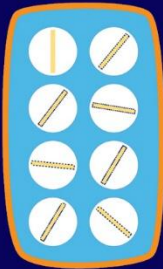


فارماکولوژی

دندان پزشکی ۱۴۰۲



استاد نعیمی

جلسه هفتم

عوامل موثر در جذب دارو

نویسنده و تایپیست :

احمد رضا صیدلو

عسل سعیدی

گرافیکست :

امیرحسین پریمی





مهمترین چیزی که در مراحل مختلف کینتیک نقش دارد میزان اتصال به پروتئین ها یا Protein binding است. دارو تا زمانی که به پروتئین ها متصل است نمی تواند به محل اثر خود برود اما دارو های آزاد می توانند از غشا عبور کنند و به محل اثر خود برسند.

Protein binding: دارو وقتی وارد خون می شود به پروتئین های خون متصل می شود و تا زمانی که دارو به پروتئین متصل است حتی نمی تواند متابولیسم شود و اگر وارد کلیه شود نمی تواند از نفرون ها عبور کند، در نتیجه دفع نیز نخواهد شد.

* اگر دارویی میزان اتصال به پروتئین بالایی داشته باشد به میزان بیشتری در بدن می ماند.

* داروهایی که از نظر Protein binding با یکدیگر تفاوت زیادی دارند معمولاً می توانند ناسازگاری دارویی ایجاد کنند. بنابراین باید موقع تجویز به این مورد توجه کرد.

جذب دارو: به معنای جذب دارو در خون است. تا دارو وارد خون نشود جذب صورت نگرفته است.

دو پارامتر مهم در جذب دارو: ۱- مقدار جذب (چه مقدار از دارویی که وارد بدن شده است از خون جذب شده است). ۲- زمان جذب (یعنی از زمان تجویز تا حداکثر جذب آن در خون چه مدت زمان طول می کشد)

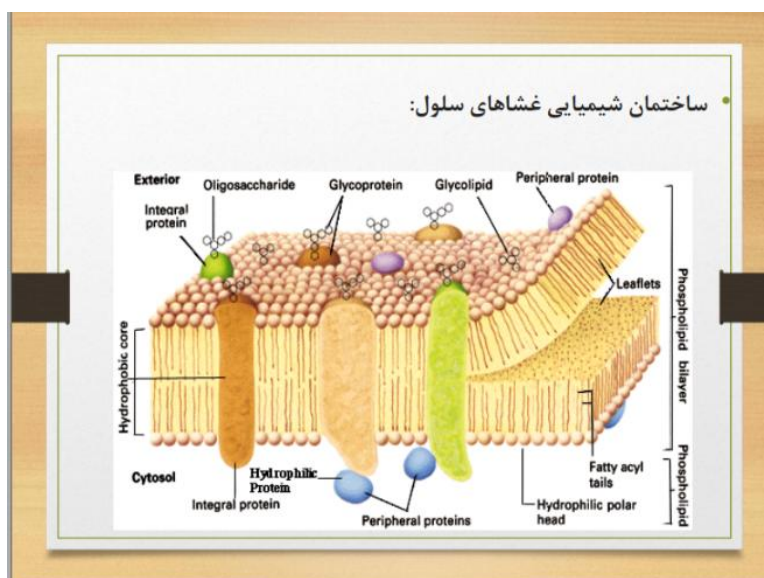
فارماکوکینتیک یعنی ((سرنوشت دارو در بدن)) که مهم ترین بخش آن Protein binding است.

عوامل موثر در فارماکوکینتیک داروها:

۱- خواص فیزیکی-شیمیایی مولکول دارو: حلالیت در چربی: هرچه حلالیت در چربی بالاتر باشد در یک دارو، آن دارو قوی تر است، به همین دلیل در آزمایشگاه ها میزان حلالیت در چربی دارو را افزایش می دهند.

مثال: داروهای خواب آوری که حلالیت در چربی بالاتری دارند بیهوش کننده هستند و هرچه حلالیت آنها پایین تر باشد بیشتر در دسته آرامبخش و ضد تشنج و تضعیف کننده خفیف دستگاه عصبی قرار میگیرند. مثال: اسید باربیتوئیک اگر در کربن شماره ۲ آن اکسیژن قرار بگیرد تبدیل به اکسی باربیتورات می شود مثل فتوباربیتال که خواب آور هستند، اگر گوگرد قرار بگیرد حلالیت در چربی آن بیشتر می شود و تیوباربیتورات ها ایجاد می شود که به عنوان داروی بیهوشی در جراحی ها استفاده می شود.

۲- خواص غشاهای سلولی ۳- نیروهای انتقال





یادآوری: داروهایی که اسید ضعیف باشند در محیط اسیدی بیشتر به فرم غیر یونیزه هستند و در نتیجه در محیط اسیدی معده بهتر جذب می شوند و داروهای قلیایی بالعکس.

* داروها عموماً الکترولیت ضعیف هستند، که وارد محیط ها با ph های مختلف می شوند. و هر دارو بسته به ویژگی خود در هر محیطی بخشی از آن یونیزه و بخشی غیز یونیزه می ماند. بخش غیر یونیزه غیرقطبی نیز هست پس می تواند از غشا سلول عبور کند پس داروهای اسیدی ضعیف که در محیط معده به صورت غیر یونیزه و غیرقطبی هستند می توانند از غشا سلول عبور کنند و جذب شوند مانند آسپیرین و ویتامین C. در محیط روده که قلیایی است داروهای قلیایی نیز بیشتر به شکل غیر یونیزه و غیرقطبی است پس جذب بهتری دارد.

* هر چند که دارو های اسید ضعیف در معده جذب دارند اما هنوز هم محل اصلی جذب برای هر دارویی روده ها هستند چون به مدت طولانی در روده می مانند و بخش هایی که هنوز یونیزه نشده اند فرصت دارند به دو بخش یونیزه و غیر یونیزه تبدیل شوند.

* معادله هندرسون هاسلباخ: pk نشان دهنده ph ای است که نصف دارو در آن یونیزه و نصف دیگر غیر یونیزه است. (مثلاً $pk=3$ یعنی در $ph=3$ ۵۰ درصد دارو یونیزه و ۵۰ درصد دیگر غیر یونیزه است.)

* اگر دارو در محیط ph کمتر از pka باشد دارو بیشتر به فرم غیر یونیزه خواهد بود. مانند دارو های اسیدی ضعیف. اگر در محیطی وارد شود که pka کمتر از ph باشد دارو بیشتر به فرم یونیزه خواهد بود و در نتیجه جذب آن کمتر خواهد شد.

* در مورد داروهای بی حسی هرچقدر بیشتر غیر یونیزه باشند می تواند بیشتر وارد عصب شود و بی حسی خوبی ایجاد کند. (قانون کلی است که استثنا ندارد)

* هرچقدر pc بالاتر یعنی حلالیت در چربی بهتر و جذب بهتر

عوامل موثر در جذب

۱- راه تجویز (دربارش کامل صحبت شده): ۱- خوراکی ۲- تزریقی ۳- استنشاقی ۴- موضعی

* جذب در راه های مختلف از نظر مقدار و جذب متفاوت است مثلاً راه خوراکی مقدار جذب کمتر اما مدت زمان جذب بیشتر است.

