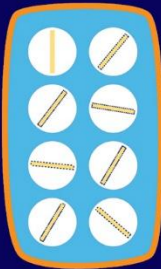


# فارماکولوژی

دندان پزشکی ۱۴۰۲



استاد نعلیمی

جلسه ششم

فارماکودینامیک  
فارماکوکینتیک

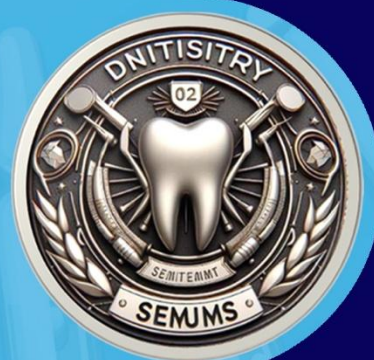
نویسنده و تایپیست :

سید امیرحسام محمودیانی



گرافیکست :

امیرحسین پریمی





ناسازگاری های دارویی

بطور کلی ممکن است داروی های مختلف به منظور های متفاوت همزمان تجویز کنیم مگر این که تضاد یا تداخل های دارویی با یکدیگر داشته باشند

ناسازگاری های دارویی را به صورت زیر تقسیم بندی میکنیم :

## (۱) تضاد فیزیولوژیک

در این مورد فانکشن یا عملکرد دارو ها مد نظر هست که امکان تضاد عملکردی وجود داشته باشد ؛ داروهای کاهنده و افزایش دهنده ضربان قلب

ممکن است این دارو ها مسیر عملکردی متفاوتی داشته باشند و از راه های متفاوتی به تاثیر تعیین شده برسند اما در نهایت عملکرد و مقصد متضاد هم دارند

هیستامین و گشاد کننده های برونش (اپی نفرین یا ادرژنیک) :

در واکنش های هیستامینرژیک یا آلرژیک - « هنگام ورود با مواجهه با ماده آلرژن (ماده خارجی یا دارویی) آزادسازی هیستامین رخ میدهد و این ماده موجب برونکواسپاسم (تنگی برونش ها) و بسط عروق و کاهش فشار خون و کاهش ضربان قلب می شود

مثال های تضاد فیزیولوژیک :

## هیستامین & اپینفرین

هیستامین های آزاد شده از ماست سل های دپولاریزه شده میتواند از واکنش های خفیف تا آنافیلاکسی را در پی داشته باشد

از دارو های خط اول برای افراد در معرض شوک آنافیلاکسی یا هیستامینرژیک (تضعیف قلب و تنفس) - « اپی نفرین (که مشابه سیستم سمپاتیک عمل میکند) و موجب اتساع برونش ها همچنین تاثیر بهبودی روی قلب و عروق داشته باشد

در مواجهه با واکنش آلرژیک میتوان به داروی آنتی هیستامین (سیتیزین و ...) هم اشاره کرد که در مواقع غیر بیمارستانی استفاده میشود همچنین لازم به اشاره است که تضاد این دو دارو فارماکولوژیک محسوب میشود نه فیزیولوژیک زیرا سیتیزین آنتاگونیست محسوب میشود و موجب بلاک گیرنده های هیستامین میگردد

## آتروپین - مورفین & سروتونین

بعضی از اثرات مورفین و سروتونین توسط آتروپین برداشته میشود و ممکن است به عنوان پادزهر استفاده شود

سروتونین از نوروترانسمیتر های سیستم عصبی محسوب میشود که در خلق و خو تاثیر ویژه دارد ممکن است در بعضی بیماران موجب سندرم سروتونینی در پی مصرف مواردی مثل دارو های ضد افسردگی که مهار جذب سروتونین انجام میدهند شود که در خط اول درمان این افراد از مورفین و یا آتروپین برای برداشت این اثرات و درمان استفاده کنیم



## ۲) تضاد فارماکولوژی

در این مورد رقابت بر سر رسپتور های مشترک است و بحث آگونیست و انتاگونیست ها مطرح می شود

