دوز داخل وریدی. داده‌های آزمایشگاهی بر روی یک نمودار نیمه‌لگاریتمی به شکل دایره توپر نشان داده شده است. این دارو کینتیک درجه اول دارد و به نظر می‌رسد ۲ فضا (کمپارتمان) را اشغال می‌کند. در قسمت اول (که به شکل خط منحنی است)، مرحله توزیع دیده می‌شود که مربوط به تعادل دارو بین فضای خونی و فضای بافتی است. قسمت دوم (که به شکل یک خط راست است)، حذف دارو را نشان می‌دهد. برای محاسبه نیمه عمر حذفی ($t_{1/2\beta}$) از روی این نمودار، زمانی را بین ۲ نقطه از محور غلظت پلاسمایی در مرحله حذفی انتخاب می‌کنیم که تفاوت غلظت در آن فاصله دوبرابر باشد.

ب) حذف درجه صفر^۱

اولیه توزیع و متعاقباً یک مرحله آهسته‌تر حذف دارند. از دیدگاه ریاضی، این رفتار را می‌توان به وسیله یک مدل دو فضایی^۲ نشان داد (شکل ۴-۱). توجه کنید که هر مرحله، نیمه عمر مشخصی دارد: $t_{1/2\alpha}$ برای مرحله نخست و $t_{1/2\beta}$ برای مرحله دوم. همچنین توجه کنید که اگر غلظت بر روی یک محور لگاریتمی رسم شود، مرحله حذف برای دارویی که از درجه اول تبعیت می‌کند، به شکل یک خط راست می‌باشد.

این اصطلاح زمانی به کار می‌رود که سرعت حذف، صرفنظر از غلظت، ثابت باشد (شکل ۳-۱، راست). این امر در مورد داروهایی صدق می‌کند که در غلظت‌های حایز اهمیت از نظر بالینی ساز و کارهای حذفی را اشباع می‌کنند. در نتیجه، غلظت پلاسمایی این داروها در طول زمان به شکل خطی کاهش می‌یابد. این نوع حذف برای اتانول (در بخش اعظم دامنه غلظت پلاسمایی آن) و برای فنی توئین و آسپیرین در غلظت‌های درمانی بالا یا غلظت‌های سمی معمول است.

ب) سایر مدل‌های توزیع

برخی داروها به نحوی رفتار می‌کنند که گویی فقط در یک فضا توزیع می‌شوند (یعنی انگار توزیع آنها فقط محدود به فضای عروقی است). توزیع سایر داروها پیچیده‌تر است و

مدل‌های فارما کینتیک

الف) توزیع چندفضایی (چندکمپارتمانی)

بعد از جذب به داخل گردش خون، اکثر داروها یک مرحله

1- zero-order elimination

بدن پس از تجویز اما قبل از ورود به جریان خون سیستمیک تقلیل می‌دهد توصیف می‌کند؟

الف) دفع

ب) حذف از درجه اول

ج) اثر عبور اول

د) متابولیسم

ه) فارماکوکینتیک

۴. یک کودک ۱۲ ساله دچار فارنژیت با کتریابی بوده و قرار است آنتی‌بیوتیک خوراکی دریافت کند. آمپی‌سیلین یک اسید آلی ضعیف با pK_a برابر با ۲/۵ می‌باشد. چند درصد از یک دوز تجویز شده به شکل محلول در چربی در دوازدهه با pH برابر با ۴/۵ وجود خواهد داشت؟

الف) در حدود ۱٪

ب) در حدود ۱۰٪

ج) در حدود ۵۰٪

د) در حدود ۹۰٪

ه) در حدود ۹۹٪

۵. آمپی‌سیلین از طریق کینتیک درجه اول از بدن حذف می‌شود. کدام یک از عبارات زیر فرایندی را که غلظت پلاسمایی دارو با کینتیک درجه اول در اثر آن تقلیل می‌یابد توصیف می‌کند؟

الف) فقط یک مسیر متابولیک برای حذف دارو وجود دارد.

ب) صرفنظر از غلظت پلاسمایی، نیمه عمر آن ثابت است.

ج) در پی تجویز خوراکی، این دارو به شدت در کبد متابولیزه می‌شود و فراهمی زیستی پایینی دارد.

د) سرعت حذف در هر مقطع زمانی، با سرعت تجویز دارو متناسب است.

ه) این دارو فقط در یک فضای خارج از سیستم عروقی توزیع می‌شود.

۶. کدام جمله در رابطه با خاتمه اثر داروها صحیح است؟

الف) هر دارو باید از بدن دفع شود تا اثر آن خاتمه یابد.

ب) متابولیسم هر دارو همواره حلالیت آن را در آب افزایش می‌دهد.

ج) متابولیسم داروها همواره فعالیت فارماکولوژیک آنها را از بین می‌برد.

بیش از دو فضا برای بازسازی دقیق مدل ریاضی توزیع آنها لازم می‌باشد.

سوالات

۱. یک بچه ۳ ساله به علت بلع مقدار زیادی دیفن هیدرامین که یک داروی آنتی‌هیستامین است به اورژانس آورده شده است. دیفن هیدرامین یک باز ضعیف با pK_a برابر با ۸/۸ می‌باشد. این دارو قادر است به اکثر بافت‌ها از جمله مغز داخل شود. در معاینه جسمانی سرعت ضربان قلب ۱۰۰ در دقیقه، فشارخون $\frac{90}{50}$ میلی‌متر جیوه، و سرعت تنفس ۲۰ در دقیقه می‌باشد. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مصرف بیش از حد دیفن هیدرامین در این مورد صحیح‌تر است؟

الف) دفع ادراری با تجویز NH_4Cl که یک ماده اسیدی‌کننده است تسریع می‌گردد.

ب) دفع ادراری با تجویز $NaHCO_3$ که یک ماده قلیایی‌کننده است تسریع می‌گردد.

ج) مقدار بیشتری دارو در pH خون نسبت به pH معده یونیزه می‌شود.

د) جذب دارو از معده نسبت به روده باریک سریع‌تر می‌باشد.

ه) دیالیز خونی تنها درمان مؤثر است.

۲. سم بوتولینوم یک مولکول پروتئینی درشت است. اثر آن روی انتقال کولینرژیک وابسته به اثر داخل سلولی آن در درون پایانه عصبی است. کدام یک از فرآیندهای ذکر شده برای نفوذ مولکول‌های پروتئینی بسیار بزرگ به درون سلول‌ها مناسب‌تر است؟

الف) انتشار آبی

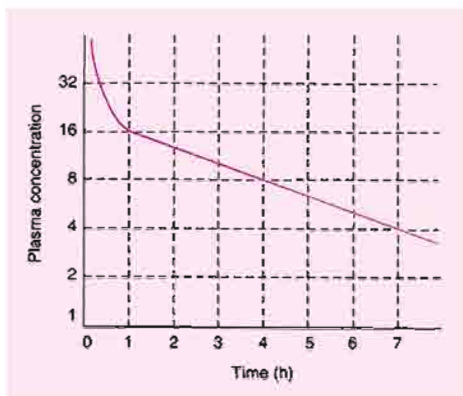
ب) هیدرولیز آبی

ج) آندوسیتوز

د) انتشار در چربی

ه) حمل توسط ناقل اختصاصی

۳. به بیمار ۶۰ ساله مبتلا به درد شدید ناشی از سرطان، ۱۰ میلی‌گرم مورفین خوراکی داده می‌شود. غلظت پلاسمایی حاصله، تنها ۳۰٪ غلظت پلاسمایی ایجاد شده پس از تجویز وریدی همان دوز مورفین است. کدام یک از اصطلاحات زیر فرایندی را که مقدار داروی فعال در