۲- غلظت دارو

۳- حلالیت در آب: در منبع گفته شده حلالیت شکل دارویی (قرص، شربت، کپسول و...) در آب هرچقدر بیشتر باشد جذب دارو سریع تر است اما نباید شکل دارو را با ساختار دارو متفاوت در نظر بگیریم، ساختار دارو اگر به شکلی باشد که محلول در چربی است سریع تر جذب می شو اما اگر شکل دارو (مثلاً شربت باشد) در آب بهتر حل شود به معنی جذب بهتر دارو است. مثلاً آمپولی که از نوع پودر و مایع است نسبت به آمپول مایع حلالیت کمتری در آب دارد به همین دلیل دیر تر از محلول به رگ می رسد صرف نظر از اینکه دارو از نظر قطبیت به شکل است.



سوال: وقتی می‌خواهیم تزریق عضلانی انجام بدیم دارو به شکل سوسپانسیون

جذب بهتری داره یا محلول؟ محلول بهتره

سوال: تزریق عضلانی در فرد چاق چگونه است؟ چون چربی بیشتر داره دیر تر جذب میشه اون دارو

نکته: در میزان جذب اول محلول بعد سوسپانسیون و بعد قرص معمولی و بعد روکش دار

* بین آمپول های روغنی و محلول، محلول ها بدون درد و سریع جذب می شوند

* مثلاً داروهای استنشاقی جذب در آئول ها فوق العاده است.

نکته: در پماد چون در لایه پوست است پماد هرچه چرب تر بهتر و مولکول دارویی کوچک تر باشد جذب بهتر است.

پس در کل اگر دارو محلول در آب تر باشه زود تر وارد رگ و محلول در چربی باشه زودتر از غشا عبور میکنه.

۴- میزان و شرایط بافت همبند: هرچه بافت همبند (پیری) بیشتر باشه جذب کند تر صورت میگیره

نکته: در بعضی اشکال دارو ما هیالورونیداز داریم همراه تزریق که بافت همبند رو تجزیه و جذب رو سریع تر میکنه

۵- هرچه غلظت بیشتر جذب بیشتر

۶- گردش خون مویرگی: هرچی بیشتر جذب بیشتر. مثلاً در تزریق های عضلانی جاهایی که مویرگ خونی بیشتر دارن جذب

بیشتر است پس عضلاتی برای تزریق انتخاب می شود که حجیم تر، پرکار تر و در نتیجه مویرگ های خونی و گردش خون

بالاتری دارند.

۷- سطح جذب: در روده بالاست و رگ های خونی هم زیاده برای همین جذب بهتر صورت می گیرد، آئول ها و مجاری

تنفسی هم زیاده سطح جذبش.

۸- عوامل فیزیکی: سرما جذب رو کمتر و عروق منقبض، گرما جذب رو بیشتر و عروق منبسط.

مثال: اگر داروی عضلانی یا زیر جلدی زده باشیم بخوایم جذبش رو کمتر کنیم از کیسه یخ استفاده میکنیم به منظور کاهش

التهاب و بست عروق (مانند افرادی که ضرب دیده اند)

مثال: وقتی تزریقی داریم که ناحیه رو دردناک میکنه از یه حوله گرم استفاده میکنیم تا جذب بره بالا و درد حاصل از دارو

کمتر شود

۹- عوامل شیمیایی:

آدرنالین: روی گیرنده آلفا ۱ روی دیواره عروق تاثیر گذاشته و انقباض ایجاد میکنه و فشار خون میره بالا، پس آدرنالین قبض

رگ میده و جذب دارو کاهش پیدا میکنه. مثل تزریق لیدوکائین با آدرنالین یا نوراپی نفرین (با داروهای ضد افسردگی سه

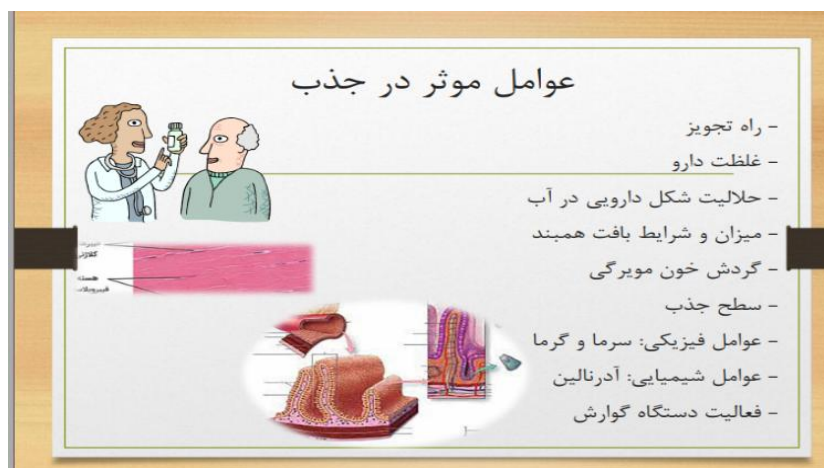
حلقه ای تضاد دارد) که جذب دارو رو کمتر و اثرش رو بیشتر میکنه و همچنین اینکه موضعی هست و باعث میشه تا ما

تزریق مکرر لیدوکائین برای ایجاد بیحسی طولانی مدت نداشته باشیم تا بیمار دچار مسمومیت قلبی نشود و البته اینکه محدودیت هایی هم دارد برای مثال بعضی افراد مشکل قلبی دارند که نباید همراه با بیحسی تزریق کنیم.

۱۰- فعالیت دستگاه گوارش: در اسهال ما فرصت جذب کمتر داریم دستگاه گوارش دارای یکسری میکروفلور هست که با مصرف یکسری از دارو های خوراکی تعداد میکروفلور ها تغییر می کند یا داروی ضد قارچی D امگا ۳ یا ویتامین (مثال: یک داروی محلول در چربی مثل امگا ۳، ویتامین D یا دارو ضد قارچ گریزئوفلووین اگر فرد مشکلات کبدی یا پانکراس داشته باشد در جذب این دارو ها دچار مشکل میشود و اگر دیده باشید میگن این دارو ها رو با غذای چرب مصرف کنید چرا که آنزیم های گوارشی برای جذب اون ها لازم هستند مثلاً فردی سنگ کیسه صفرا داره ممکنه در جذب این دارو های محلول در چربی مشکل ایجاد بشه).

نکته: در صورتی که فعالیت گوارشی بدون مشکل باشد چون میزان آنزیم گوارشی در افراد مختلف فرق دارد، جذب و کینتیک دارو هم در افراد مختلف متفاوت است

نکته: جذب در دستگاه گوارش کامل نیست و ممکن است ۵۰ یا ۶۰ درصد دارو جذب شود (اسید معده و آنزیم های کبدی توانایی تخریب مولکول های دارویی را دارند).