همچنین شامل دو حالت رقابتی و غیر رقابتی تقسیم بندی میشود (( اکثرا جزو دسته اول یا رقابتی محسوب میشوند))

رقابتی یا برگشت پذیر یا قابل جایگزین : با جایگزینی ماده جدید با غلظت بالاتر ماده قبلی از رسپتور جدا شده و جای خود را به ماده جدید می دهد (پیوند سست تر با رسپتور )

آتروپین & استیل کولین (آتروپین انتاگونیست گیرنده موسکارینی کولینرژیک است )

در مواردی که در انقباضات عضلات مشکل دارد و استیل کولین عملکرد خود را بخوبی انجام نمی دهد دارو های مثل نئو سیدرین داده میشود و در دوز های بیش از حد امکان تشنج وجود دارد که از آتروپین جهت برگشت آن استفاده میکنیم پروپرانولول & اپینفرین / نوراپینفرین

در مواردی که فرد دچار استرس می شود سطح فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک افزایش میابد که آزادسازی ادرنالین و نور ادرنالین افزایش میابد و داروی پراپرونولول با بلاک کردن گیرنده های بتا در قلب از افزایش ضربان قلب جلوگیری می کند از عوارض مهم پراپرونولول - « آسم همچنین جزو دارو های دارای وابستگی هم محسوب میشود بدلیل آرام بخشی ایجاد کننده

دفین هیدرامین (آنتی هیستامین) & هیستامین

با بلاک گیرنده های هیستامینرژیک موجب حذف اثرات هیستامین میگردد

سایر انتی هیستامین ها ؛ هیدروکسیزین / یوراتادین / سیتیزین

اسپیرونولاکتان & آلدسترون

آلدسترون مینرالوکورتیکوید آزاد شده از فوق کلیه است که در با جذب سدیم و آب نقش دارد همچنین رسپتور این ها در نفرون ها در انتهای آن ها ( کمی در پیچ خورده دور و بیشتر در مجرای جمع کننده ) یافت میشود

داروی اسپیرونولاکتون انتاگونیست این گیرنده های نامبرده شده است و از عمل آلدسترون جلوگیری می کند همچنین جزو دارو های مُدر (ادرار آور) تلقی می شود که می تواند در مواقع لزوم تجمع مایعات در بدن رو کاهش بده

تضاد فارماکولوژیک ( رقابتی و غیر رقابتی)

گیرنده

- نوع رقابتی:

- Atropine & Acetylcholine
- Propranolol & Epinephrine, Norepinephrine
- Diphenhydramine & Histamine
- Spironolactone & Aldosterone



غیررقابتی یا برگشت ناپذیر : در این موارد اتصال قوی بین گیرنده و ماده برقرار است و مدت طولانی در اتصال با یکدیگر هستند و در صورتی غیر فعال میشود که سلول از بین برود یا گیرنده متصل به ماده به درون سلول اندوسیتوز شده و با گیرنده جدید جایگزین شود (اتصال قوی کوالانسی)

فنوکسی بنزامین & اپی نفرین / نور اپی نفرین

این دارو انتاگونیست غیر رقابتی اپی نفرین محسوب میشود و مانع اثرات عروقی آن هاست ؛ ممکن است برای فشار خون های شدید غیر قابل کنترل استفاده شود همچنین عوارض جدی ای در پی دارند که باعث میشه اهمیت میزان دوز و نحوه تزریق اهمیت بیشتری داشته باشد

امکان افت شدید فشار خون و بسط شدید عروقی در پی مصرف اولیه یا شوک دوز اول وجود دارد

❑ تضاد فارماکولوژیک ( رقابتی و غیر رقابتی )

- نوع غیر رقابتی:

- Phenoxybenzamine & Epinephrine, Norepinephrine



(۳) تضاد شیمیایی

بدلیل ساختار شیمیایی این دارو ها فارغ از محیط بدن توانایی واکنش شیمیایی با یکدیگر داشته باشند و اثر یکدیگر و خنثی بکنند

هپارین (اسیدی) & پروتامین (بازی)