- الف) ۰/۵ ساعت
- ب) ۱ ساعت
- ج) ۳ ساعت
- د) ۴ ساعت
- ه) ۷ ساعت

پاسخ‌ها

۱. پرسش‌های مربوط به دستکاری‌های اسید-باز (هندرسن-هاسلباخ) در امتحانات زیاد داده می‌شوند. با توجه به این که جذب شامل نفوذ از غشاهای لیپیدی است (حداقل به صورت نظری)، با کاهش حلالیت یک دارو در چربی، می‌توان جذب از روده و بازجذب از توبول‌های کلیوی را کاهش داد و به درمان مسمومیت کمک کرد. یونی‌اسیون، مولکول‌های آب را جذب می‌کند و حلالیت در چربی را کاهش می‌دهد. دیفن‌هیدرامین یک باز ضعیف است؛ که به معنی یونیزه (پروتون‌دار) تر بودن در pH اسیدی نسبت به pH قلیایی است. گزینه "ج" می‌گوید که دارو در $pH=7/4$ نسبت به $pH=2$ یونیزه‌تر است و لذا واضحاً غلط می‌باشد. گزینه "د" می‌گوید که شکل یونیزه دارو بهتر جذب می‌شود و لذا غلط است. گزینه‌های "الف" و "ب" متضاد یکدیگر هستند، زیرا NH_4Cl یک نمک اسیدی‌کننده و بیکربنات سدیم یک نمک قلیایی‌کننده است. از نظر مهارت تست‌زنی، اغلب باید با پاسخ‌های متضاد برخورد محتاطانه‌تری داشت و در این سؤال ما را به جهتی هدایتی می‌کند که پاسخ «ه» را که نکته‌ای انحرافی

- د) متابولیسم کبدی و دفع کلیوی، دو راه اصلی برای خاتمه اثر داروها هستند.
- ه) توزیع هر دارو به خارج از گردش خون، اثر آن را خاتمه می‌دهد.
۷. کدام عبارت در مورد توزیع داروها در بافت‌های خاص صحیح‌تر است؟
- الف) به جریان خون آن بافت بستگی ندارد.
- ب) به حلالیت دارو در آن بافت بستگی ندارد.
- ج) به گرادیمان غلظت داروی آزاد بین خون و بافت بستگی دارد.
- د) در مورد داروهایی که به شدت به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند، افزایش می‌یابد.
- ه) بر نیمه‌عمر دارو تأثیر ندارد.
۸. اصل کیتیک که مشخصه حذف اتانول و دوز بالای فنی‌توین و اسپیرین می‌باشد کدام است؟
- الف) توزیع
- ب) دفع
- ج) اثر عبور اول
- د) حذف درجه اول
- ه) حذف درجه صفر
۹. کدام یک از موارد زیر، مجموعه ویژگی‌هایی است که اثرات یک دارو بر بدن را مشخص می‌کند؟
- الف) توزیع
- ب) نفوذ
- ج) فارماکودینامیک
- د) فارماکوکیتیک
- ه) پروتون‌دار شدن
۱۰. یک داروی جدید به صورت داخل وریدی تجویز شده و به مدت چندین ساعت سطوح پلاسمایی آن اندازه‌گیری شده است. نموداری به شکل زیر به دست آمده که در آن سطوح پلاسمایی در محور عمودی به صورت لگاریتمی و زمان در محور افقی ترسیم شده‌اند. نتیجه‌گیری شده که دارو از کیتیک درجه اول تبعیت می‌کند. بهترین تخمین نیمه عمر از این نمودار چیست؟

است کنار بگذاریم. با توجه به این که محیط اسیدی، یونیزاسیون یک باز ضعیف را افزایش می دهد، باید به بیمار NH_4Cl بدهیم. پاسخ گزینه "الف" است. توجه داشته باشید که ممکن است پرسشهای مشابهی درباره فضاها یا دیگر بدن مطرح شوند. مثل مایعات پروستات و مهبل یا شیر پستان (که اسیدی تر از خون هستند)، و مایع مغزی نخاعی یا مایع زجاجیه (که قلیایی تر هستند). توجه داشته باشید که درمان بالینی مسمومیت شامل بسیاری ملاحظات دیگر غیر از به دام انداختن دارو در ادرار است؛ ممکن است دستکاری pH ادرار به علل دیگری ممنوعیت داشته باشد.

۲. اندوسیتوز، مکانیسم مهمی برای عبور دادن مولکولهای بسیار درشت از غشاهای است. انتشار آبی به ندرت برای انتقال مولکولها از غشای سلول به کار می رود. انتشار در چربی و انتقال توسط ناقل اختصاصی برای حمل مولکولهای کوچکتر رواج دارند. هیدرولیز هیچ ارتباطی با مکانیسمهای نفوذ ندارد؛ بلکه مکانیسمی برای متابولیسم دارو است. پاسخ صحیح گزینه "ج" است.

۳. پرسش های امتحان USMLE غالباً توصیف بالینی مفصلی را شامل می شوند. فرد غالباً باید با مرور فهرست پاسخها، داده های بالینی مربوط را در پرسش بیابد؛ به ضمیمه IV مراجعه کنید. در این پرسش، بطور واضح بر اصول فارماکوکینتیک تأکید شده است. "اثر عبور اول" اصطلاحی است که برای حذف دارو قبل از ورود آن به گردش خون سیستمیک استفاده می شود (یعنی در اولین عبور دارو از گردش خون باب و کبد). اثر عبور اول معمولاً اما نه همیشه به خاطر متابولیسم دارو در روده، خون باب یا کبد است. جواب صحیح گزینه "ج" می باشد.

۴. آمپی سیلین یک اسید است؛ لذا در pH قلیایی یونیزه تر می باشد. بر اساس معادله هندرسن - هاسلباخ، نسبت داروی پروتون دار به داروی بدون پروتون، از ۵۰ به ۵۰ در pH برابر با pK_a به ۱ به ۱۰ در pH ۱ واحد کمتر از

۵. کینتیک "درجه اول" به این معنا است که سرعت حذف با غلظت دارو در گردش خون عضو حذف کننده، متناسب است. نیمه عمر مقدار ثابتی است. سرعت حذف با سرعت تجویز، فقط در حالت پایدار متناسب می باشد. درجه حذف مستقل از تعداد فضاهایی است که دارو در آنها توزیع می شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. به کلمات «همیشه» و «باید» در گزینه های الف و ب دقت کنید. به ضمیمه IV مراجعه کنید. پاسخ گزینه "د" است.

۷. این سؤال مستقیماً به مفاهیم توزیع ارتباط دارد. هیچ واژه کلیدی در متن سؤال برای اشاره به پاسخ نیامده است، اما می توان به راحتی پاسخ را استنتاج کرد. با توجه به عواملی که در رابطه با توزیع داروها ذکر شد، گزینه "ج" صحیح است.

۸. حذف اکثر داروها از کینتیک درجه اول تبعیت می کند. با این حال، اتانول و دوز بالای آسپیرین و فنی توین، کینتیک درجه صفر دارند (یعنی سرعت حذف آنها، صرف نظر از غلظت خونی، ثابت است). پاسخ گزینه "ه" است.