Bioavailability (F)

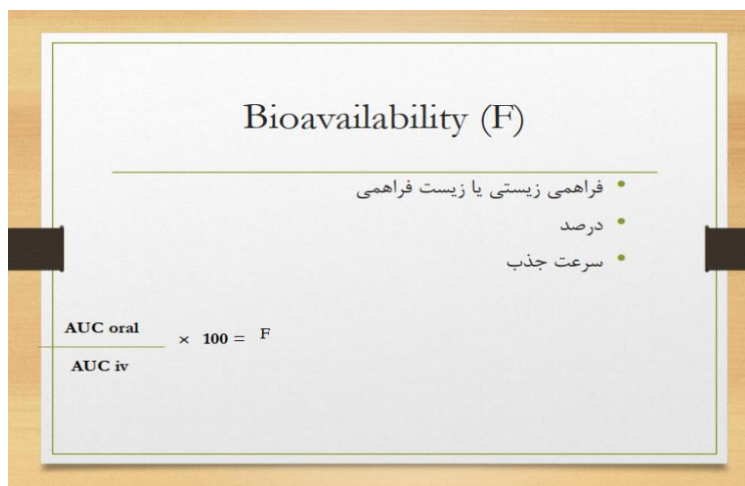
فراهمی زیستی یا زیست فراهمی

تعریف: از مقدار دارویی که تجویز شده، چقدر وارد خون شده (این تعریف استاده)

تعریف سرچ شده: به درصد قابلیت جذب یک ماده خوراکی، دارو یا سم در گردش خون بدن، قابلیت جذب در بدن گفته

میشود. فرهنگستان زبان فارسی برای این مفهوم، فراهمی زیستی یا زیستفراهمی را پیشنهاد کرده است. به بیان دیگر قابلیت جذب، عددی متعارف برابر با درصد یا بخشی از یک دوز دارو میباشد که به صورت فعال به گردش خون سیستمیک میرسد. (اینو سرچ کردم)

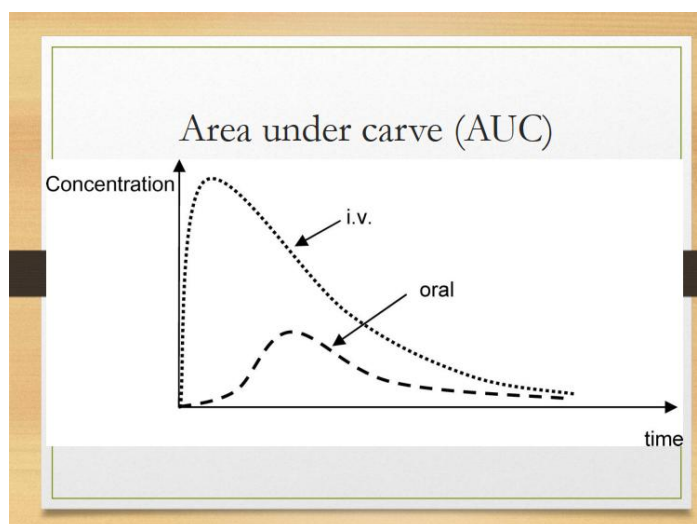
نحوه محاسبه: اول میان دارو رو به صورت وریدی تزریق میکنن و بعد میان خوراکی وارد بدن میکنن سپس در دقایق





مثلا صفر، ۱۵، ۳۰ و ۴۵ از فرد نمونه خون دریافت می کنند و سپس غلظت دارو را در خون فرد آنالیز می کنند و سپس گراف را رسم می کنیم.
نمودار به شکل مقدار جذب در زمان هستش:

در زمان صفر جذب وریدی بالا است و مقدار دارو در خون حداکثر که به مرور زمان کاهش پیدا می کند و در مصرف دارو به صورت خوراکی رفته رفته با سرعت کمتر و حداکثر مقدار کمتر جذب شده است (در مصرف خوراکی آنزیم های معده و صفرا و اسید معده کمتر می کنند این جذب رو چون میزنن دارو رو داغون می کنند)



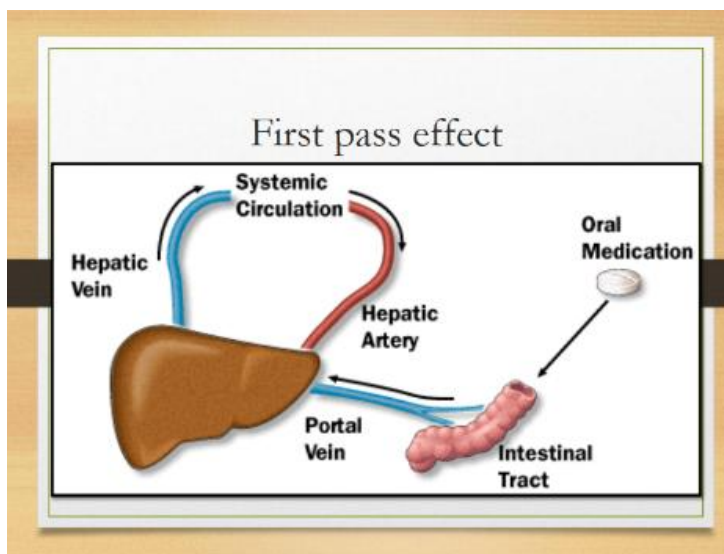
area under curve همون AUC منظور از	هست که یعنی منطقه یا مساحت زیر
سهمی یا همون منحنی	

برای محاسبه فراهمی زیستی ما مساحت زیر سهمی مصرف خوراکی رو تقسیم بر مساحت زیر سهمی وریدی می کنیم و ضرب در ۱۰۰ می کنیم یعنی چه مقدار دارو وارد خون شده که در این سرعت جذب اهمیت نداره بلکه مقدار جذب اهمیت داره (استاد گفت)
اگه یه دارو فراهمی زیستی پایینی داشته باشه خوراکی نباشه بهتره، بعضی دارو ها می بینن زیر زبانی (مثل نیتروگلیسرین) مصرف میشن بخاطر اینکه زیست فراهمی کمی دارن و به قول معروف (نمی صرفه) f کمی دارد.

First pass effect (اثر عبور اول): **مخصوص دارو های خوراکی هست** داستانش چیه؟ وقتی دارو خوراکی مصرف میشه میاد روده و جذب میشه و توسط portal vein میره کبد و کبد تصویهگاه هست و اونجا کبد که دارو رو می بینه نمیتونه تشخیص بده که سمه یا دارو هست اونجا شروع به تخریب این ترکیب میکنه توسط هیپاتوسیت ها (پر از آنزیمه مثل سیتوکروم اکسیداز که مهم ترین آنزیم ها برای تخریب دارو هست میاد رو دارو اعمال نظر می کند مثلا دارو رو دفع میکنه و ممکنه نتونه رو بعضی دارو ها اثر بزاره پس یه قسمتی از اون دارو تصویه و شکسته نمیشه و بعد از فعالیت همون خونی که تصویه شده خارج میشه و وارد hepatic vein کبد می شود و توسط ورید اجوف تحتانی میره وارد دهلیز راست و بطن راست میشه و بعد پخش میشه و میره در کل بدن.



این اثری که کبد روی دارو های خوراکی جذب شده از روده می‌کند و باعث کاهش میزان ورودشون به داخل گردش خون میشه بهش میگن first pass effect.