هپارین یک داروی ضد انعقاد هست که برای رفع مشکلات انعقادی کاربرد دارد همچنین در صورت افزایش بیش از حد ممکن است موجب خونریزی خودبخودی شود در بیماران مصرف کننده هپارین اگر هنگام تجویز اشتباهی رخ دهد و میزان هپارین بیش از اندازه وارد شود از پروتامین جهت خنثی کردن هپارین استفاده میشود

EDTA شلاته کننده فلزات & ضد انعقاد

EDTA بصورت پودر سفید رنگ و در نقش ضد انعقادی عمل میکند و در کار های آزمایشگاهی رایج است

این ماده به دو صورت کلسیک ( Ca) و سودیک ( Na) یافت میشود :

نوع کلسیم دار - کاربرد ضد مسمومیت با فلزات سنگین



هنگام برخورد این نوع EDTA با فلزی با ضریب پایداری بیشتر Ca را از خود جدا می کند و به فلز مورد نظر می دهد اینگونه موجب شلاته شدن آن میگردد و موجب دفع از طریق کلیه ها میشود ؛ این نوع درمان برای مواقع حاد مسمومیت کاربرد دارد

- ضریب پایداری: آهن < مس، سرب < کبالت، روی، کادمیوم < کلسیم < سدیم، پتاسیم

در افراد با مسمومیت مزمن برای این افراد غالبا برخورد حاد درمانی انجام داده نمیشود و درمان کلی بصورت کاهش در معرض قرار گیری نسبت این مواد است

نوع سدیم دار - کاربرد ضد انعقادی

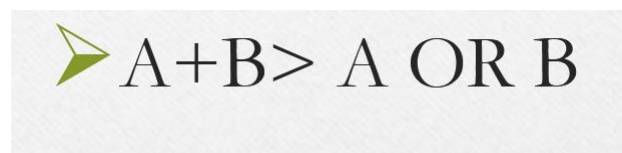
با گرفتن کلسیم از خون و خارج سازی آن موجب اختلال در فرایند انعقاد میگردد



سینر جیسم (Synergism)

در ارتباط با داروهایی با مصرف همزمان که باعث هم افزایی اثر یکدیگر می شوند یا به عبارتی دیگر اثر این دو کنار هم از اثر هر کدام به تنهایی موثر تر است

سولفانامید & تری متوپریم



سولفانامید به تنهایی اثر باکتریواستات دارد و موجب مهار رشد باکتری می شود اما اگر همراه با تری متوپریم (جلوگیری از سنتز اسید فولیک) باشد موجب از بین رفتن باکتری نیز میگردد





پوتنشیشن (potentiation)

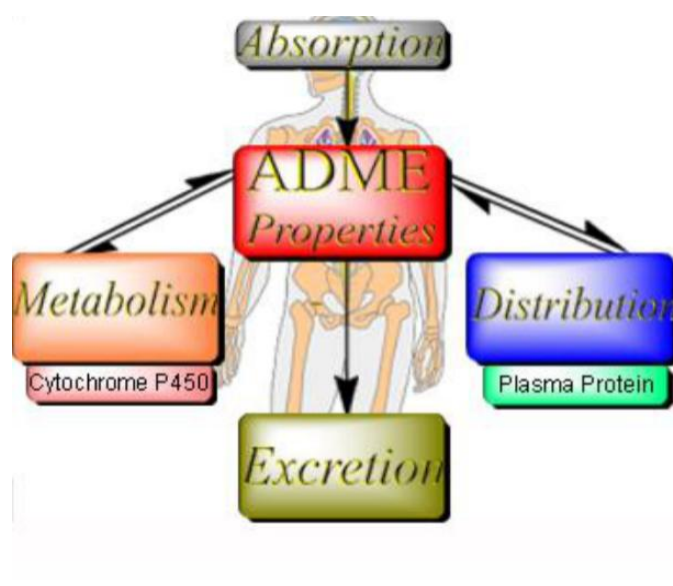
تقویت اثر یک دارو تحت تاثیر همراهی دارو دیگر با خواص دارویی متفاوت