۹. تعاریف، فارماکودینامیک اصطلاحی است که به اثرات دارو روی بدن اطلاق می شود. پاسخ صحیح گزینه "ج" می باشد.

۱۰. داروهایی که از کینتیک درجه اول تبعیت می کنند نیمه عمرهای ثابتی دارند، و هنگامی که لگاریتم غلظت دارو در فضاها یا بدن در برابر محور زمان ترسیم شود یک خط مستقیم به دست می آید. نیمه عمر به صورت زمانی که مورد نیاز است تا غلظت دارو به ۵۰٪ تقلیل یابد تعریف می شود. چنان که در نمودار نشان داده شده غلظت از ۱۶ واحد در ۱ ساعت به ۸ واحد در ۴ ساعت و به ۴ واحد در ۷ ساعت کاهش یافته است؛ در نتیجه نیمه عمر، ۴ منهای ۱ ساعت یا ۳ ساعت است. پاسخ صحیح گزینه "ج" می باشد.

است کنار بگذاریم. با توجه به این که محیط اسیدی، یونیزاسیون یک باز ضعیف را افزایش می دهد، باید به بیمار NH_4Cl بدهیم. پاسخ گزینه "الف" است. توجه داشته باشید که ممکن است پرسشهای مشابهی درباره فضاها یا دیگر بدن مطرح شوند. مثل مایعات پروستات و مهبل یا شیر پستان (که اسیدی تر از خون هستند)، و مایع مغزی نخاعی یا مایع زجاجیه (که قلیایی تر هستند). توجه داشته باشید که درمان بالینی مسمومیت شامل بسیاری ملاحظات دیگر غیر از به دام انداختن دارو در ادرار است؛ ممکن است دستکاری pH ادرار به علل دیگری ممنوعیت داشته باشد.

۲. اندوسیتوز، مکانیسم مهمی برای عبور دادن مولکولهای بسیار درشت از غشاهای است. انتشار آبی به ندرت برای انتقال مولکولها از غشای سلول به کار می رود. انتشار در چربی و انتقال توسط ناقل اختصاصی برای حمل مولکولهای کوچکتر رواج دارند. هیدرولیز هیچ ارتباطی با مکانیسمهای نفوذ ندارد؛ بلکه مکانیسمی برای متابولیسم دارو است. پاسخ صحیح گزینه "ج" است.

۳. پرسش های امتحان USMLE غالباً توصیف بالینی مفصلی را شامل می شوند. فرد غالباً باید با مرور فهرست پاسخها، داده های بالینی مربوط را در پرسش بیابد؛ به ضمیمه IV مراجعه کنید. در این پرسش، بطور واضح بر اصول فارماکوکینتیک تأکید شده است. "اثر عبور اول" اصطلاحی است که برای حذف دارو قبل از ورود آن به گردش خون سیستمیک استفاده می شود (یعنی در اولین عبور دارو از گردش خون باب و کبد). اثر عبور اول معمولاً اما نه همیشه به خاطر متابولیسم دارو در روده، خون باب یا کبد است. جواب صحیح گزینه "ج" می باشد.

۴. آمپی سیلین یک اسید است؛ لذا در pH قلیایی یونیزه تر می باشد. بر اساس معادله هندرسن - هاسلباخ، نسبت داروی پروتون دار به داروی بدون پروتون، از ۵۰ به ۵۰ در pH برابر با pK_a به ۱ به ۱۰ در pH ۱ واحد کمتر از

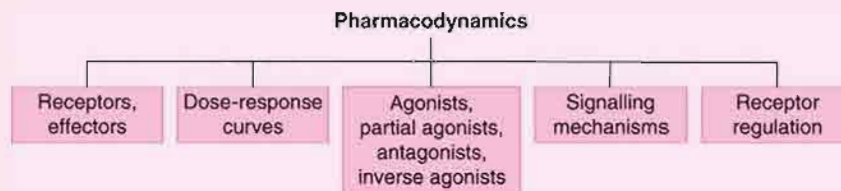
اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- اصطلاح گیرنده و جایگاه گیرنده را تعریف کنید.
 - مهارکننده رقابتی را از مهارکننده آلوستریک تمایز دهید.
 - قابلیت نفوذ یک اسید یا باز ضعیف را با توجه به pK_a آن و pH محیط و معادله هندرسن-هاسلباخ پیش‌بینی کنید.
 - راه‌های شایع تجویز و دفع داروها را نام ببرید.
 - نمودار غلظت برحسب زمان را برای داروهای دارای حذف درجه صفر و حذف درجه اول رسم کنید.

فصل ۱ - جدول خلاصه

مفهوم اصلی	شرح
ماهیت داروها	داروها مواد شیمیایی هستند که عملکردهای بدن را تعدیل می‌کنند. داروها ممکن است از یون‌ها، کربوهیدرات، لیپید، یا پروتئین ساخته شده باشند. اندازه آنها می‌تواند به کوچکی لیتوم (وزن مولکولی ۷) یا به بزرگی پروتئین (وزن مولکولی بیش از ۵۰,۰۰۰) باشد.
نفوذ دارو	اکثر داروها در جایی دور از بافت هدف وارد بدن می‌شوند. داروها برای رسیدن به بافت هدف هم باید از مسیرهای لیپیدی و هم از مسیرهای آبی عبور کنند. نقل و انتقال داروها به طریق انتشار آبی، انتشار از چربی، انتقال توسط ناقل‌های اختصاصی، یا به طریقهٔ آگزوسیتوز و آندوسیتوز صورت می‌گیرد.
سرعت انتشار	انتشار آبی و انتشار در چربی با قانون Fick قابل پیش‌بینی هستند و نسبت مستقیم با شیب غلظت، مساحت، و ضریب نفوذپذیری و نسبت معکوس با طول یا ضخامت مسیر انتشار دارند.
به دام افتادن دارو	چون ضریب نفوذپذیری اسیدها یا بازهای ضعیف مطابق معادلهٔ هندرسن-هاسلباخ با pH تغییر می‌کند بنابراین داروها ممکن است در فضاهای سلولی که pH آنها به گونه‌ای است که حلالیت دارو در سدهای [غشایی] احاطه‌کنندهٔ آن فضا را کاهش می‌دهد به دام افتند.
راه‌های تجویز دارو	داروها معمولاً با یکی از طرق زیر تجویز می‌شوند: خوراکی، مخاط دهان، زیرزبانی، موضعی، از سطح پوست، داخل وریدی، زیرجلدی، عضلانی، رکتال، یا استنشاقی
توزیع دارو	داروها پس از جذب بسته به شیب غلظت، جریان خون، حلالیت، و قابلیت اتصال به بافت‌ها در بخش‌های مختلف بدن توزیع می‌شوند.
حذف داروها	داروها در اثر کاهش غلظت یا مقدارشان در بدن، حذف می‌شوند. این وضعیت هنگامی پیش می‌آید که دارو در اثر متابولیسم غیرفعال شده یا از بدن دفع گردد.
کینتیک حذف دارو	حذف داروها ممکن است از درجهٔ صفر (یعنی ثابت و بدون ارتباط به غلظت دارو) یا درجهٔ اول (متناسب با غلظت دارو) باشد.

فارماکودینامیک با تأثیر داروها بر سیستم‌های بیولوژیک سروکار دارد، در حالی که فارماکوکینتیک (فصل ۳) تأثیر سیستم‌های بیولوژیک بر داروها را بررسی می‌کند. اصول فارماکودینامیک در تمام سیستم‌های بیولوژیک صادق است، از گیرنده‌های کشت داده شده در محیط آزمایشگاه تا افراد مبتلا به بیماری‌های خاص.



