

۶	مقدمه
۷	پیشگفتار
۹	بخش ۱ اصول پایه
۹	فصل ۱ مقدمه
۲۹	فصل ۲ فارماکودینامیک
۴۲	فصل ۳ فارماکوکینتیک
۵۴	فصل ۴ متابولیسم داروها
۶۲	فصل ۵ فارماکوزنومیک
۶۹	بخش ۲ داروهای اتونوم
۶۹	فصل ۶ کلیات فارماکولوژی اتونوم
۸۵	فصل ۷ داروهای فعال کننده گیرنده‌های کولینرژیک و داروهای مهارکننده کولین استراز
۹۷	فصل ۸ داروهای مسدودکننده گیرنده‌های کولینرژیک و بازتولیدکننده‌های کولین استراز
۱۰۷	فصل ۹ مقلدهای سمپاتیک
۱۱۹	فصل ۱۰ مهارکننده‌های گیرنده‌های آدرنرژیک
۱۳۱	بخش ۳ داروهای قلبی - عروقی
۱۳۱	فصل ۱۱ داروهای ضد فشارخون
۱۴۶	فصل ۱۲ داروهای مورد استفاده در درمان آنژین صدری
۱۵۹	فصل ۱۳ داروهایی که در نارسایی قلب به کار می‌روند
۱۷۲	فصل ۱۴ داروهای ضد آریتمی
۱۸۷	فصل ۱۵ دیورتیک‌ها و سایر داروهایی که بر کلیه اثر می‌گذارند
۲۰۱	بخش ۴ داروهای با اثر مهم بر عضله صاف
۲۰۱	فصل ۱۶ هیستامین، سروتونین، و داروهای مورد استفاده در چاقی آلکالوئیدهای ارگوت و داروهای دیگر
۲۰۱	مورد استفاده در میگرن
۲۱۶	فصل ۱۷ پپتیدهای مؤثر بر عروق

۲۲۶	پروستاگلاندین‌ها و سایر ایکوزانوئیدها	فصل ۱۸
۲۲۵	اکسید نیتریک، دهنده‌ها و مهارکننده‌ها	فصل ۱۹
۲۳۰	داروهای مورد استفاده در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی	فصل ۲۰

۲۵۳	داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی	بخش ۵
۲۵۳	مقدمه‌ای بر فارماکولوژی دستگاه عصبی مرکزی	فصل ۲۱
۲۶۳	داروهای آرامبخش - خواب‌آور	فصل ۲۲
۲۷۴	الکل‌ها	فصل ۲۳
۲۸۳	داروهای ضد تشنج	فصل ۲۴
۲۹۴	داروهای بیهوشی عمومی	فصل ۲۵
۳۰۵	بی‌حس‌کننده‌های موضعی	فصل ۲۶
۳۱۲	شل‌کننده‌های عضله اسکلتی	فصل ۲۷
۳۲۲	داروهای مربوط به پارکینسونیسم و سایر اختلالات حرکتی	فصل ۲۸
۳۳۳	داروهای آنتی‌سایکوتیک و بیماری دوقطبی	فصل ۲۹
۳۴۵	داروهای ضد افسردگی	فصل ۳۰
۳۵۷	مسکن‌های ایبوپروفن و آنتاگونیست‌های آن‌ها	فصل ۳۱
۳۶۹	داروهای موزد سوءمصرف	فصل ۳۲

۳۸۱	داروهای مؤثر بر خون، التهاب و تقریب	بخش ۶
۳۸۱	داروهای مؤثر در سیتوپنی‌ها؛ فاکتورهای رشد خونساز	فصل ۳۳
۳۹۳	داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی	فصل ۳۴
۴۰۹	داروهای مورد استفاده در دیس‌لیپیدمی	فصل ۳۵
۴۲۱	داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، استامینوفن، داروهای ضد آرتрит روماتوئید و ضد تقریب	فصل ۳۶

۴۳۵	داروهای مؤثر بر دستگاه غدد درون‌ریز	بخش ۷
۴۳۵	هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز	فصل ۳۷
۴۴۶	هورمون‌های تیروئیدی و داروهای ضد تیروئید	فصل ۳۸
۴۵۴	کورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌ها	فصل ۳۹
۴۶۴	هورمون‌های گونادها و مهارکننده‌های آن‌ها	فصل ۴۰
۴۷۹	هورمون‌های لوزالمعده، داروهای ضد دیابت، و گلوکاگون	فصل ۴۱
۴۹۱	داروهای مؤثر بر حفظ تعادل (هومئوستاز) معدنی استخوان	فصل ۴۲

۵۰۳	داروهای ضد میکروبی	بخش ۸
۵۰۴	آنتی‌بیوتیک‌های بتا‌لاکتام و سایر مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی	فصل ۴۳