پنی سیلین & پروبنسید

بدلیل نیمه عمر کوتاه پنی سیلین به تنهایی با افزودن پروبنسید ( ضد نفوس ) موجب افزایش نیمه عمر پنی سیلین بوسیله بلاک کردن کریر مخصوص پنی سیلین در کلیه ها میشود - « کاهش دفع پنی سیلین و افزایش ماندگاری

فارماکوکینتیک

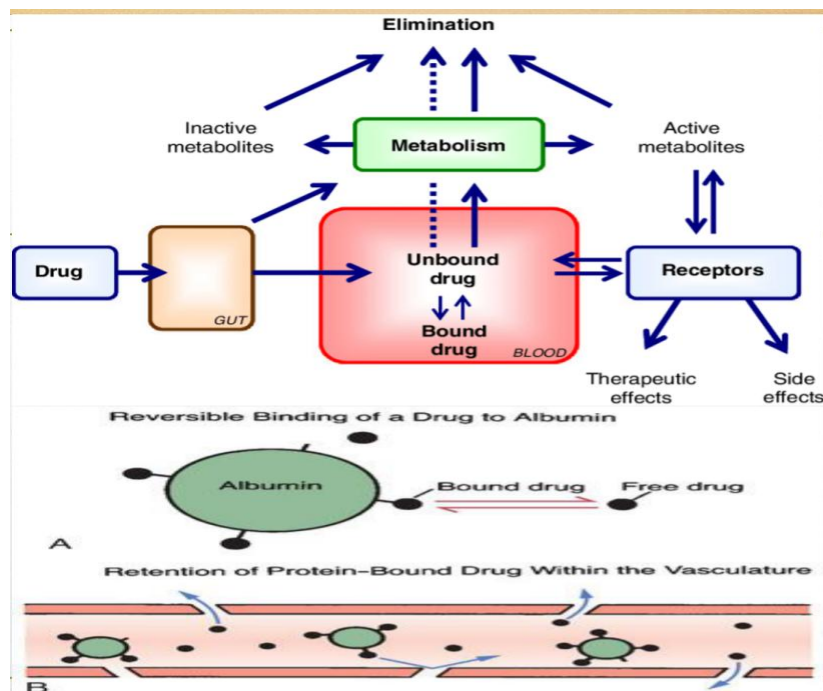
کینتیک یا سرنوشت دارو



پروتئین بایندینگ - « میزان اتصال دارو به پروتئین که در مراحل مختلف کینتیک دارم موثر است

پس از تجویز دارو مثلا به روش تزریقی در محل عضلات ابتدا هنگام ورود ؛ درصد مشخصی ( به اندازه درصد پروتئین بایندینگ ) از دارو به پروتئین های محل متصل شده و مقدار باقی مانده به خون آزاد می شوند سپس در خون هم به اندازه همان درصد قبلی از مواد ریخته شده به خون دوباره به پروتئین متصل میشود همچنین که این ها با اتصال به پروتئین در واقع بصورت ذخیره ساز عمل می کنند و به مرور می توانند آزاد شوند

دارو های با پروتئین بایندینگ متفاوت باید در هنگام تجویز همزمان دقت بیشتری داشت زیرا ممکن است موجب ناسازگاری دارویی شوند ( زیرا دارویی با پروتئین بایندینگ بالاتر با اختلاف بیشتر موجب اشباع پروتئین ها میشود که در نتیجه مقدار آزاد داروی دیگر بیش از حد می شود که برای جلوگیری از این مشکل باید میزان مصرفی دارو با بایندینگ کمتر را کمتر در نظر بگیریم )



جذب دارو (absorption))