دارو با گیرنده خود، حادثة اصلی در آغاز اثر دارو می‌باشد و بسیاری از داروها براساس تمایل اصلی‌شان برای اتصال به گیرنده طبقه‌بندی می‌شوند.

مولکول‌های عمل‌کننده

مولکول‌های عمل‌کننده (effectors)، مولکول‌هایی هستند که تعامل دارو-گیرنده را به تغییری در فعالیت سلولی ترجمه می‌کنند. از بهترین نمونه‌های مولکول‌های عمل‌کننده، آنزیم‌هایی نظیر آدنیلیل سیکلاز است. برخی گیرنده‌ها خود عمل‌کننده هستند، یعنی یک مولکول واحد، علاوه بر جایگاه اتصال به دارو، یک مکانیسم عمل‌کننده هم دارد، مانند عمل‌کننده تیروزین کیناز در گیرنده انسولین، یا کانال سدیم-پتاسیم در گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین.

1- purified

2- cloned

گیرنده‌ها

گیرنده‌ها، مولکول‌های اختصاصی در یک سیستم بیولوژیک هستند که داروها با تعامل با آنها، تغییراتی را در عملکرد سیستم ایجاد می‌کنند. گیرنده‌ها از نظر ویژگی اتصال به لیگاند، باید انتخابی باشند (یعنی به پیام شیمیایی مناسب، پاسخ دهند و به سایر پیام‌ها واکنشی نشان ندهند). هم‌چنین گیرنده‌ها در پی اتصال به یک مولکول دارو، باید قابل تغییر باشند (یعنی عملکرد خود را تغییر دهند). گیرنده‌های متعددی در بدن شناسایی، تخلیص^۱ و دودمان‌سازی^۲ (تکثیر) شده‌اند. اکثر این گیرنده‌ها پروتئین هستند؛ تعداد کمی از آنها، درشت‌مولکول‌هایی نظیر DNA می‌باشند. برخی محققین آنزیم‌ها را گروهی مجزا به حساب می‌آورند؛ در این کتاب، آنزیم‌هایی که تحت تأثیر داروها قرار می‌گیرند، نیز گیرنده در نظر گرفته می‌شوند. جایگاه گیرنده یا جایگاه شناسایی یک دارو، ناحیه اتصالی اختصاصی در درشت‌مولکول گیرنده است که تمایل بسیار زیاد و انتخابی به مولکول دارو دارد. تعامل یک

واژه‌های کلیدی

گیرنده	مولکولی که دارو با اتصال به آن، تغییری در عملکرد سیستم بیولوژیک ایجاد می‌کند.
جایگاه یا مولکول اتصالی	مولکولی که دارو پس از اتصال به آن، هیچ تغییری در عملکرد ایجاد نمی‌کند.
خنثی	
جایگاه گیرنده	ناحیه اختصاصی یک مولکول گیرنده که دارو به آن متصل می‌شود.
گیرنده‌های یدکی	گیرنده‌هایی هستند که لازم نیست برای ایجاد حداکثر تأثیر یک دارو به دارو متصل شوند؛ یعنی K_d بزرگتر از EC_{50} است.
آگونیست	دارویی که پس از اتصال، گیرنده خود را فعال می‌کند.
مولکول عمل‌کننده	جزیی از یک سیستم زنده (اغلب یک کانال یا آنزیم) که پس از فعال شدن توسط یک گیرنده، اثر دارو را اعمال می‌کند.
آنتاگونیست دارویی	دارویی که به گیرنده متصل می‌شود، اما آن را فعال نمی‌کند و مانع از فعال شدن توسط آگونیست می‌شود.
آنتاگونیست رقابتی	یک آنتاگونیست دارویی که با افزایش دوز آگونیست می‌توان بر آن غلبه کرد.
آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر	یک آنتاگونیست دارویی که با افزایش دوز آگونیست نتوان بر اثر آن غلبه کرد.
آنتاگونیست فیزیولوژیک	دارویی که با اتصال به یک گیرنده متفاوت، اثر متضاد داروی دیگر را ایجاد می‌کند.
آنتاگونیست شیمیایی	دارویی که با اتصال به داروی دیگر (نه با گیرنده)، از ظهور اثر آن جلوگیری می‌کند.
آگونیست / آنتاگونیست آلوستریک	دارویی که بدون تداخل با اتصال طبیعی آگونیست، به مولکول گیرنده متصل می‌شود اما پاسخ آن به آگونیست طبیعی را تغییر می‌دهد.
آگونیست نسبی	دارویی که به گیرنده خود متصل می‌شود، اما دوز کامل آن، تأثیر کمتری نسبت به آگونیست کامل ایجاد می‌کند.
آگونیست معکوس	دارویی که به وضعیت غیرفعال مولکول گیرنده متصل می‌شود و فعالیت ذاتی آن را کاهش می‌دهد.
منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ	نموداری که افزایش پاسخ را به ازای افزایش دوز یا غلظت یک دارو نشان می‌دهد.
منحنی کمتی دوز - پاسخ	نمودار درصدی از یک جمعیت که یک پاسخ معین را به دوز فزاینده یک دارو نشان می‌دهد.
ED_{50} ، ED_{50} ، EC_{50} ، TD_{50} ، غیره	در منحنی‌های درجه‌بندی شده دوز-پاسخ، غلظت یا دوزی که ۵۰٪ حداکثر پاسخ یا مسمومیت ایجاد می‌کند. در منحنی‌های کمتی دوز-پاسخ، غلظت یا دوزی که پاسخ معین را در ۵۰٪ جمعیت ایجاد می‌کند.
K_d	غلظتی از یک دارو که ۵۰٪ گیرنده‌ها را اشغال می‌کند.
کارایی، حداکثر کارایی	حداکثر تأثیر یک دارو که قابل دستیابی باشد (صرف نظر از دوز).

رابطه دوز - پاسخ درجه‌بندی شده

هرگاه پاسخ یک سیستم گیرنده - عمل‌کننده به غلظت فزاینده یک دارو اندازه‌گیری شود، منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ قابل ترسیم است (شکل ۱A-۲). اگر محور افقی را برحسب مقیاس نیمه لگاریتمی غلظت درجه‌بندی کنیم، معمولاً یک منحنی سیگموئید (سه‌می) به دست می‌آید که دستکاری‌های ریاضی روی داده‌های دوز - پاسخ را آسان‌تر می‌کند (شکل ۱B-۲). کارایی^۱ (E_{max}) و توان^۲

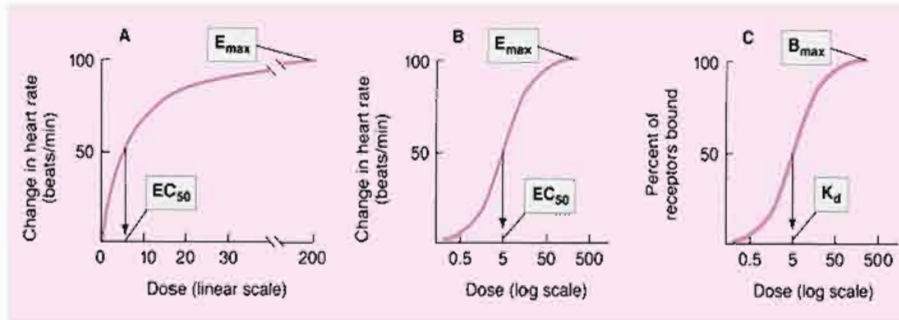
(ED_{50} یا EC_{50})، پارامترهایی هستند که از این منحنی‌ها استخراج می‌شوند. هرچه EC_{50} (یا ED_{50}) کمتر باشد، توان دارو بیشتر است.

