

جزوه اصول پایه داروشناسی

دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

ورودی مهر ۱۴۰۴ هوشبری

جلسه اول : اصول داروشناسی

استاد : دکتر محمود امیدی

تاریخ : ۱۴۰۴/۱۲/۳

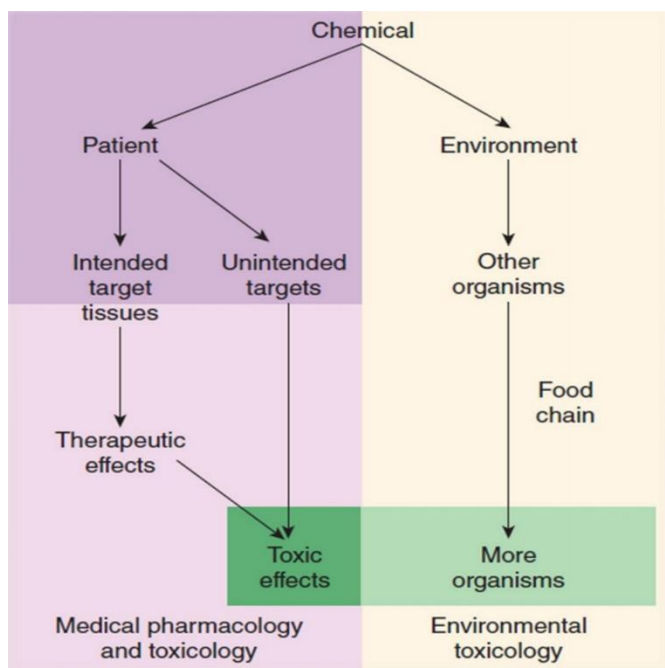
سیده فاطمه مهجور



فارماکولوژی از دو واژه یونانی Pharmakon به معنای دارو و Logos به معنای علم ساخته شده است و به طور کلی به معنای علم شناخت دارو است.

در تعریف کلی ، فارماکولوژی (Pharmacology) یا داروشناسی ، علم مطالعه چگونگی تعامل مواد شیمیایی با سیستم های بیولوژیکی و موجودات زنده است. این علم به بررسی ویژگی های داروها و اثرات آنها بر بدن می پردازد. فارماکولوژی پزشکی (Medical Pharmacology) شاخه ای اختصاصی از علم داروشناسی است که بر استفاده از انواع ترکیبات شیمیایی (داروها) برای پیشگیری (Prevention) ، تشخیص (Diagnosis) و درمان (Treatment) بیماری ها در انسان تمرکز دارد.

مواد شیمیایی (داروها یا سموم) در دو مسیر کاملاً متفاوت یعنی پزشکی و محیط زیست حرکت کرده و اثر می گذارند.



یک مولکول دارویی در بیمار میتواند اثرات مفید درمانی بر روی بیمار یا اثرات مضر بر روی میکروارگانیسم هایی که وارد بدن بیمار شده اند داشته باشد.

به عنوان مثال استامینوفن با مهار پروستاگلاندین ها (که با اثر بر هیپوتالاموس سبب افزایش دمای بدن میشوند)، سبب کاهش دمای بدن میشود. (اثر مفید درمانی)

پنی سیلین ها بر روی لایه پپتیدوگلیکان در دیواره ی سلول باکتری اثر می گذارند و باعث سوراخ شدن دیواره ی سلولی باکتری می شوند. بنابراین باکتری دچار اختلال هومئوستاتیک می شود و از بین میرود. (اثر مضر دارویی)

در حیطه محیط زیست شاخه ای از علم فارماکولوژی به نام سم شناسی محیطی (Environmental toxicology) وجود دارد که به بررسی عوارض ناشی از ترکیبات مختلف شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی بر روی سیستم های زنده و اکوسیستم ها می پردازد.