دارویی که first pass effect بالایی دارد یعنی نباید خوراکی تجویز بشه یکی از دلایل اینکه نیتروگلیسرین به صورت زیرزبانی تجویز میشه ، first pass effect بالایی آن است. پس اگر به صورت دهانی مصرف شود جذب آن کم خواهد شد.

وقتی دارو first pass effect بالایی داشته باشه پس کبد اون رو بیشتر تصویه می‌کند و کمتر وارد خون میشه

حجم انتشار

استاد در حدیه اشاره گفتن اینو

حجم پلاسمای بدن ما = ۳ لیتر

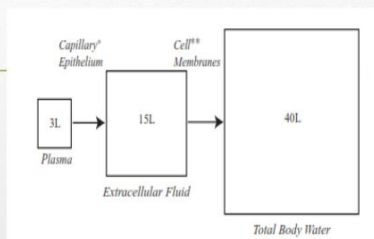
حجم مایه خارج سلولی = ۱۵ لیتر

حجم کل مایعات بدن ۴ = ۰ لیتر

ما یه پارامتری به اسم حجم انتشار داریم که نشون میده دارو در چه حجمی از بدن پخش شده

مثلا اگر حجم انتشار ۳ یا ۴ لیتر در بیاد یعنی دارو هنوز داخل خون است اگه حجم انتشار عددش ۱۵ لیتر دربیاد این نشون میده که دارو از رگ خارج شده و به سطح خارج سلولی رسیده حالا اگر در بیاد ۴۲ ۴۰ لیتر در بیاد نشون میده همه جای بدن پخش شده.

نکته: بعضی دارو ها تمایل دارن برن یک جای خاص، مثلا دارو های اعصاب و روان حجم اصلی اون ها در مغز است چون این دارو ها خیلی محلول در چربی است و این دارو ها بعد از استفاده غلظت بیشترشون در جایی میره که هم خورسانی و هم چربی بالا است. یا داروهای بیهوشی هم به همین صورت هستند بیشتر در مغز تجمع پیدا می کنند.



Apparent volume

$$\text{حجم ظاهری پخش} = \frac{\text{کل مقدار داروی موجود در بدن}}{\text{غلظت پلاسمایی}} = \frac{50}{10} = 5 \text{ Lit}$$

✓ اگر حجم انتشار یک دارو بزرگتر از حجم کل مایعات بدن باشد: دارو در جایی از بدن دچار انباشتگی شده است.

حالا یک نکته جالب این دارو های محلول در چربی بالا که برای فعالیت های مغزی هستند، مصرف که میشن میرن در مغز و اگر مصرف دارو قطع بشه، غلظتش در خون کم و این دارو ها برمیگردن و وارد چربی های احشایی میشوند و وقتی وارد این چربی ها میشوند در این چربی ها گیر کرده و میمانند و حالا چرا اونجا توی اون همه چربی میمونه؟ چون خونرسانی اون قسمت ها کم هست و میره اون داخل میمونه دارو کی آزاد میشه؟ موقعی که رژیم بگیری و ورزش کنیم و چربی آزاد بشه و اون دارو هم توی خون آزاد میشه. حتی تجمع آنها در مغز ممکن است بیشتر از حتی قلب باشد (داخل پرانتز: در آنتیبیوتیک تراپی ها هم مقالات زیادی هست برای مثال پر عفونت ریه ناشی از استافیلوکوک یا استرپتوکوک بر فرض پنی سلین و بتالاکتام ها استفاده میشود. وقتی تجویز میشه در بعضی نقاط بدن بیشتر پیدا میشه مثل ریه) بعضی دارو ها **protein binding** بالایی دارن و وقتی مصرف میشه حجم بعضی دارو های انتشارش همون ۳ لیتر هست که

یعنی در همون خون میمونه

جدولش رو حتما بخونید

Compounds with different V_D for a 70 kg man

Drug	V_D	Comments
<u>Warfarin</u>	8 L	Reflects a high degree of plasma protein binding.
<u>Theophylline, Ethanol</u>	30 L	Represents distribution in total body water.
<u>Chloroquine</u>	15000 L	Shows highly <u>lipophilic</u> molecules which sequester into total <u>body fat</u> .



وقتی حجم انتشار دارو خیلی بالاست مثلاً بالا تر از ۴۰ لیتر این نشون میده که در یک نقطه از بدن متراکم شده که اصولاً داروهای لیپوفیلیک هستند. در خون چیزی نیست اما مقدار تجویز دارو بالا است
*فرمولش هم بلد باشید

منحنی غلظت-زمان: بعد از تجویز غلظت خونی گرفته می شود. وقتی دارو به صورت single dose تجویز شد قله منحنی یک بار دیده می شود.

C_{MAX}: ماکسیمم غلظت پلاسمایی (مقدار جذب)

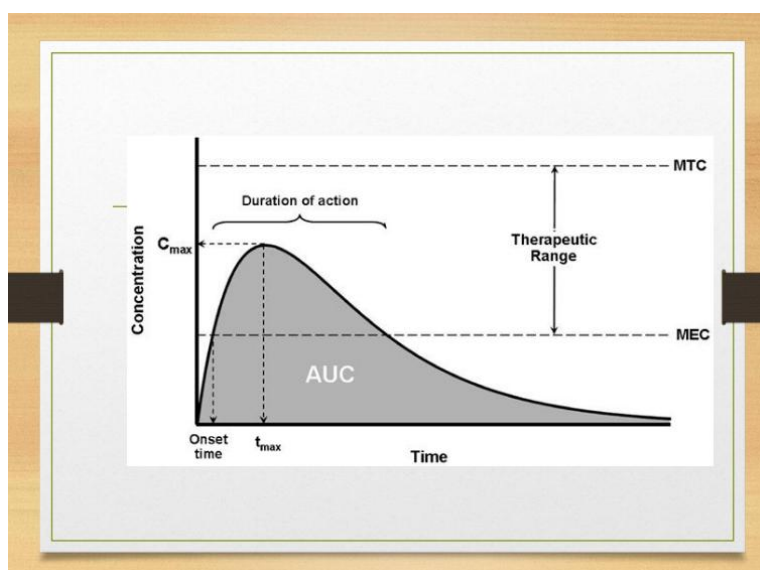
T_{MAX}: مدت زمانی که دارو به C_{MAX} می رسد (مدت زمان جذب)

AUC (Under Curve): مساحت زیر سطح نمودار

MEC (Minimum Effective Concentration): حداقل غلظت موثر

MTC (Minimum Toxic Concentration): حداقل غلظت سمی بودن

Duration of action یا مدت اثر دارو در پنجره درمانی یا TR قرار دارد



*هدف این است که حتماً اثر دارو در پنجره درمانی صورت بگیرد که شرط آن غلظت مناسب و روش تجویز درست است. اگر غلظت دارو کمتر از MEC باشد دارو در خون هست اما اثر درمانی ندارد.

محل اصلی متابولیسم دارو ها کبد است. وقتی دارو مصرف میشه برای اینکه جذب بشه و اثر کنه باید غیر قطبی باشه. حالا کبد میاد یکار میکنه که این دارو به شکل قطبی در بیاد و بتونه دفع بشه. پس این چرخه همون متابولیسم هست.