رابطه دوز - اتصال درجه‌بندی شده و میل اتصالی

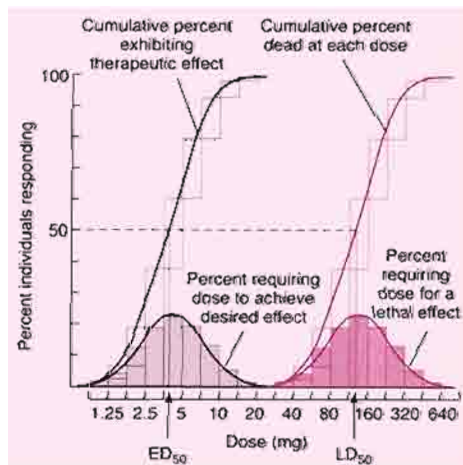
درصدی از گیرنده‌ها که به دارو متصل شده‌اند،

1- efficacy

2- potency



شکل ۱-۲. نمودارهای درجه‌بندی شده دوز- پاسخ و دوز-اتصال (در بافت‌هایی که به صورت خالص تهیه شده‌اند معمولاً غلظت به عنوان معیاری از دوز به کار می‌رود). A. رابطه بین دوز یا غلظت دارو (محور افقی) و اثر دارو (محور عمودی). هرگاه محور دوز خطی باشد، یک منحنی هذلولی (هیپربولیک) به دست می‌آید. B. همان داده‌ها، محور دوز لگاریتمی. دوز یا غلظتی که اثر در آن نصف حداکثر باشد EC_{50} و حداکثر اثر، E_{max} می‌باشد. C. اگر درصدی از گیرنده‌ها که توسط دارو اشغال شده، نسبت به غلظت دارو ترسیم شود، یک منحنی مشابه به دست می‌آید، و غلظتی که در آن ۵۰٪ گیرنده‌ها اشغال می‌شود، K_d و حداکثر تعداد گیرنده‌هایی که اشغال می‌شوند، B_{max} می‌باشد.



شکل ۲-۲. منحنی کمی دوز- پاسخ با توجه به اثرات درمانی و مرگبار یک داروی جدید در موش‌ها رسم می‌گردد. مستطیل‌های خاکستری (و منحنی‌های زنگوله‌ای شکل همراه) فراوانی توزیع دوزهایی از دارو را که برای یک اثر معین لازم است، نشان می‌دهند (به عبارت دیگر، درصد حیواناتی را که برای ظهور اثر نیازمند دوز خاصی می‌باشند را نشان می‌دهد). مستطیل‌های سفید (و منحنی‌های سهمی همراه) فراوانی توزیع پاسخ تجمعی را نشان می‌دهند که به شکل نرمال و لگاریتمی است.

1- quantal

قابل اندازه‌گیری است و اگر این پارامتر را نسبت به لگاریتم غلظت دارو ترسیم کنیم، یک منحنی مشابه منحنی دوز- پاسخ به دست می‌آید (شکل ۱C-۲). غلظتی از دارو که برای اتصال به ۵۰٪ از جایگاه‌های گیرنده لازم است، K_d نامیده می‌شود و یک معیار مفید برای تمایل دارو به جایگاه اتصال در مولکول گیرنده می‌باشد. هرچه K_d کمتر باشد، تمایل دارو به گیرنده بیشتر است. اگر تعداد جایگاه‌های اتصال در هر مولکول گیرنده مشخص باشد، با توجه به B_{max} می‌توان تعداد کل گیرنده‌ها را در یک سیستم تعیین کرد.

روابط کمی دوز - پاسخ

هرگاه حداقل دوز لازم برای ایجاد یک پاسخ مشخص در هر یک از افراد یک جامعه معلوم باشد، روابط کمی دوز- پاسخ را می‌توان تعیین کرد (شکل ۲-۲). برای مثال، بررسی یک داروی ضد فشار خون را می‌توان با اندازه‌گیری دوز لازم برای کاهش میانگین فشار شریانی در حد 20 mmHg در ۱۰۰ بیمار مبتلا به افزایش فشار خون انجام داد. اگر درصدی از جمعیت را که در هر دوز این پاسخ را نشان داده‌اند در برابر لگاریتم دوز تجویز شده ترسیم کنیم یک

توان را می‌توان از هر دو منحنی درجه‌بندی شده یا کمی دوز - پاسخ محاسبه کرد (به ترتیب شکل‌های ۱-۲ و ۲-۲)، ولی ارقامی که در این دو مورد به دست می‌آیند، برابر نیستند.

گیرنده‌های یدکی

اصطلاح گیرنده‌های یدکی زمانی به کار می‌رود که حداکثر پاسخ به دارو (E_{max}) ایجاد شده باشد، اما هنوز همه گیرنده‌ها (B_{max}) اشغال نشده باشند. در عمل، غلظت لازم برای ایجاد ۵۰٪ حداکثر تأثیر (EC_{50}) با غلظت لازم برای ۵۰٪ حداکثر اتصال (K_d) مقایسه می‌شود. اگر EC_{50} کمتر از K_d باشد، گفته می‌شود که گیرنده‌های یدکی وجود دارند (شکل ۳-۲). این پدیده ممکن است ناشی از یکی از این دو ساز و کار باشد. اول اینکه ممکن است مدت زمان فعال شدن مولکول عمل‌کننده بسیار بیشتر از مدت زمان تعامل دارو با گیرنده باشد. دوم، ممکن است تعداد حقیقی گیرنده‌ها بیشتر از تعداد مولکول‌های عمل‌کننده در دسترس باشد. وجود گیرنده‌های یدکی، حساسیت به آگونیست را افزایش می‌دهد، زیرا احتمال تعامل دارو - گیرنده به نسبت تعداد گیرنده‌های موجود افزایش می‌یابد (در مقام مقایسه، سیستمی که در شکل ۱B-۲ و ۱C-۲ مشاهده می‌شود، گیرنده یدکی ندارد، زیرا EC_{50} و K_d برابر هستند).

آگونیست‌ها، آگونیست‌های نسبی، و آگونیست‌های معکوس

مفهوم جدید تعامل دارو - گیرنده حداقل دو وضعیت برای گیرنده قابل است: فعال و غیرفعال. در غیاب یک لیگاند ممکن است گیرنده کاملاً فعال یا به طور کامل غیرفعال باشد؛ به طریق دیگر، ممکن است یک وضعیت تعادل^۴ وجود داشته باشد به طوری که برخی گیرنده‌ها در وضعیت فعال و بیشتر گیرنده‌ها در وضعیت غیرفعال باشند (شکل ۴-۲؛ $R_a + R_i$). بسیاری از سیستم‌های دارای گیرنده در غیاب لیگاند مقداری فعالیت نشان می‌دهند که حاکی از

منحنی تجمعی کمی دوز - پاسخ به دست می‌آید که معمولاً به شکل سهمی است. میانه دوز مؤثر^۱ (ED_{50})، میانه دوز سمی^۲ (TD_{50}) و (در حیوانات) میانه دوز مرگبار^۳ (LD_{50}) با استفاده از مطالعاتی که به این روش انجام می‌گیرند به دست می‌آید. از آنجا که ابعاد یک اثر خاص به طور قراردادی معین می‌شود، ED_{50} حاصل از اندازه‌گیری‌های کمی دوز - پاسخ ارتباط مستقیمی با ED_{50} حاصل از منحنی‌های درجه‌بندی شده دوز - پاسخ ندارد. در اینجا برخلاف منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ نمی‌توان اثر حداکثر دارو را تعیین کرد. داده‌های کمی دوز - پاسخ، اطلاعاتی راجع به تفاوت در حساسیت به دارو در یک جمعیت مفروض به دست می‌دهد و اگر تفاوت اندک باشد منحنی شیب تندی خواهد داشت.

