

جزوه اصول پایه داروشناسی
دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
ورودی مهر ۱۴۰۴ هوشبری

جلسه دوم : اصول داروشناسی ۲

استاد : دکتر محمود امیدی

تاریخ : ۱۴۰۴/۱۲/۱۰

سیده فاطمه مهجور



● فارماکوکینتیک (Pharmacokinetics) (اثر بدن بر دارو) شامل چهار مرحله است (ADME):

1. جذب : ورود مولکول دارویی به خون و عبور از سد های دفاعی بدن
2. توزیع : ورود مولکول دارویی به ارگان های مختلف بدن
3. متابولیسم : متابولیزه شدن دارو توسط ارگان های متابولیزه کننده بدن (کبد ، کلیه ، روده ، پوست ، ریه (برای ترکیبات فرار) ، بافت موکوسی)
4. دفع : حذف دارو توسط ارگان های دفع کننده بدن (ادرار ، مدفوع ، بازدم ، تعریق ، ترشح از شیر مادر ، بزاق)

❖ در مجموع مطالعات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک ، اطلاعات و دیتاهایی به دست می‌آید که توسط آن بتوان دارویی را وارد مارکت یا بازار دارویی کرد که بیشترین اثرات دارویی و کمترین عوارض جانبی را داشته باشد. این امر مستلزم رعایت نکاتی است:

1. **شیوه تجویز مناسب** (خوراکی ، استنشاقی ، تزریقی ، موضعی ، رکتال): به گونه‌ای که دارو بیشترین جذب و بیشترین اثر بخشی را داشته باشد. (مثلا مورفین را نمیتوان به صورت خوراکی تجویز کرد زیرا به سرعت توسط اسید معده تجزیه میشود)
2. **غلظت دارویی و دوز مناسب**: به گونه‌ای که بهترین کارایی را داشته باشد. (مثلا استامینوفن ۵۰ میلی گرم وجود ندارد چون کارایی مناسب ندارد)
3. **زمان مناسب** : فواصل زمانی ای که برای تجویز دارو در نظر گرفته شده است به گونه‌ای باشد که در پروسه اثرگذاری بدن بر دارو (جذب ، توزیع ، متابولیسم ، دفع) ، اثر دارو بر بدن پایدار بماند و غلظت پلاسمایی دارو در بدن حفظ شود.

❖ پس از تجویز چه اتفاقی برای دارو می‌افتد؟

در ابتدا دارو در بدن جذب میشود ، در بافت های بدن تجمع پیدا میکند و اثر دارویی خود را ایجاد میکند. سپس توسط بدن تصفیه زیستی (Biotransformation) میشود. (توسط ارگان های متابولیزه کننده دچار متابولیزاسیون دارویی میشود) و در نهایت از بدن دفع میشود.

یک مولکول دارویی فقط در صورتی که به حالت آزاد (غیر یونیزه و غیر متصل به پروتئین های پلاسمایی - Free drug) باشد میتواند اثر دارویی داشته باشد.

▪ جذب (Absorption): حرکت دارو از محل تجویز به درون خون

فاکتور هایی که بر جذب دارویی اثرگذار اند:

✓ غلظت دارویی

✓ دوز دارویی

✓ ویژگی های فیزیوشیمیایی دارو

◀ **حلالیت**: دارو باید تعادلی بین حلالیت در چربی و حلالیت در آب داشته باشد ؛ یعنی باید انحلال پذیری مناسبی در آب داشته باشد که بتواند در خون حل شود و همچنین

انحلال پذیری خوبی در چربی داشته باشد که بتواند از غشای سلولی عبور کرده و وارد سلول بشود.

◀ **pKa: pH** ای از دارو که دارو در آن به صورت پنجاه درصد یونیزه است.