تعریف اصلی - « ورود دارو به خون در ارتباط با اکثر راه های مصرفی دارو

مقدار جذب - « میزانی از دارو مصرفی که وارد خون می شود

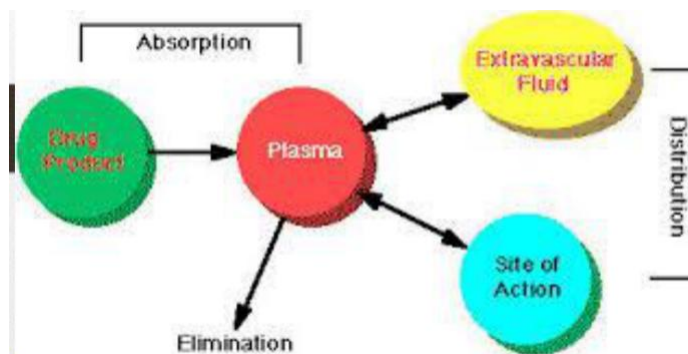
زمان جذب - « مقدار زمانی که طول می کشد دارو وارد خون شود یا چقدر طول می کشد اثرات را شاهد باشیم

دارو جهت جذب لازم است ویژگی های مورد نیاز برای عبور از غشا های بیولوژیک بدن را داشته باشد - « انتشار ساده / تسهیل شدة / انتقال فعال / ....

نکته : زمانی برای زمان جذب مد نظر ماست که به حداکثر مقدار دارو مورد نظر در خون رسیده باشیم

همه دارو ها با انواع روش تجویز وارد پلاسما شده و به محل اثر خود میرسند و از طریق پلاسما نیز دفع می شوند

اگر دارو بصورت سینگل دوز باشد هنگامی که جذب بیشتر باشد موجب افزایش غلظت در پلاسما و هنگام غلبه دفع و متابولیسم بر جذب موجب کاهش غلظت میگردد

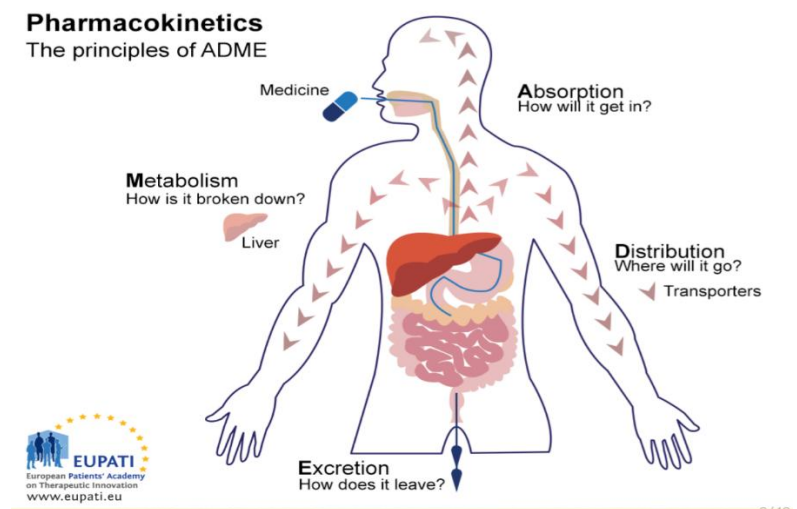


## جذب و تجویز خوراکی

برای دارو های با مصرف خوراکی بهتر است سریع تر وارد وارد مری و سپس به معده و روده برسد مگر این که دارو بصورت جویدنی یا ساب لینگوال باشد

در دارو ها ای خوراکی محل اصلی جذب روده هست و جذب کمتری در معده داریم اما در صورت حذف معده مشکلات جذبی قابل توجهی پیش می آید

یکسری دارو ها در معده جذب بهتری دارند برای مثال دارو ها ها که الکترولیت الی ضعیف محسوب می شوند در محیط مختلف ممکن یونیزه شده یا نشدن دارند - « اسید ضعیف یا باز ضعیف ((اکثر دارو ها ))



نکته مهم : دارو ها بصورت غیر یونیزه (غیر قطبی) جذب می شوند

دارو های اسید ضعیف - « در محیط معده کمتر یونیزه می شوند و در نتیجه حالا غیر یونیزه بیشتر است پس جذب خوبی دارند در نسبت به محیط بازی دارند زیرا در محیط بازی تمایل به یونیزه شدن اینها بیشتر است