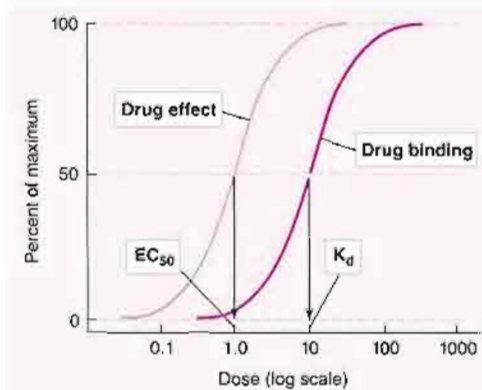
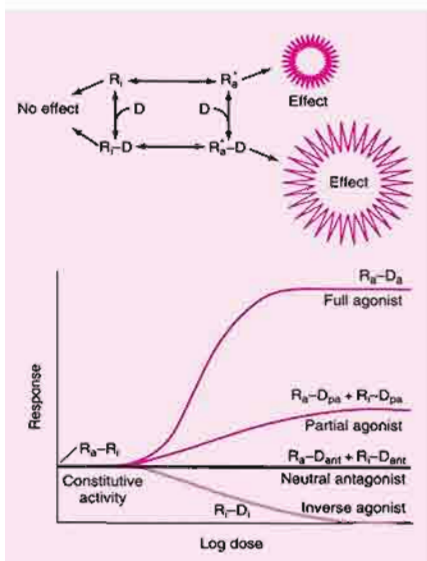
کارایی

کارایی (که اغلب، حداکثر کارایی نامیده می‌شود) حداکثر تأثیر (E_{max}) یک آگونیست است که در پی تجویز دوز بسیار بالا ایجاد می‌شود. کارایی عمدتاً به ماهیت گیرنده و دارو و سیستم عمل‌کننده آن بستگی دارد. کارایی را می‌توان با استفاده از منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ (شکل ۱-۲) نه یک منحنی کمی دوز - پاسخ، محاسبه کرد. طبق تعریف، آگونیست‌های نسبی حداکثر کارایی کمتری نسبت به آگونیست‌های کامل دارند (به ادامه مطلب توجه کنید).

توان

منظور از توان ($potency$)، مقداری از دارو است که برای ایجاد یک اثر مشخص لازم می‌باشد. در منحنی‌های درجه‌بندی شده دوز - پاسخ، اثر را معمولاً ۵۰٪ میزان حداکثر در نظر می‌گیرند و دوز لازم برای ایجاد آن را EC_{50} یا ED_{50} می‌نامند (شکل ۱A, B-۲). توان عمدتاً به تمایل اتصال گیرنده به دارو و تعداد گیرنده‌های در دسترس بستگی دارد. در منحنی‌های کمی دوز - پاسخ، ED_{50} ، TD_{50} و LD_{50} نیز متغیرهای توان هستند (که به ترتیب، میانگین دوز مؤثر، میانگین دوز سمی و میانگین دوز مرگبار را در ۵۰٪ از جمعیت مورد مطالعه نشان می‌دهند). بنابراین

1- median effective dose
2- median toxic dose 3- median lethal dose
4- equilibrium



شکل ۳-۲. در یک سیستم دارای گیرنده‌های یذکی، EC_{50} کمتر از K_D است، یعنی برای رسیدن به ۵۰٪ حداکثر اثر، کمتر از ۵۰٪ گیرنده‌ها باید فعال شوند. توجه به این پدیده در متن آمده است.

شکل ۴-۲. بالا: یک نمونه از تعامل دارو-گیرنده. گیرنده قادر است دو شکل R_1 و R_2 به خود بگیرد. در وضعیت R_1 گیرنده غیرفعال بوده و هیچ اثری ایجاد نمی‌کند حتی اگر با یک مولکول دارو (D) ترکیب شود. در وضعیت R_2 ، گیرنده حتی در غیاب لیگاند، عمل کننده‌های خود را فعال کرده و یک اثر ثبت می‌شود. در غیاب دارو، تعادل بین R_1 و R_2 درجه فعالیت ذاتی را تعیین می‌کند. پایین: یک داروی آگونیست کامل (D_a) تمایل بسیار بیشتری به شکل R_2 گیرنده دارد تا R_1 و در غلظت‌های کافی دارو یک اثر حداکثر ثبت می‌شود. یک داروی آگونیست نسبی (D_{pa}) تمایل نسبتاً بیشتری به شکل R_1 دارد تا R_2 و حتی در غلظت‌های اشباع اثر کمتری ایجاد می‌کند. یک آنتاگونیست خنثی (D_{ant}) با تمایل مساوی به هر دو شکل گیرنده متصل می‌شود و از اتصال آگونیست جلوگیری می‌کند. یک آگونیست معکوس (D_i) با شدت بسیار بیشتری به شکل R_1 گیرنده متصل شده، از تبدیل به وضعیت R_2 ممانعت کرده و فعالیت ذاتی را کاهش می‌دهد.