دو حوزه اصلی در فارماکولوژی

I. Pharmacokinetics: اثر بدن بر روی دارو

- ✓ این بخش به بررسی تأثیرات بدن بر دارو می پردازد. یعنی دارو از لحظه ای که مصرف میشود تا زمانی که از بدن خارج می شود، چه مراحل را طی می کند.
- جذب (Absorption): ورود یک دارو یا سم به خون
- توزیع (Distribution): مرحله ای که دارو از خون با استفاده از حامل های اختصاصی خود به ارگان هدف خودش می رسد.
- تجزیه (Degradation): فعل و انفعالاتی در بدن صورت می گیرد که دارو پس از اثر خود تجزیه شود. مهم ترین ارگان متابولیزه کننده داروها کبد است. دیگر ارگان ها: کلیه، روده، ریه
- دفع (Excretion): خروج نهایی دارو یا باقی مانده های آن از بدن. مهم ترین ارگان دفع کننده کلیه است. دیگر مکانیسم ها: دفع از مدفوع، دفع همراه بازدم، دفع از طریق شیر مادر

II. Pharmacodynamics: اثر دارو بر روی بدن

- ✓ این بخش به تأثیرات دارو بر بدن می پردازد.

- تعامل با سلول‌ها: دارو چگونه به سلول‌های هدف یا بافت‌های خاص متصل می‌شود.
- پاسخ بدن: بررسی اینکه بدن در واکنش به این اتصال چه واکنشی نشان می‌دهد (مثلاً کاهش درد یا انقباض عضلانی)
- ✓ اهداف اصلی فارماکودینامیک
- شناخت اثرات دارو
- درک مکانیسم اثر (دارو دقیقاً با چه روشی کار می‌کند)
- بررسی رابطه بین غلظت دارو و میزان اثرگذاری آن

انواع محل اتصال داروها

- I. گیرنده اختصاصی (Receptor): گیرنده‌های اختصاصی که دارو دقیقاً مثل کلید برای قفل به آن‌ها متصل می‌شود تا اثر درمانی ایجاد کند. (۹۹ درصد داروها گیرنده اختصاصی دارند).
- II. گیرنده غیر اختصاصی (Non-specific binding site): محل‌های اتصال غیراختصاصی که ممکن است دارو به آن‌ها بچسبد بدون اینکه اثر درمانی خاصی ایجاد کند.

رستپورها به شدت سلکتیو و اختصاصی و انتخابی هستند. یعنی هر رستپوری اجازه نمیدهد که هر مولکول دارویی به او وصل شود. به همین دلیل مثلاً استامینوفن درد و تب را کاهش میدهد اما افسردگی را درمان نمیکند. یک دارو براساس گیرنده اختصاصی اش طراحی می‌شود و مسلماً وقتی که گیرنده‌ها اختصاصی اند، گیرنده‌ها هستند که تعیین می‌کنند یک مولکول دارویی آگونیست (فعال کننده) باشد یا آنتاگونیست (مهار کننده) و چه رابطه کمی بین غلظت دارویی و اثر فارماکولوژیک آن وجود دارد.

ماهیت گیرنده های دارو

✓ پروتئین ها

1. پروتئین های غشایی: ترکیبات دارویی که حلالیت در چربی بالایی دارند، زمانی که به گیرنده غشایی وصل می‌شوند چون محلول در چربی هستند خیلی سریع وارد سلول می‌شوند و اثرات خود را القا می‌کنند.
2. پروتئین های انتقال دهنده: مثلاً پمپ سدیم پتاسیم
3. کانال های یونی: مثلاً کانال های یونی کلر در هسته گابا
4. پروتئین های ساختاری: مثلاً میکروتوبول ها که دوک تقسیم را تشکیل میدهند و مهار آن سبب مهار رشد سلول های سرطانی یا مهار رشد سلول های التهابی در بیماری نقرس میشود.

5. آنزیم ها

✓ سایر ترکیبات غیر پروتئینی

1. لیپید ها

2. نوکلئوتید ها

سایر محل های اثر دارو

برخی دارو ها گیرنده اختصاصی ندارند و بدون اتصال به گیرنده اثر خود را اعمال میکنند.

1. افزایش دهنده پلاسما (Plasma expander): در تروماهای شدید که بیمار خون زیادی از دست

داده است از طریق تزریق IV برای بیمار تجویز میشود. این داروها به دلیل مولکول های درشتی که دارند نمیتوانند از غشای رگ عبور کنند و در نتیجه حجم خون را به طور موقت افزایش میدهند. (محلول های کلئیدی مانند آلبومین ، دکستران ، هیدروکسی اتیل استارچ (HES) ، پلی ژلین)

2. دیورتیک های اسمزی (Osmotic diuretics): داروهای مدر (ادرارآور) بر روی قسمت های خاصی

از کلیه ها اثر میگذارند و سبب دفع آب و سدیم میشوند. (آب و سدیم باهم سیمپورت (Symport) دارند یعنی باهم دفع یا بازجذب میشوند) دفع آب و سدیم سبب کاهش حجم و فشار خون میشود که برای درمان ادم بسیار کمک کننده است. (مانند مانیتول ، ایزوسورباید ، گلیسرین ، اوره)