◀ **سایز مولکول دارویی:** اکثر داروها وزنی بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ دالتون دارند. اگر وزن مولکول دارویی کمتر از ۱۰۰ دالتون باشد اختصاصیت آن کاهش یافته و عوارض جانبی آن بیشتر میشود. از طرفی اگر وزن آن بیشتر از ۱۰۰۰ دالتون باشد نمیتواند به راحتی در بدن توزیع شود. (به عنوان مثال لیتیوم چون سایز مولکولی بسیار کوچکی دارد اختصاصیت آن پایین است و عوارض زیادی دارد و میتواند سبب آسیب های شدید کلیه شود و مصرف درازمدت آن ممکن است سبب دیابت بشود.)

درجه یونیزاسیون (Degree of ionization): pH ای که در آن دارو به شکل یونیزه است میتواند بر اثر بخشی دارویی اثر بگذارد یعنی یک دارو هرچه بیشتر یونیزه بشود اثر بخشی آن کمتر خواهد بود و بالعکس.

❖ راه تجویز دارو

◀ سیستمیک

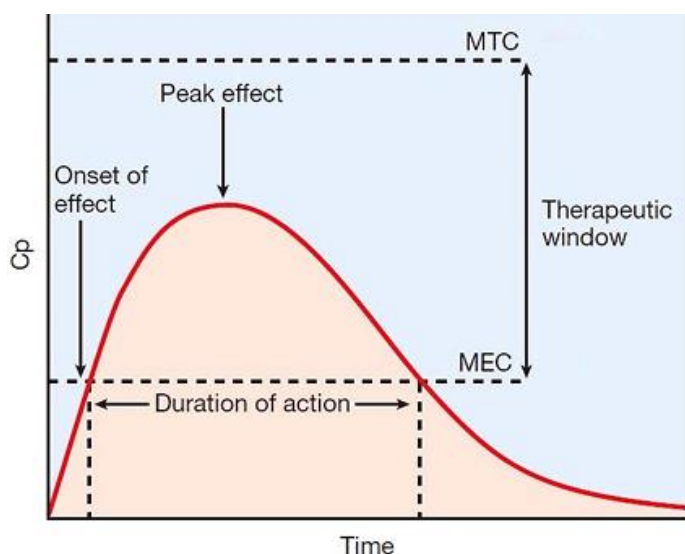
- **انترال:** خوراکی ، زیرزبانی ، رکتال
- **پرنترال:** تزریقی ، استنشاقی ، پچ پوستی

◀ **لوکال:** پوست ، قطره ، واژینال

راه تجویز دارو میتواند بر شروع اثر دارویی اثرگذار باشد. مثلاً دارویی که به صورت IV تجویز میشود نسبت به دارویی که به صورت موضعی یا خوراکی تجویز میشود ، شروع اثر سریع تری دارد. به لحاظ شروع اثر ، راه تجویز IV و استنشاقی خیلی سریع تر از سایر راه ها هستند.

❖ غشای سلول از دو لایه لیپیدی تشکیل شده که مانع اصلی جذب داروهاست. داروها با توجه به سائز مولکولی و ماهیت فیزیوشیمیایی برای عبور از این سد، از چهار روش استفاده میکنند:

1. انتشار آبی (Aqueous diffusion)
2. انتشار چربی (Lipid diffusion)
3. حامل های اختصاصی (Special carriers)
- انتقال فعال (active transport)
- انتشار تسهیل شده (facilitated diffusion)
4. اندوسیتوز و اگزوسیتوز (Endocytosis and exocytosis)

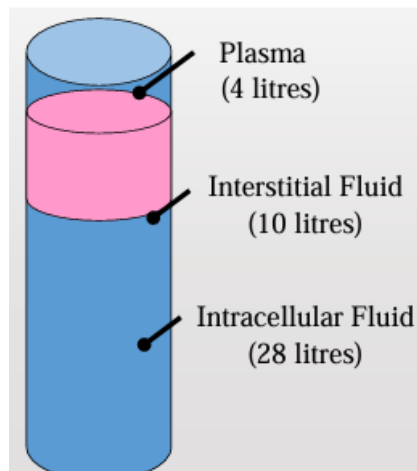


❖ منحنی غلظت-زمان دارو

این نمودار نشان میدهد غلظت دارو در خون در طول زمان چگونه تغییر میکند:

- MEC: حداقل غلظتی که برای ایجاد اثر درمانی لازم است.
- MTC: حداقل غلظتی که سبب اثر سمی دارو میشود.