آنتاگونیست‌ها

الف) آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک

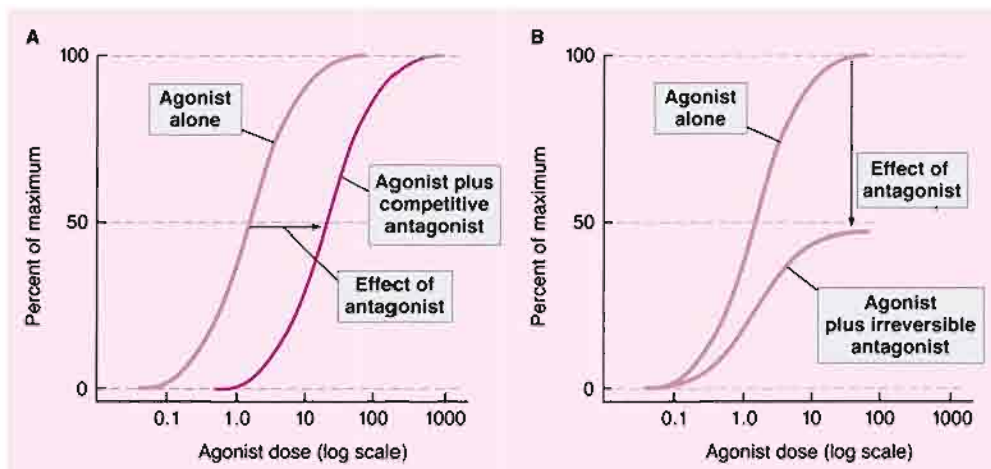
رقابتی و برگشت‌ناپذیر

آنتاگونیست‌های رقابتی به نحو برگشت‌پذیری به گیرنده یا

قرار داشتن تعدادی از گیرنده‌ها در وضعیت فعال می‌باشد. فعالیت در غیاب لیگاند را فعالیت ذاتی^۱ گویند. یک آگونیست کامل، دارویی است که هنگام اتصال به گیرنده قادر به فعال کردن کامل سیستم عمل کننده است. در سیستم نمونه‌ای که در شکل ۴-۲ نشان داده شده یک آگونیست کامل برای شکل فعال گیرنده میل اتصال بالایی دارد و غلظت‌هایی از دارو که به اندازه کافی بالا باشند منجر به رسیدن همه گیرنده‌ها به وضعیت فعال می‌شوند (R_2-D_a). یک آگونیست نسبی حتی وقتی گیرنده‌ها را اشباع کند اثری کمتر از کامل اعمال می‌کند ($R_1-D_{pa} + R_2-D_{pa}$)؛ علت آن احتمالاً اتصال با هر دو شکل فعال و غیرفعال گیرنده اما تمایل بیشتر به وضعیت فعال است. در حضور یک آگونیست کامل، آگونیست نسبی به عنوان مهارکننده عمل می‌کند. در این مدل، آنتاگونیست‌های خنثی^۲ با تمایل مساوی به وضعیت‌های R_1 و R_2 متصل شده، از اتصال آگونیست جلوگیری می‌کنند و مانع هرگونه انحراف از وضعیت فعالیت ذاتی می‌گردند. در مقابل، آگونیست‌های معکوس تمایل بسیار بیشتری به وضعیت غیرفعال R_1 داشته و هرگونه فعالیت ذاتی را از بین می‌برند.

1- constitutive

2- neutral



شکل ۵-۲. منحنی‌های دوز- پاسخ داروهای آگونیست در حضور آنتاگونیست رقابتی و برگشت‌ناپذیری. توجه کنید که از یک مقیاس لگاریتمی برای غلظت دارو استفاده شده است. A. با تجویز یک آنتاگونیست رقابتی، منحنی به راست جابجا شده است. B. با تجویز یک آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر (یا غیررقابتی)، منحنی به پایین جابجا شده است.

غیر قابل برگشت به گیرنده متصل شود؛ یک آنتاگونیست غیر رقابتی که در جایگاه گیرنده اثر می‌کند به طور غیر قابل برگشت به گیرنده متصل می‌شود.

ب) آنتاگونیست‌های فیزیولوژیک

آنتاگونیست فیزیولوژیک، با اتصال به یک گیرنده متفاوت، اثری مخالف با اثر ایجاد شده توسط دارویی که آنتاگونیست آن است اعمال می‌کند. به همین سبب، با آنتاگونیست فارماکولوژیک که با همان گیرنده‌ای تعامل می‌کند که دارو آن را مهار می‌نماید، متفاوت است. یک مثال آشنای آنتاگونیست فیزیولوژیک، اعمال اثر متضاد با تأثیر تنگ‌کنندگی برونش (با واسطه گیرنده‌های هیستامین) توسط تأثیر گشادکنندگی برونش اپی نفرین (با واسطه گیرنده‌های بتا آدرنرژیک) است. به همین منوال، گلوکاگن (با تأثیر بر گیرنده‌های گلوکاگن) می‌تواند اثراتی متضاد با تأثیر پروپرانولول بر قلب اعمال نماید.

ب) آنتاگونیست‌های شیمیایی

یک آنتاگونیست شیمیایی مستقیماً بر خود دارو اثر گذاشته و از رسیدن آن به گیرنده هدف جلوگیری می‌کند یا آن را از

جایگاهی بسیار نزدیک به آن متصل می‌شوند، بدون این‌که سیستم عمل‌کننده آن گیرنده را فعال کنند. آنتاگونیست‌های خنثی بدون تغییر تعادل R_2 در مقابل R_1 به گیرنده متصل می‌شوند (شکل ۴-۲). در حضور یک آنتاگونیست رقابتی، منحنی لگاریتمی دوز- پاسخ یک آگونیست به سمت دوزهای بالاتر یعنی به طور افقی روی محور دوز به سمت راست جابجا می‌شود، ولی به همان حداکثر تأثیر می‌رسد (شکل ۵A-۲). اگر آگونیست با دوز کافی تجویز شود می‌تواند آنتاگونیست را جابجا کرده و به طور کامل گیرنده‌ها را فعال کند. در مقابل، یک آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر باعث جابجایی نقطه حداکثر منحنی به پایین می‌شود بدون اینکه منحنی را روی محور دوز جابجا کند مگر آنکه گیرنده‌های یدکی وجود داشته باشند (شکل ۵B-۲). برخلاف اثرات آنتاگونیست رقابتی، نمی‌توان با افزودن آگونیست بیشتر بر اثرات آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر غلبه کرد. آنتاگونیست‌های رقابتی، ED_{50} را افزایش می‌دهند ولی آنتاگونیست‌های غیر قابل برگشت چنین نیستند (مگر آنکه گیرنده‌های یدکی وجود داشته باشند). یک آنتاگونیست غیر رقابتی که در جایگاه آلوستریک گیرنده (شکل ۱-۱ یا ملاحظه کنید) اثر می‌کند ممکن است به طور قابل برگشت یا

مکانیسم‌های پیام‌رسانی

پس از اتصال یک داروی آگونیست به گیرنده خود، یک مکانیسم عمل‌کننده فعال می‌گردد. سیستم گیرنده - عمل‌کننده ممکن است یک آنزیم در فضای داخل سلولی (مثل سیکلواکسیژناز که هدف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی است) یا در غشا یا فضای خارج سلولی (مثل استیل‌کولین استراز) باشد. گیرنده بسیاری از داروها ناقصین بازجذب عصب رسانه‌ها هستند (مثل ناقل نوراپی نفرین [NET]، یا ناقل دوپامین [DAT] که هدف داروهای بسیاری مانند ضدافسردگی‌ها و کوکائین می‌باشند). اکثر داروهای ضد آریتمی کانال‌های یونی قابل فعال شدن توسط ولتاژ در غشا برای سدیم، پتاسیم، یا کلسیم را هدف قرار می‌دهند. در اکثریت قریب به اتفاق تعاملات دارو - گیرنده، دارو در فضای خارج سلولی قرار دارد در حالی که مکانیسم عمل‌کننده در داخل سلول واقع شده و برخی فرآیندهای داخل سلولی را تعدیل می‌کند. اینها نماینده تعاملات کلاسیک دارو - گیرنده بوده و شامل پیام‌دهی از خلال غشای می‌باشند. پنج نوع عمده از مکانیسم‌های پیام‌دهی از خلال غشا برای سیستم‌های گیرنده - عمل‌کننده شرح داده شده است (شکل ۶-۲، جدول ۱-۲).

تنظیم گیرنده

گیرنده‌ها از نظر تعداد، محل، و حساسیت به طور پویا تنظیم می‌شوند. تغییرات می‌تواند در عرض مدت زمانی کوتاه (چندین دقیقه) یا دوره‌های زمانی طولانی‌تر (چندین روز) رخ دهند.

مواجهه مکرر یا مداوم با آگونیست‌ها اغلب منجر به کاهش کوتاه‌مدت پاسخ گیرنده می‌گردد که گاه آن را **تاکسی‌فیلاکسی**^۴ گویند. چندین مکانیسم مسؤول این پدیده هستند. اول، ممکن است پروتئین‌های داخل سلولی دسترسی پروتئین G به مولکول گیرنده فعال شده را مسدود سازند. برای مثال، نشان داده شده هنگامی که گیرنده β

گیرنده جدا می‌سازد. تأثیر یک آنتاگونیست شیمیایی، به تعامل با آگونیست گیرنده بستگی ندارد (هرچند چنین تعاملی ممکن است روی دهد). دیمرکاپرول^۱ نمونه‌ای از یک آنتاگونیست شیمیایی است که به سرب و برخی فلزات سمی دیگر متصل می‌شود. نمونه دیگر، پرالیدوکسیم است که به فسفر در ارگانوفسفاتها (مهارکننده‌های کولین استراز) متصل می‌شود.