3. یون ها (Ions): داروهای یونی مثل شربت آلومینیوم که با اثر بر اسید معده سبب کاهش اسیدیت

معده میشوند. (آنتی اسیدها مثل شربت آلومینیوم ، منیزیم)

4. تنظیم PH خون و ادرار (Blood and urine PH): داروها معمولاً یا اسید ضعیف یا باز ضعیف

اند. (مانند سدیم بیکربنات (Na Bicarbonate) (جوش شیرین))

5. شلاتورها (Chelator): داروهای شلاته کننده برای درمان مسمومیت با فلزات سنگین به کار میروند.

این دارو ها مستقیماً به خود فلزات سنگین درون بدن متصل میشوند و نمیگذارند فلزات سنگین به گیرنده اختصاصی خود در بدن متصل شوند. (مانند دیمرکاپرول (Dimercaprol) ، پنیسیلامین (Penicillamine) ، اِدِت آ (EDTA))

- یک دارو برای اینکه اثرگذار باید دارای دو مولفه اصلی باشد:
- 1. غیر یونیزه باشد. (ترکیبات دارویی با ماهیت اسیدی در محیط اسیدی بدن و ترکیبات دارویی با ماهیت بازی در محیط بازی بدن به فرم غیر یونیزه و فعال اند.)
- 2. به پروتئین های پلاسمایی متصل نباشد.
- دارویی که این دو مولفه را داشته باشد داروی آزاد (Free drug) نامیده میشود.
- زمانی که دارو یونیزه است محلول در آب است و از طریق کلیه دفع میشود.
- بیشترین مرگ و میر در نتیجه مسمومیت های دارویی با داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای مانند آمی تریپیلین است.

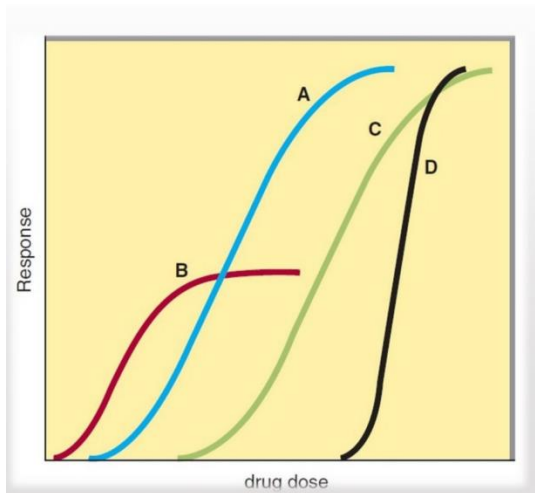
برهمکنش دارو-گیرنده

1. مدل قفل و کلید: دارو به عنوان کلید و گیرنده به عنوان قفل عمل میکند.
2. مدل تناسب القایی (Induced Fit): با اتصال دارو به گیرنده ، گیرنده تغییر شکل میدهد و عملکرد آن تغییر میکند.

مفاهیم مهم فارماکولوژی

- تمایل اتصال (Affinity): تمایل یک دارو برای اتصال به یک گیرنده
- اختصاصی بودن (Selectivity): میل ترکیبی اختصاصی دارو برای گیرنده اختصاصی
- تغییر در عملکرد (Intrinsic activity): توانایی دارو برای شروع یک اثر سلولی و تغییر عملکرد آن
- کارایی یا اثربخشی (Efficacy): حداکثر پاسخی که یک مولکول دارویی فارغ از دوز آن ایجاد میکند. (آگونیست های نسبی دارای اثربخشی کمتری نسبت به آگونیست های کامل هستند.)
- توان یا قدرت (Potency): دوزی از دارو که باعث ایجاد پاسخ فارماکولوژیک در ۵۰٪ جمعیت مورد مطالعه میشود. (دوز موثر ۵۰ درصدی یا EC_{50})

با توجه به منحنی ها پاسخ دهید.



1. Potency کدام منحنی بیشتر است ؟

2. Efficacy کدام منحنی بیشتر است ؟

پاسخ:

1. محور B زیرا در دوز کمتری باعث ایجاد پاسخ فارماکولوژیک شده است.