* به دلیل تفاوت در میزان آنزیم های کبدی در افراد مختلف میزان متابولیسم و اثر دارو ها نیز در افراد مختلف متفاوت است. نکته: بعضی از دارو ها نیاز به متابولیسم ندارن، همونجوری که تجویز میشن همونجور هم دفع میشن



دسته دوم از دارو ها نیاز به متابولیسم دارن یعنی باید برن در کبد تغییر شکل پیدا کرده و دفع بشه یعنی کبد داروها را به شکل قطبی تبدیل می کند تا داروها جذب نشده و از بدن دفع شوند.

حالا متابولیسم شامل دو مرحله است:

مرحله اول: اکسیده شدن ، احیا شدن، هیدرولیز ، آلکیلاسیون ، دهلوژنه شدن (اگر در این مرحله به اندازه کافی قطبی شد و قابل دفع شد که دفع میشه، اگر نه وارد مرحله دوم میشه)

مرحله دوم: کونژوگه شدن: ترکیب با اسید سولفوریک یا گلوکرونیک (متابولیسم بیشتر) این کمپلکس توانایی جذب در غشا را ندارد و از بدن دفع می شود.

Biotransformation=Metabolism

- مرحله اول: اکسیده شدن، احیا شدن، هیدرولیز، آلکیلاسیون، دهلوژنه شدن و...
- مرحله دوم: کونژوگه شدن: ترکیب با اسید سولفوریک و یا گلوکرونیک.

* پس دارو ها از نظر متابولیسم در سه دسته کلی طبقه بندی می شوند: ۱- داروهایی که نیاز به متابولیسم ندارند ۲- داروهایی که فقط نیاز به مرحله اول متابولیسم دارند (اکسیده شدن) ۳- داروهایی که به متابولیسم بیشتری نیاز دارند یعنی مرحله دوم متابولیسم را نیز باید طی کنند

** اگر دارویی متابولیسم نشود و مستقیما دفع شود برای بدن بهتر است زیرا کبد را درگیر نمی کند. مخصوصا اینکه آمار کبد چرب در کشور بسیار بالا است بهتر از داروهایی استفاده کنیم که متابولیسم کمتری دارند اما از نظر جذب طبیعتا این نوع دارو ها قطبی هستند و جذب کمتری دارند. این نوع دارو ها برای بیماران قلبی عروقی مفید است چون این نوع بیماران به دلیل وجود خیز در بدن کبد آنها درگیر و میزان آنزیم های آن بسیار بالا است اگر در این شرایط دارویی برای این افراد تزریق شود که سبب درگیری کبد آنها نیز می شود شرایط برای بیمار بسیار نامطلوب خواهد بود. در این دسته دارو ها (داروهای فاقد متابولیسم) پنی سیلین ها نیز قرار می گیرند زیرا به راحتی حدود ۹۰ درصد آنها از کلیه دفع می شود و زمانی که بدن در حال مبارزه با عفونت است سایر ارگان ها درگیر متابولیسم دارو نخواهند شد. باید توجه داشت اگر شخص دارای



مشکلات کلیوی باشد مثلاً دیالیز می شود بهتر است داروهایی که از مسیر کبد می روند را انتخاب کنیم.

آنزیمهای میکروزومال کبدی :

واکنشهای ****هیدروکسیله شدن**** توسط هیدروکسیلازها مانند NADPH

کمک کننده است؛ سولفونامیدها و باربیتوراتها

واکنشهای ****دهیدروژنه شدن****: الکل اتیلیک توسط اتانول دهیدروژناز

به استالدهید تبدیل خواهد شد

احیاء ******: آنزیمهای ردو تاکس خیلی هستند. مانند: تبدیل هیدرات

کلرال به تری کلرواتانول

الکیله شدن ******: انتقال گروههای الکیل (متیل یا اتیل): آدرنالین، نورآدرنالین و هیستامین

دهالوژنه شدن:، هیوسین، DDT (حشرهکشهای خاص)

هیدرولیز شدن: پروکائین و استرهای مختلف کولین

مرحله دوم متابولیسم ****** کونژوگه شدن ******:

۱- گلوکوروئیداسیون: ترکیب با اسید گلوکورونیک؛ مواد استروئیدی، سولفونامیدها، سالیسیلاتها، ویتامین E

۲ سولفوراسیون: ترکیب با اسید سولفوریک: فنل، سولفونامیدها، سالیسیلاتها

۳- استیلایسیون: سولفونامید، سروتونین

• آنزیم های میکروزومال کبدی

۱- واکنش های **هیدروکسیله شدن** توسط هیدروکسیلازها؛ NADPH کمک کننده است: سولفونامیدها و باربیتورات ها

۲- واکنش های **دهیدروژنه شدن**: الکل اتیلیک توسط اتانول دهیدروژناز به استالدهید تبدیل خواهد شد.

• **احیاء**: آنزیم های ردو کتاز دخیل هستند. مانند: تبدیل هیدرات کلرال به تری کلرواتانول

• **الکیله شدن**: انتقال گروههای الکیل (متیل یا اتیل): آدرنالین، نورآدرنالین و هیستامین

• **دهالوژنه شدن**: حشره کش های خاص (DDT)، هیوسین

• **هیدرولیز شدن**: پروکائین و استرهای مختلف کولین

• مرحله دوم متابولیسم:

• کونژوگه شدن: ۱- گلوکوروئیداسیون: ترکیب با اسید گلوکورونیک: مواد استروئیدی ویتامین E، سولفونامیدها، سالیسیلات ها

۲- سولفوراسیون: ترکیب با اسید سولفوریک: فنل، سولفونامیدها، سالیسیلات ها

• استیلایسیون: سولفونامید، سروتونین



متابولیسم یا Biotransformation (تغییر شکل زیستی):

متابولیسم به این معنی نیست که دارو رو بی اثر کنه بلکه تغییر شکل میده و هدف اون اینه مولکول دارویی طوری تغییر کنه که دفع بشه. در کل متابولیسم دو هدف اصلی دارد: خرد کردن مواد و دارو ها و محلول در آب کردن دارو ها در اصل واکنش های متابولیسم دارو را به شکلی که آسانتر دفع شود، تبدیل مینماید

پیش دارو: بعضی از دارو ها به صورت پیش دارو یا prodrug هستند که این دارو ها غیرفعال می باشند و پس از ورود به بدن فعال می شوند. مثل کورتیزون به کورتیزول/هیدرات کلرال به تری کلرو اتانول (داروی خوابآور که باعث تضعیف سیستم عصبی میشود) این دارو ها وقتی وارد بدن میشوند در کبد متابولیسم شده و به حالت فعال در می آیند.

* حالا اگر بیمار کبدش مشکل داشته باشه ما به اون ها prodrug نمی دهیم زیرا شروع اثر آنها نسبت به داروی معمولی کند تر است به این دلیل که باید ابتدا وارد کبد شوند تا متابولیسم شوند. یعنی غیر فعال هستند تا زمانی که وارد کبد شوند و فعال شوند.