حفظ مهارت: آنتاگونیست‌های آلوستریک

(فصل ۱ را ببینید)

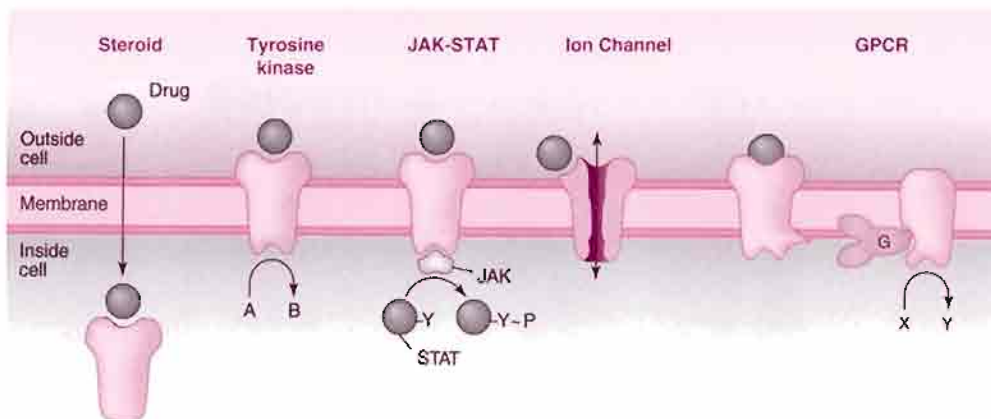
تفاوت بین آنتاگونیست فارماکولوژیک و مهارکننده آلوستریک را شرح دهید. چگونه می‌توانید به طور تهری این دو را افتراق دهید؟

شاخص درمانی و پنجره درمانی

منظور از شاخص درمانی^۲، نسبت TD_{50} (یا LD_{50}) به ED_{50} است که از منحنی کمی دوز - پاسخ به دست می‌آید. شاخص درمانی معیاری برای ایمنی یک دارو است، زیرا یک داروی بسیار ایمن، یک دوز سمی بسیار بزرگ و یک دوز مؤثر کوچک دارد. به عنوان مثال، در شکل ۲-۲، ED_{50} در حدود 3mg و LD_{50} در حدود 150mg است. بنابراین شاخص درمانی در موش‌ها $50(3 \div 150)$ است. به وضوح، از لحاظ اخلاقی نمی‌توان محدوده کامل دوز سمی را در انسان‌ها مطالعه کرد. مضافاً، عواملی نظیر شیب‌های متغیر منحنی دوز - پاسخ حتی در حیوانات نیز این تخمین را به شاخص ایمنی ضعیفی مبدل می‌سازد.

پنجره درمانی^۳ که از لحاظ بالینی معیار کاربردی‌تری برای ایمنی یک دارو است، به دامنه دوز بین حداقل غلظت یا دوز درمانی و حداقل غلظت یا دوز سمی گفته می‌شود. به عنوان مثال، اگر متوسط حداقل غلظت پلاسمایی درمانی تتوفیلین، 8mg/L باشد و اثرات سمی در غلظت بالاتر از 18mg/L مشاهده شود، پنجره درمانی 18mg/L - 8mg/L می‌باشد. هم شاخص درمانی و هم پنجره درمانی به اثر سمی اختصاصی که در تعیین آنها به کار می‌رود وابسته می‌باشند.

1- dimercaprol 2- therapeutic index
3- therapeutic window 4- tachyphylaxis



شکل ۶-۲. مکانیسم‌های پیام‌رسانی برای اعمال اثرات داروها. پنج مکانیسم اصلی پیام‌رسانی عبارتند از: (۱) انتشار دارو از خلال غشا برای اتصال به یک گیرنده داخل سلولی؛ (۲) گیرنده‌های آنزیمی تراغشایی که بخش خارجی آنها به بخش خارجی یک گیرنده و بخش داخلی آنها به عنوان یک عمل‌کننده، A را به B تبدیل می‌کند؛ (۳) گیرنده‌های تراغشایی که بعد از فعال شدن توسط یک لیگاند مناسب، مولکول‌های تیروزین کیناز سیئوپلاسمی مجزا (JAKs) را فعال می‌کنند. سپس اینها با فسفریله کردن مولکول‌های STAT، نسخه برداری را تنظیم می‌کنند؛ (۴) تیروزین؛ (۵) فسفات؛ (۶) کانال‌های تراغشایی که در اثر اتصال یک دارو به جایگاه گیرنده، باز یا بسته می‌شوند؛ و (۷) گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G که با استفاده از یک پروتئین اتصالی، یک مولکول عمل‌کننده مجزا را فعال می‌کنند.

سوم، فعال شدن مستمر سیستم گیرنده - عمل‌کننده ممکن است منجر به تخلیه برخی سوبستراهای ضروری برای اثرگذاری رو به پایین گردد. برای مثال، ممکن است تخلیه کوفاکتور تیول حامل ایجاد تحمل به نیتروگلیسیرین باشد. در برخی موارد، جایگزین ساختن سوبسترای تخلیه شده (مثلاً با تجویز گلوکوکورتیکوئید) می‌تواند فرایند تحمل را وارونه سازد.

کاهش طولانی مدت تعداد گیرنده (تنظیم گاهشی^۲) ممکن است در پاسخ به مواجهه مستمر با آگونیست‌ها رخ دهد. تغییر برعکس در گیرنده‌ها (تنظیم افزایشی^۳) هنگامی رخ می‌دهد که تحریک گیرنده برای مدتی طولانی (معمولاً چند روز) توسط آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک یا با قطع عصب مسدود گردد.

آدرنرژیک به طور مستمر فعال شود مولول بتا آرسستین^۱ به یک قوس داخل سلولی این گیرنده متصل می‌شود. بتا آرسستین از دسترسی پروتئین مزدوج شونده G_t به گیرنده ممانعت کرده و در عرض چند دقیقه بافت را در مقابل فعال شدن بیشتر با آگونیست بتا غیرحساس می‌کند. برداشتن آگونیست بتا منجر به برداشته شدن بتا آرسستین و از سرگیری پاسخ کامل پس از چندین دقیقه یا ساعت می‌گردد.

دوم، گیرنده‌های متصل به آگونیست ممکن است به طریقه آندوسیتوز به داخل سلول کشیده شده و قرارگیری بیشتر در معرض مواجهه با مولکول‌های خارج سلولی مقدور نباشد. سپس ممکن است گیرنده‌های کشیده شده به داخل سلول مجدداً در غشا قرار داده شوند (مثل گیرنده‌های مورفین) یا تجزیه شوند (مثل گیرنده‌های بتا آدرنرژیک، گیرنده‌های عامل رشد ایپدرمی). در برخی موارد ممکن است عملاً فرایند کشیده شدن به داخل سلول - قرارگیری مجدد در غشا برای عملکرد طبیعی سیستم گیرنده - عمل‌کننده ضرورت داشته باشد.

1- β -arrestin
2- downregulation
3- upregulation