2. محور های A و C و D کارایی برابری دارند. در کارایی یا اثربخشی غلظت اهمیتی ندارد و فقط حداکثر پاسخ اهمیت دارد.

داروها بر اساس نحوه تعامل با گیرنده دو نوع اند :

1. آگونیست (Agonist) : مولکول دارویی که باعث فعال شدن یک مکانیسم میشود.
 - فول آگونیست (Full agonist) : دارویی که سبب حداکثر پاسخ میشود. (به قسمت فعال کنندگی یا رستپور تمایل بیشتری دارد).
 - آگونیست نسبی (Partial agonist) : نسبت به فول آگونیست پاسخ کمتری ایجاد میکند. (تمایل یکسانی برای اتصال به قسمت مهارکننده و فعال کننده گیرنده دارد).
2. آنتاگونیست (Antagonist) : مولکول دارویی که باعث مهار یا توقف یک مکانیسم میشود. این داروها عملکرد را تغییر نمیدهند بلکه فقط آن را متوقف میکنند.
 - آنتاگونیسم رقابتی (Competitive Antagonism) : در آنتاگونیسم رقابتی، دارو با پیوندهای ضعیف و برگشت پذیر (مانند یونی یا هیدروژنی) دقیقاً به همان جایگاه فعال که آگونیست به آن می چسبد، متصل می شود و با اشغال فیزیکی این فضا، مانع از دسترسی آگونیست به گیرنده می گردد؛ اما از آنجا که این اتصال دائمی نیست، با افزایش غلظت آگونیست در محیط، آگونیست می تواند بر آنتاگونیست غلبه و جایگاه را دوباره اشغال کند.
 - آنتاگونیسم غیررقابتی (Non-competitive Antagonism) : وقتی یک آنتاگونیست پیوند کووالانسی با گیرنده تشکیل می دهد، حتی اگر غلظت آگونیست در محیط بی نهایت باشد، نمی تواند پیوند محکم کووالانسی را بشکند. در این حالت، تنها راه هایی که بدن می تواند دوباره به آگونیست پاسخ دهد، این است که یا گیرنده قدیمی را تجزیه و نابود کند یا گیرنده جدید بسازد و در سطح سلول قرار دهد.

- **آنتاگونیسم فیزیولوژیک (Physiologic Antagonism):** آنتاگونیسم فیزیولوژیک زمانی رخ می‌دهد که دو داروی مختلف از طریق اتصال به دو گیرنده کاملاً مجزا، مسیرهای سیگنال دهی متفاوتی را در یک بافت فعال می‌کنند که نتیجه نهایی آن‌ها ایجاد دو پاسخ متضاد است؛ به عبارت دیگر، در اینجا داروها بر سر اشغال یک جایگاه با هم رقابت نمی‌کنند، بلکه با ایجاد یک اثر خنثی‌کننده در عملکرد کلی سلول، برآیند فعالیت یکدیگر را از بین می‌برند. (مانند تقابل انسولین و کورتون‌ها بر سر تنظیم قند خون یا اپی نفرین و هیستامین در کنترل قطر مجاری تنفسی)

- **آنتاگونیسم شیمیایی (Chemical Antagonism):** آنتاگونیسم شیمیایی زمانی رخ می‌دهد که یک دارو (آنتاگونیست) بدون دخالت گیرنده‌ها یا سیستم‌های بیولوژیک بدن، مستقیماً با مولکول داروی دیگر (آگونیست) واکنش شیمیایی داده و آن را غیرفعال می‌کند. در این فرآیند، آنتاگونیست با ایجاد پیوند با ماده هدف، آن را به شکلی تغییر می‌دهد که دیگر قادر به ایجاد اثر نباشد. (مثلاً استفاده از پروتامین سولفات (با بار مثبت) برای خنثی‌سازی شیمیایی هپارین (با بار منفی) در خون، یا استفاده از شلاتورها برای به دام انداختن فلزات سمی)

● برهمکنش‌های دارو-گیرنده را بر اساس ماهیت شیمیایی و قدرت پیوند به دسته‌های مشخصی تقسیم می‌کنند.

1. پیوندهای کووالانسی (قوی‌ترین)
2. پیوندهای الکترواستاتیک
3. پیوندهای هیدروفوب یا آب‌گریز
4. پیوندهای واندروالسی

تعامل دارو-رسپتور (Drug-Receptor Interactions)

وقتی دارو به رسپتور متصل می‌شود، کمپلکس دارو-رسپتور را تشکیل داده و در نهایت پاسخ (Response) ایجاد می‌کند.