* دارو ها ممکن است چند مسیر مختلف برای اثر داشته باشند اما همیشه یک مسیر اصلی برای آنها وجود دارد.

* در متابولیسم همیشه دو هدف وجود دارد : ۱- مواد دارویی خرد شوند ۲- در آب محلول شوند تا بتوانند از کلیه ها دفع شوند (یعنی شکل دارو قطبی شود)

- دو هدف اصلی متابولیسم: ۱- خرد کردن مواد و داروها
- ۲- محلول در آب کردن داروها

❖ در اصل واکنش های متابولیسم، دارو را به شکلی که آسانتر دفع شود، تبدیل می نماید.

* در متابولیسم لزوماً detoxification یا سمست زدایی و inactivation یا غیرفعال سازی صورت نمی گیرد، بعضی اوقات دارو فعال می شود برای مثال کورتیزون شکل دارویی است که مصرف می شود به کبد وارد و تبدیل به کورتیزول می شود (یعنی اتفاقی جز فعال شدن برای این دارو صورت نگرفت)

مثال سمیت زدایی: بعضی وقتا دارو با متابولیسم سمی میشود پس متابولیسم به این معنی نیست که صرفا دارو سمیت زدایی بشن مثل مالاتیون (حشره کش) برای بدن پستانداران مشکلی ندارد ولی در بدن حشرات متابولیسم انجام میشه و مالاکسون میده که باعث تشنج و انقباض در حشره میشود.

- سمیت زدایی یا برداشتن سمیت Detoxification
- بی اثر کردن دارو Inactivation



مالاتیون: پستانداران
حشرات (مالاکسون)

- کورتون ها: کورتیزون ← کورتیزول
- هیدرات کلرال ← تری کلرو اتانول



*اگر بخواهیم به افرادی که مشکل کبدی دارند دارو تجویز کنیم با توجه به اینکه متابولیسم و دفع فرد به مشکل میخورد و طول اثر دارو افزایش پیدا می کند در آن فرد دوز دارو را کاهش داده و فواصل مصرف را افزایش میدهیم یا دارویی را انتخاب میکنیم که مسیر کبدی نداشته باشد مثلاً در دارو ها آزیترومايسين مسيرش کبد است و کبد را درگیر میکند و در کلیه کمتر دفع میشود و بیشتر به کیسه صفرا میرود حالا اگر فردی التهاب و عفونت کیسه صفرا داشته باشد این دارو را بهش بدیم یا ندیم؟ حتماً بدیم چون بیشترین غلظت اون در کبد هستنش البته با دوزی که آسیبی به کبد نزد.

دفع داروها:

کلیه ها مسئول فیلتر کردن مواد و دفع دارو ها هستند. مواد با استفاده از فشار خون گلومرولی به نفرون ها وارد می شوند. نکته: از نظر جذب دارو در pH مختلف هر آنچه که در فرایند جذب صدق می کرد در دفع نیز به همان صورت به این معنی که دارو های اسیدی که در محیط اسیدی بهتر جذب میشوند و دارو های قلیایی که در محیط قلیایی بهتر جذب می شدند به ترتیب داروی اسیدی در محیط قلیایی و داروی قلیایی در محیط اسیدی بهتر دفع خواهد شد. چون یونیزه هست و قطبی و نمیتواند جذب بشود و در نفرون گیر کرده و دفع میشود.

دفع

- داروهای اسیدی در ادرار قلیایی: یونیزه : دفع
- داروهای قلیایی در ادرار اسیدی: یونیزه: دفع

- اگر فردی با داروی اسیدی مسموم شود، برای درمان ادرار را قلیایی می کنیم و برعکس.
- برای اسیدی کردن ادرار: کلرید آمونیوم، اسیداسکوربیک یا ویتامین C
- برای قلیایی کردن ادرار: بی کربنات سدیم

* حال اگر فردی به دلیل عفونت (به طور مثال عفونت ادراری) دچار تغییر pH در محل عفونت شود در کنار آنتی بیوتیک مورد نظر برای جذب و دفع بهتر دارو، داروی تغییر دهنده pH نیز به آنتی بیوتیک اضافه خواهد شد. یا حتی ممکن است برای درمان برخی مشکلات فقط از داروهای تغییر دهنده pH استفاده می کنیم. چون pH ادرار وابسته به مواد غذایی است که فرد مصرف می کند یعنی اگر ادرار اسیدی باشد یعنی کل بدن فرد در حالت اسیدی قرار دارد به همین دلیل pH ادرار در تجویز دارو ها بسیار حائز اهمیت است.

برای اسیدی کردن ادرار: کلرید آمونیوم، اسید اسکوربیک یا ویتامین
برای قلیایی کردن ادرار: بی کربنات سدیم

نکته دارویی: اسیدی یا قلیایی کننده های ادرار میتوانند جهت به دام انداختن یون یا تسریع دفع داروها یا سموم مورد استفاده



قرار گیرند پی اچ ادرار در دفع مواد نقش دارد وقتی فرد گیاهخوار است ادرارش قلیایی است و فرد گوشت زیاد مصرف میکند ادرارش اسیدی وقتی عفونت داشته باشیم بستگی به نوع آن ادرار میتواند اسیدی یا قلیایی باشد و این موضوع روی یونیزه یا غیر یونیزه شدن دارو میتواند تاثیر بگذارد و در نتیجه میزان دفع یا عدم دفع را تحت تاثیر قرار میدهد

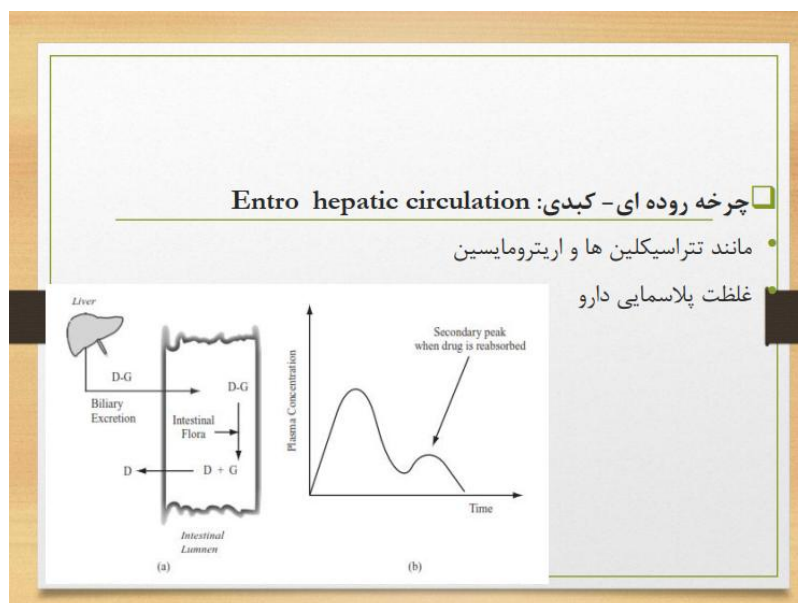
مثال استاد: آزمایش ادرار برای اعتیاد افراد معتاد برای اینکه نتیجه تست اعتیادشون منفی بشود آبلیمو میخورند چون ادرارشون قلیایی است و آب لیمو مواد رو یونیزه کرده و دفع میکند و اسیدی می کند. یک بار برای همیشه بگم مرور شه: مواد اسیدی در محیط قلیایی و برعکس یونیزه شده و قطبی میشود. قطبی شدن باعث دفع اون ماده میشه.