▪ توزیع (Distribution): انتقال دارو از خون به بافت ها و مایعات بدن



❖ دارو با توجه به ماهیتش میتواند توسط یک یا همه انواع مایعات بدن توزیع شود:

- ✓ پلاسما (Plasma)
- ✓ مایع بین بافتی (Interstitial Fluid)
- ✓ مایع داخل سلولی (Intracellular Fluid)

❖ عوامل موثر بر توزیع دارو

- ✓ اتصال به پروتئین ها (Protein binding): داروها به آلبومین موجود در پلاسما متصل میشوند.
- ✓ حلالیت دارو (Drug solubility): هرچه حلالیت گازهای بیهوشی در خون کمتر باشد، سریع تر در مغز به اشباع میرسند و اثرگذاری سریع تری دارند.
- ✓ جریان خون بافتی (Blood flow):

- داروها در ارگان های پر خون (مغز، قلب، کلیه، کبد) اثرگذاری سریع تری دارند.
- اثربخشی داروها در بافت های کم خون (چربی، استخوان) ممکن است با تاخیر همراه باشد.

✓ نفوذپذیری مویرگی (Capillary permeability)

- ✓ سایز بافت (Organ size): مثلاً در تزریق IV، از زمان تزریق دارو به عضله تا توزیع دارو در عضله، رسیدن به عروق ناحیه ای، ورودش به خون و در نهایت اثر بر ارگان هدف، ممکن است چند ساعت طول بکشد.

❖ حجم توزیعی (volume of distribution (VD): میزان دارو در کل بدن تقسیم بر غلظت پلاسمایی

- ✓ هرچه حلالیت دارو در خون بیشتر باشد، حجم توزیع آن کمتر خواهد بود. هرچه توزیع دارو در بافت ها بیشتر باشد حجم توزیع نیز بیشتر خواهد بود.

$$V_d = \frac{Dose(mg)}{C_p}$$

- **متابولیسم (Metabolism):** دارو پس از گذراندن مراحل جذب و توزیع برای اینکه دفع آن از بدن راحت باشد باید متابولیزه بشود. متابولیسم یک پروسه سم زدایی و غیرفعال سازی ترکیبات دارویی یا سمی است. متابولیت ایجاد شده با توجه به ماهیتش به طرق مختلفی از بدن دفع میشود.

❖ داروها بر اساس ماهیت در دو گروه دسته بندی میشوند:

1. داروی والد: ترکیبی کامل است و بلافاصله پس از ورود به بدن اثرگذاری آن شروع می شود.
2. پیش دارو: دارو پس از ورود به بدن توسط آنزیم های کبد شکسته و فعال میشود.

❖ عوامل موثر بر تصفیه زیستی (biotransformation):

✓ پولی‌مورفیسم ژنتیکی (Genetic polymorphism): در برخی نژادها و قومیت‌ها ممکن است به طور ژنتیکی سرعت متابولیسم کم‌تر یا بیشتر باشد. این امر سبب اثرگذاری متفاوت داروها بر نژادهای مختلف است.