عوامل موثر بر پاسخ:

- **غلظت دارو (Drug concentration):** هرچه داروی بیشتری در محیط باشد، پاسخ قوی‌تر می‌شود. (تا زمانی که به اشباع برسد)

- **تعداد رسپتورها (Amount of receptors):** تعداد گیرنده‌های در دسترس تعیین‌کننده سقف نهایی پاسخ است. (زمانی که تمام پایگاه‌های رسپتوری توسط مولکول‌های دارویی اشغال شده باشند، افزایش غلظت دارو بر میزان پاسخ تاثیری نخواهد داشت.

مفهوم "گلوله جادویی وجود ندارد (No Magic Bullets)"

- دارو به هر سلولی که گیرنده (Receptor) مربوطه را داشته باشد، متصل می‌شود. (نه فقط سلول بیمار)
 - هر دارو همزمان چندین اثر دارد:
 - I. اثر مطلوب: اثر درمانی (Therapeutic effect)
 - II. سایر اثرات ناخواسته: عوارض جانبی (Side effects)
- در نتیجه هیچ مولکول دارویی وجود ندارد که فقط و فقط اثرات مفید دارویی داشته باشد و هیچ عوارض جانبی و خطرناکی نداشته باشد. داروشناسی فقط شناخت درمان نیست، بلکه مدیریت تعادل بین اثر درمانی و اثرات سمی است.

شاخص درمانی (Therapeutic Index)

این شاخص بیانگر فاصله حداقل دوز درمانی تا حداقل دوز سمی است. هرچه این فاصله بیشتر باشد یعنی دارو ایمن‌تر است (عدد بزرگتر). هرچه کمتر باشد یعنی ممکن است دارو حتی در دوز درمانی به راحتی وارد فاز عوارض جانبی بشود (عدد کوچکتر).

این شاخص معمولاً از مطالعات حیوانی دارو به دست می‌آید.

فرمول شاخص درمانی (T.I.): این شاخص از تقسیم دوز سمی بر دوز مؤثر به دست می‌آید.

$$T.I. = \frac{TD50}{ED50}$$

تکالیف جلسه اول:

1. آگونیست نسبی و آگونیست معکوس را باهم مقایسه کنید.
2. چه فرقی بین حذف دارویی و دفع دارویی وجود دارد؟

پاسخ:

1. تفاوت اصلی این دو در نوع تأثیری است که بر فعالیت ذاتی یا پایه (Constitutive Activity) گیرنده می‌گذارند؛ به این صورت که آگونیست نسبی به گیرنده متصل شده و آن را فعال می‌کند، اما حتی در صورت اشغال تمام گیرنده‌ها، پاسخ بیولوژیکی ایجاد شده توسط آن کمتر از یک آگونیست کامل است، در حالی که آگونیست معکوس برخلاف آگونیست‌های معمولی، فعالیت پایه و خودبه‌خودی گیرنده را کاهش داده و سیستم را به سمتی می‌برد که حتی از حالت استراحت معمولی نیز غیرفعال‌تر شود. در واقع، اگر آگونیست نسبی را یک محرک ضعیف بدانیم، آگونیست معکوس یک «خاموش‌کننده فعال» است. آگونیست معکوس برخلاف آنتاگونیست معمولی که فقط گیرنده را اشغال میکند که مانع از اتصال محرک‌ها بشود، علاوه بر اشغال گیرنده سبب غیر فعال شدن آن نیز میشود.

2. در دنیای داروشناسی، حذف دارویی (Elimination) یک مفهوم کلی و جامع است که به معنای پایان یافتن اثر دارو در بدن از طریق دو فرآیند «متابولیسم» و «دفع» می‌باشد، اما دفع دارویی (Excretion) صرفاً به مرحله نهایی یعنی خروج فیزیکی ماده (یا مشتقات آن) از بدن به محیط بیرون اطلاق می‌شود. به عبارت ساده‌تر، حذف یعنی دارو دیگر در بدن فعال نیست (چه به دلیل تغییر شکل شیمیایی در کبد و چه به دلیل خروج)، در حالی که دفع یعنی دارو به طور فیزیکی از طریق ادرار، مدفوع، بازدم یا عرق از مرزهای بدن عبور کرده و وارد محیط زیست شده است؛ بنابراین، دفع تنها یکی از زیرمجموعه‌های فرآیند حذف محسوب می‌شود.