در مسمومیت: کیس داروی اعصاب و روان (قلیای اند) مصرف کرده و اور دوز میکنه و برای افزایش دفع سعی می کنند ph را اسیدی کنند.

• نکته دارویی: اسیدی یا قلیایی کننده های ادرار می توانند جهت به دام انداختن یون یا تسریع دفع داروها یا سموم مورد استفاده قرار گیرند.

Entero hepatic circulation - چرخه روده ای - کبدی:

در بعضی از دارو ها بعد از استفاده در کبد متابولیسم شده و در صفرا با اسید گلوکرونیک ترکیب شده و در روده آمده و باکتری های روده این پیوند رو شکستن و دوباره دارو آزاد شده و دوباره دارو جذب شده (مقدار کمتر) (بیشتر دارو های غیرقطبی) این چرخه باعث میشود که مدت ماندگاری دارو در بدن بیشتر بشه. در نمودار این داروها دو پیک دیده می شود اما پیک دوم با شدت کمتر.





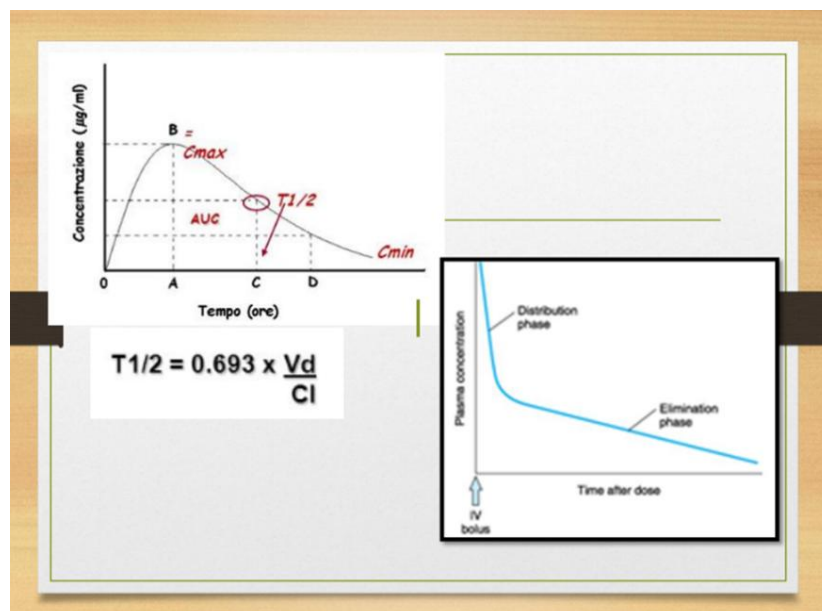
نیمه عمر دارو:

یعنی مدت زمانی که طول میکشد مقدار غلظت دارو در پلاسما نصف شود (بیانگر چگونگی سرعت دفع دارو از بدن است) اهمیت: بر اساس نیمه عمر فواصل تجویز تنظیم میشود مثلاً نیمه عمر یک دارو ۶ ساعت است، یعنی دارو باید هر ۶ ساعت یکبار تجویز و مصرف شود.

جهت اطلاع: از روی نمودار غلظت دارو تا هر عددی است نصف آن را پیدا می کنیم محل برخورد با محور زمان را پیدا می کنیم که نشان دهنده نیمه عمر دارو است.

نکته دارویی:

نیمه عمر یک دارو، بیانگر چگونگی سرعت دفع آن از بدن است.



این بخش خیلی مهمه استاد خیلی تاکید کردن:

اکثر دارو های مورد استفاده مثل انتی بیوتیک داروی های قلبی و.. multiple dose هستند. در این نوع دارو ها به این صورت است که شخص اولین قرص مورد نظر را مصرف می کند وقتی دارو به قله غلظت می رسد پس از آن تا حدود نیمه عمر خود پایین می آید وقتی به نیمه عمر خود رسید زمان مصرف قرص دوم فرا می رسد (به طور کلی در داروهای تک دوز به C_{max} می رسند بعد به نیمه عمر و سپس دفع می شوند اما در مورد دارو هایی که چند دوز هستند نیمه عمر داروی اول نشان دهنده زمان مصرف قرص دوم است) وقتی قرص دوم از نیمه عمر قرص اول مصرف می شود دارای C_{max} بالاتر از قرص اول است زیرا به مقدار از داروی اولیه در بدن شخص وجود داشته وقتی قرص دوم مصرف شده اون مقدار اولیه سبب تشکیل C_{max} بالاتر نسبت به داروی اولیه شده است. و این چرخه تا جایی ادامه پیدا می کند و از یک جایی به بعد C_{max}



بالا تر نمی رود. که به این حالت غلظت حالت پایدار یا **steady state concentration** گفته می شود نکته مهمش اینه که این حالت پایدار ۴ تا ۵ نیمه عمر (استاد در ویس گفتند ۳ تا ۴ اما گفتند ۴ تا ۵ دقیق تر است و ۴ تا ۵ نیمه عمر به بعد را در نظر بگیریم) بعد اتفاق می افتد یعنی من یه دوره درمان دارم و بعد از ۴ امین نیمه عمر که در هر یک از نیمه عمر ها یک تجویز داریم، غلظت حالت پایدار در من اینجا میشه و هدف از دارو درمانی همین است که مقدار دارو به حداکثر مقدار خود یا غلظت حالت پایدار برسد تا بهترین دارو درمانی را داشته باشیم. این نشون میده که فواصل تجویز چه رابطه ای با نیمه عمر و تجویز داره شما حساب کن دارو نیمه عمرش یک ساعته اگر اولین بار این دارو رو مصرف کنه و دفعه بعدی به جای یک ساعت ۳ ساعت بعد این دارو رو مصرف کنه، عملاً انگار از صفر شروع کرده و به اون حداکثر مقدار پایدار نمیرسه این موضوع در دارو های اعصاب و روان خیلی حائز اهمیت است در مورد دارو های قلبی و کنترل قند خون هم همینطور است. اگر این فواصل رعایت نشود انگار هیچ دارو درمانی صورت نگرفته است. بدترین حالت در آنتی بیوتیک تراپی است چون با یک **germ** هوشمند سر و کار داریم که کاملاً از ژنوم هوشمند تشکیل شده است پس اگر در مدت زمان مصرف آنتی بیوتیک تاخیر ایجاد کنیم در واقع به میکروب فرصت دادیم تا کلونی غالب و مقاوم نسب به آنتی بیوتیک را بسازد و سبب می شود درمان کامل انجام نشود. شما اگر گلو درد داری دار مصرف میکنی سر تایم یکم که خوب میشی دیگه دارو نمیخوره و دارو به حالت غلظت پایدار نمیرسه و درمان به بهترین شکل ممکن ایجاد نمیشه و بیماری برگشت پذیر میشه و دوباره داستان از اول با کلونی مقاوم تر شروع میشه. در برخی بیماری ها و عفونت ها برای اینکه زودتر ما به **steady state** برسیم میایم دوز اول رو بیشتر میکنیم (مخصوصاً در افرادی که عفونت شدیدتری دارند). به این دوز اول زیاد **loading dose** می گویند و به جای صبر کردن برای ۴ یا ۵ نیمه عمر (یعنی مصرف ۴ یا ۵ بار از آن دارو) که ممکن است ۲ تا ۳ روز طول بکشد دوز بیشتری در ابتدا مصرف می کند که سبب می شود سریعاً وارد پنجره درمانی شده و ادامه روند درمان را به دوز های معمول طی کند. در واقع **loading dose** یا دوز بارگیری دوزی از دارو است که سبب می شود شخص سریع تر وارد پنجره درمانی شود.