دارو های باز ضعیف - « در محیط روده بیشتر بصورت غیر قطبی و جذب بهتری خواهند داشت ؛ مثل دارو های ضد درد / لیدوکائین

میزان یونیزاسیون دارو به دو عامل بستگی دارد :

(۱) pH محیط

(۲) pk دارو - « ضریب یونیزه شدن

قوانین جذب دارو ها :

(۱) دارو های اسیدی در محیط اسیدی جذب بهتر

(۲) دارو های بازی در محیط بازی جذب بهتر

(۳) اگر چه در معده جذب بهتر باشد ولی در روده مقدار جذب بیشتری صورت می گیرد (چه اسیدی چه قلیایی ) - « به دلیل سطح مقطع بسیار و مدت بیشتر ماندن غذا در روده چنین میزان جذب زیادی رخ میدهد





پس از ورود دارو به خون از طریق گوارشی سپس به سیستم کبدی می‌رود و کبد عمل تصفیه را انجام می‌دهد در نتیجه یک قسمت زیادی از دارو ها توسط هپاتوسیت های کبدی تخریب میگردد

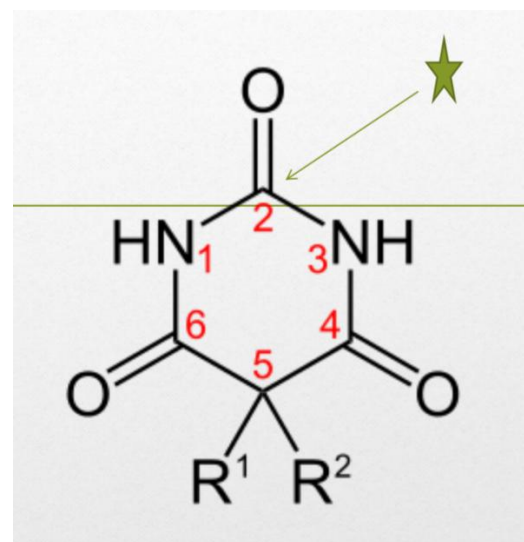
نکته : هر چه پروتئین بایندینگ دارو بیشتر باشد دارو دیر تر به کبد می‌رسد از همین رو مدت تجویز نسبتا طولانی تری دارند

عوامل موثر بر فارماکوکینتیک دارو ها :

(۱) خواص فیزیکی و شیمیایی مولکول دارو :

حلالیت در چربی :

بعضی اوقات با اضافه کردن یکسری ترکیبات موجب افزایش حلالیت چربی دارو می‌شوند مثل ساختار مربوط به اسید باربیتوریک که پیش ساز داروی های مربوط به آرام بخشی محسوب میشود اگر در ساختار پایه این ماده روی کربن شماره ۲ یک اکسیژن اضافه شود تبدیل به اکسی باربیتال می‌شود که این ماده نهایتا حلالیت در چربی کمتری خواهد داشت ؛ فنوباربیتال (دارو خواب آور و ضد تشنج اما بدلیل عوارض کبدی رایج نیست ) / اما اگر در همین گروه گوگرد جایگزین شود - « تیوباربیتال می‌شود که حلالیت در چربی آن بیشتر خواهد بود (سرعت تاثیر بالایی در سیستم عصبی دارند )



نکته : هر چه ساختار دارو حلالیت در چربی بیشتری داشته باشد زودتر تاثیر می‌گذارد و ارتباط مستقیمی با میزان potency دارو دارد

میزان یونیزاسیون :

همانطور که گفته شد بستگی به pH محیط و pk دارو دارد

مفهوم pka دارو - « pH ای است که نیمی از دارو بصورت یونیزه و نیمی دیگر بصورت غیر یونیزه یافت میشود



طبق معادله هندرسون هسلباخ :

کاربرد اصلی این معادله در این است که متوجه شویم در pH مشخص چه مقداری از دارو یونیزه می‌شود

Henderson – Hasselbalch equation

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Acids:  $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$

Bases:  $\text{pH} = \text{pK}_b + \log \frac{[\text{B}^+]}{[\text{BOH}]}$

اندازه و شکل دارو :