✓ قرارگرفتن در معرض آلاینده‌های محیطی یا ژنتیکی

✓ وضعیت پاتولوژیک بیمار

✓ سن

✓ جنسیت

✓ مصرف همزمان داروها و عادت غذایی

❖ یکی دیگر از فاکتورهای اثرگذار بر متابولیسم، میزان القای آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارویی است. یک دارو میتواند متابولیسم داروی دیگر را در صورت استفاده از همان آنزیم، القا یا مهار کند. میزان آنزیم‌هایی که در بافت مایکروزوم کبد وجود دارند بیش از ۱۹ خانواده هستند (آنزیم‌های c)؛ هرکدام از گروه‌های آنزیمی، داروهای خاصی را متابولیزه میکنند. بسته به این که داروها در مصرف همزمان مهار یا القا میشوند میتوانند بر اثر دارویی یکدیگر موثر باشند (تداخلات دارویی).

— داروهای القاکننده آنزیم‌های کبدی (Enzyme inducer): phenytoin، phenobarbital، rifampin، دود سیگار

— داروهای مهارکننده آنزیم‌های کبدی (Enzyme inhibitor): ketoconazole، آب گریپ‌فروت، allopurinol

❖ متابولیسم دارویی شامل دو مرحله است:

(1) فاز یک: کبد در مولکول دارویی یک گروه فعال ایجاد یا آشکار میکند و حلالیت آن را افزایش میدهد.

(2) فاز دو: کبد دوباره در مولکول دارویی تغییراتی ایجاد کرده و ترکیباتی به آن اضافه میکند که در نتیجه، مولکول دارویی غیرفعال شده و دفع آن راحت‌تر شود.

گاهی اوقات یک ترکیب غیرسمی ، در فرایند متابولیسم در کبد ، به ترکیبی سمی تبدیل میشود. به عنوان مثال متانول پس از ورود به بدن به فورمیک اسید تبدیل شده که ترکیبی بسیار سمی است و مقدار بسیار کمی از آن (30cc) میتواند سبب کوری و ۷۰ تا ۱۰۰ سی سی از آن به راحتی سبب مرگ میشود.

❖ **اثر عبور اول (First-Pass Elimination):** متابولیسم دارو در کبد قبل از رسیدن به گردش خون سیستمیک (در مصرف خوراکی). هرچه اثر عبور اول یک دارو کمتر باشد یعنی مولکول دارویی فعال تر است و فراهمی زیستی بالاتری دارد. داروهای خوراکی بیشتر تحت اثر عبور اول قرار میگیرند. اثر عبور اول در داروهای تزریقی نزدیک به صفر است.

❖ **فراهمی زیستی (Bioavailability):** کسری از دارو که به صورت تغییر نیافته وارد گردش خون سیستمیک می شود. برای اندازه گیری فراهمی زیستی ، انواع تجویز را با تجویز IV مقایسه میکنند زیرا همیشه فراهمی زیستی آن ۱۰۰ درصد است. (مثلا فراهمی زیستی در تزریق خوراکی بین ۵ تا ۱۰۰ درصد (با توجه به ماهیت دارویی) است و در تجویز درون عضلانی این مقدار بین ۷۵ تا ۱۰۰ درصد میباشد)

▪ **دفع (Excretion):** داروها پس از متابولیزه توسط ارگان های دفع کننده ، از بدن دفع میشوند.

— ارگان های اصلی دفع کننده: کلیه ، دفع صفراوی ، ریه

— ارگان های فرعی دفع کننده: شیرمادر ، عرق ، بزاق

❖ **کلیرانس (Clearance):** میزان دارویی که در واحد زمان از پلاسما خارج میشود که میتواند تحت تاثیر نیمه عمر دارویی باشد.

❖ **نیمه عمر پلاسما (Plasma half-life):** مدت زمانی که طول میکشد غلظت دارویی پلاسما به نصف برسد.

❖ **کینتیک حذف**

✓ **الگوی شماره صفر:** در این الگو با گذشت هر نیمه عمر میزان دارو یک مقدار ثابت است (مانند اتانول و theophylline)

✓ **الگوی شماره یک:** در این الگو با گذشت هر نیمه عمر غلظت دارویی پلاسما ۵۰ درصد کاهش پیدا میکند (۹۰ درصد از داروها).