* باید به این نکته توجه داشت که نمی توان هر دارویی را ابتدا با مقدار دوز بالا تجویز کرد و حتماً در ابتدا باید میزان سمیت دارو سنجیده شود. اگر دوز سمیت دارویی ۱۰۰۰۰ یا ۲۰۰۰۰ هزار باشد توانایی تجویز **loading dose** وجود دارد اما اگر دارویی دوز سمیت ۱۰۰۰ داشته باشد طبیعتاً تجویز دوز بارگیری برای آن بی معنی و خطرناک است.

* **loading dose** در واقع همان زمانی است که در ابتدا به جای یک قرص دو قرص برای بیمار تجویز میکنیم و معمولاً دو برابر مقدار اولیه تجویز می شود که بسیار کمک کننده است تا سریع تر به **steady state** برسیم.

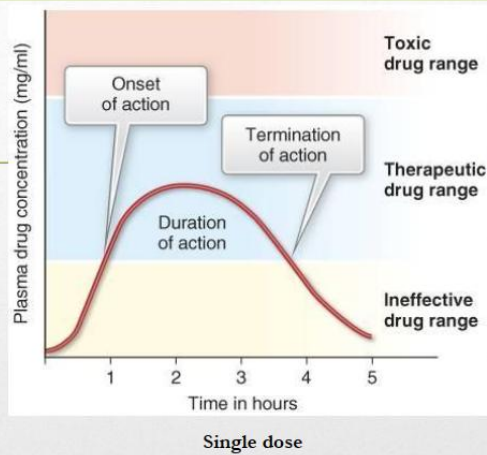
دوز نگه دارنده یا Maintenance dose: دوز های که بعد از **loading dose** تجویز می شود تا غلظت پلاسمایی دارو در پنجره درمانی حفظ شود.

مثال: اگر به بیمار بگوییم ابتدا دو کپسول آموکسی مصرف و سپس هر ۸ ساعت یک آموکسی ۵۰۰ مصرف کند، دو قرص اول **loading dose** و قرص هایی که هر ۸ ساعت مصرف می کند **maintenance dose** نامیده می شود.

همانطور که در نمودار دیده می شود **loading dose** سبب می شود سریع تر وارد پنجره درمانی شویم که این کار بسیار برای آنتی بیوتیک تراپی موثر است (حتی ممکن است **loading dose** به صورت تزریقی باشد و بقیه درمان را با داروی خوراکی انجام دهیم). اما در مورد داروهای اعصاب و روان به هیچ وجه **loading dose** تجویز نمی کنیم زیرا عوارض جانبی زیادی دارد.



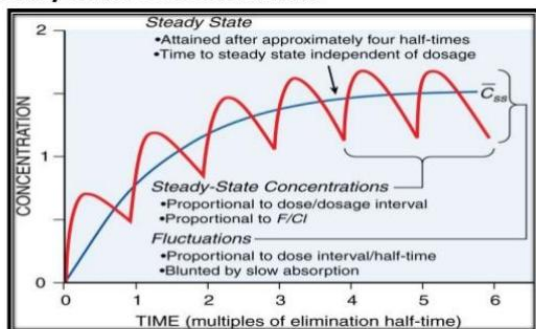
*نمودار غلظت-زمان در داروهای تک دوز



*نمودار غلظت-زمان در داروهای چند دوز

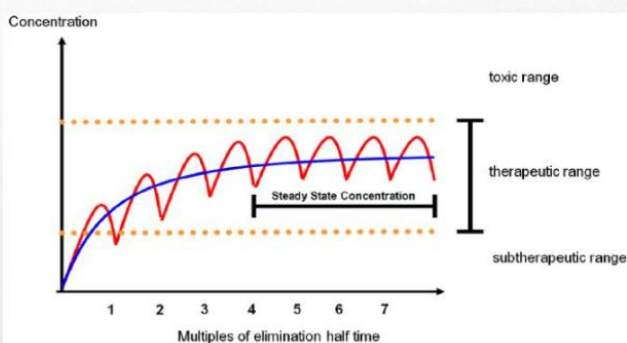
(contd.)

- After a single dose, about 97% of the drug gets eliminated after 4-5 half-lives ($t_{1/2}$) interval.
- **Steady state Concentration:**



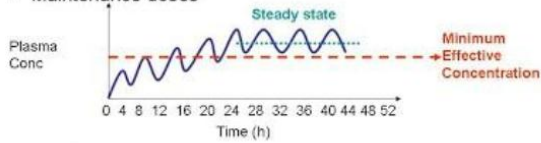
در این نمودار محدوده steady state نشان داده

شده است:

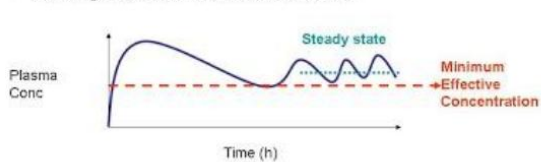




• Maintenance doses



• Loading dose and Maintenance doses



* در نمودار اوا شخص loading dose مصرف و سپس maintenance dose آغاز شده که سبب شده نسبت به نمودار دوم پنجره درمانی سریع تر آغاز شود.

* این نمودار نیز ورود سریع تر به پنجره درمانی در صورت مصرف loading dose را نشان می دهد.

Concentration →

Time →

Effective concentration



***اسلاید های زیر در کلاس تدریس نشده است

Cumulation

- دفع آهسته ، متابولیسم کند
- بروز مسمومیت
- تنظیم مقدار نگهدارنده دارو
- مانند آمینوگلیکوزیدها

Tolerance

- گاهی برای ایجاد اثر فارماکولوژیک یا درمانی مشابه نیاز به مقادیر اضافی دارو
- مانند فنوباریتال (لومینال®): ۲،۵،۱۰
- بدن به دارو عادت کرده یا تحمل یافته!!
- ساده و یا متقاطع
- اکتسابی و یا مادرزادی

Idiosyncrasy

- پاسخ یک موجود زنده نسبت به دز منفرد دارو، اثر غیر منتظره یا سویی ایجاد نماید.



Enzyme induction

- تجویز مکرر
- فعالیت آنزیم های اکسیدکننده مربوط به میکروزوم های کبد
- کاهش اثر داروها