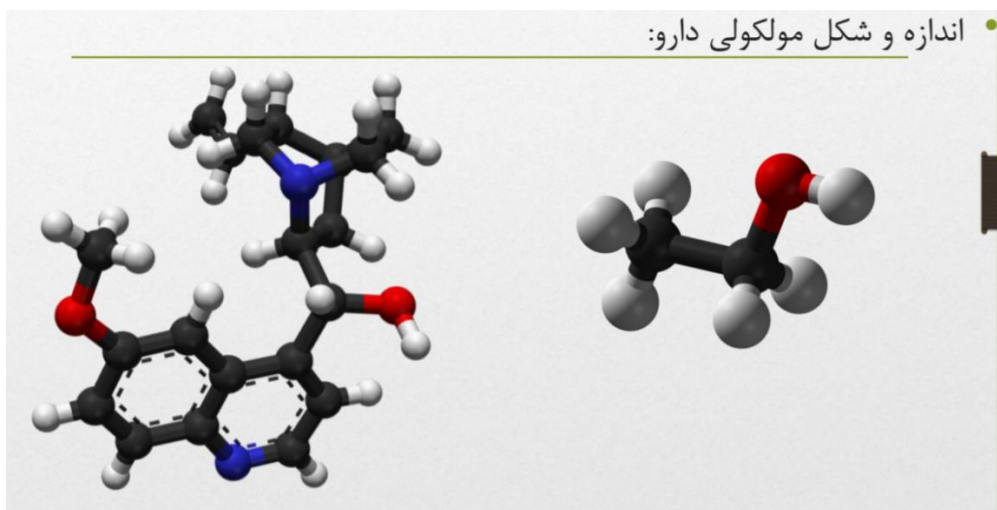
همانطور که گفته شد هر چه مولکول دارو ریز تر باشد توانایی عبور بیشتر و سرعت تاثیر بالاتری خواهد داشت

اگر مولکول های دارو ریز باشند براحتی از غشا ها عبور کرده و همچنین موجب ساید افکت های بیشتری بدلیل خاصیت مچ شدنشان خواهند شد و از طرفی اگر بزرگ باشند مشکل در عبور از غشا ها خواهند داشت و سخت تر تاثیر گذار هستند اما از لحاظ مچ شدن با گیرنده سلکتیو تر عمل کرده و ساید افکت های کمی خواهند داشت

داروی لیتیم در درمان بیماران اسکیزوفرنی و جنون بکار میرود و بدلیل ریز بودن آن ساید افکت های زیادی هم از آن شناخته شده است

در نتیجه در فارماکولوژی اندازه ساختاری دارو اهمیت زیادی دارد

• اندازه و شکل مولکولی دارو:



(۲) خواص غشا های سلولی

میر و وارتنون در سال ۱۸۹۰ در آزمایشگاه متوجه شدند که بعضی موارد در چربی بهتر حل شده و برخی در آب حلالیت بهتری دارند و تصمیم به تقسیم بندی این ها به دو دسته قطبی و غیر قطبی گرفتند

قطبی (محلول در آب) - «اوره - الکل های پلی هیدریک مثل گلیسرول - قند ها - اسید های آمینه



غیر قطبی (محلول در چربی) - « اتر - استر - الئید - کتون ها

همانطور که میدونیم غشا های بیولوژیک غالبا از چربی است مواد غیر قطبی راحتتر عبور می کنند

ضریب سمی : PC و DC

میزان حلالیت در چربی تقسیم بر میزان حلالیت در آب

نتیجه گیری : هر چه PC بیشتر باشد یعنی میزان حلالیت در چربی بیشتر است همچنین سریعتر از غشا ها عبور میکند و نهایتا زودتر به محل اثر خود خواهد رسید

Barland و Collander (۱۹۳۳)

- PC=Partition Coefficient
- DC=Distribution Coefficient

$$\text{DC or PC} = \frac{\text{میزان حلالیت ماده در چربی}}{\text{میزان حلالیت همان ماده در آب}}$$