۵۱۷	تتراسیکلین ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین ها، و اکسازولیدینون ها	فصل ۴۴
۵۲۸	آمینوگلیکوزیدها	فصل ۴۵
۵۳۵	سولفونامیدها، تری متوپریم، فلووروکینولون ها	فصل ۴۶
۵۴۴	داروهای ضد مایکوباکتری	فصل ۴۷
۵۵۳	داروهای ضد قارچ	فصل ۴۸
۵۶۲	پیشگیری و دارودرمانی ضد ویروسی	فصل ۴۹
۵۸۱	آنتی بیوتیک های متفرقه، گندزداها، ضد عفونی کننده های ادرار و سترون کننده ها	فصل ۵۰
۵۹۰	کاربردهای بالینی آنتی بیوتیک ها	فصل ۵۱
۵۹۸	داروهای ضد تک یاخته	فصل ۵۲
۶۱۰	فارماکولوژی بالینی داروهای ضد کرم	فصل ۵۳
۶۱۹	شیمی درمانی سرطان	فصل ۵۴
۶۳۶	ایمونوفارماکولوژی	فصل ۵۵
بخش ۹ سم شناسی		
۶۵۳	سم شناسی محیطی و شغلی	فصل ۵۶
۶۵۳	فلزات سنگین و شلات کننده ها	فصل ۵۷
۶۶۱	نحوه برخورد با بیمار مسموم	فصل ۵۸
بخش ۱۰ عناوین ویژه		
۶۷۹	داروهای که در بیماری های گوارشی به کار می روند	فصل ۵۹
۶۹۲	داروهای کانابینوئید	فصل ۶۰
۶۹۶	فرآورده های گیاهی و مکمل های غذایی	فصل ۶۱
۷۰۳	تداخلات دارویی مهم و مکمل های آن ها	فصل ۶۲
۷۱۱	راهبردهایی برای آمود امتحان دادن (تست زدن)	ضمیمه ۱
۷۱۵	کلمات کلیدی برای داروهای کلیدی	ضمیمه ۲
۷۳۲	آزمون ۱	ضمیمه ۳
۷۵۵	آزمون ۲	ضمیمه ۴
۷۷۷		نمایه

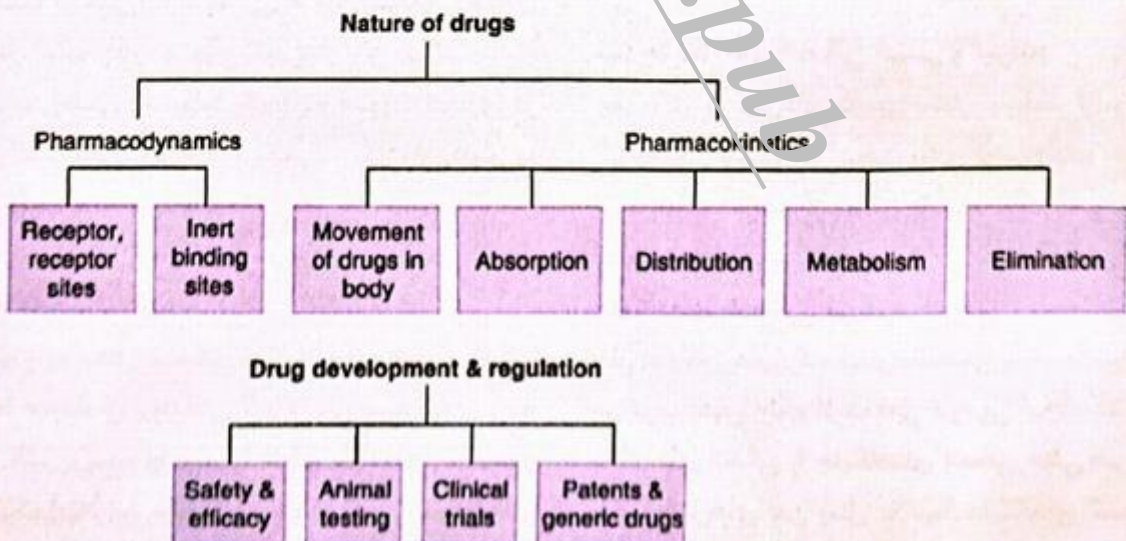
فصل



مقدمه

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. بخش نخست این فصل مقدماتی درباره اصول اساسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک طرح می‌کند که در فصل‌های آتی از آن‌ها استفاده خواهد شد. بخش دوم فصل، تولید داروهای جدید و تنظیم آن‌ها را مرور می‌نماید.

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. فارماکوکینتیک این بر



ماهیت داروها

اصول فارماکودینامیک

الف) گیرنده‌ها

به استثنای مواردی محدود، اثرات داروها به واسطهٔ اثر مولکول‌های لیگاند دارو بر گیرندهٔ دارو در بدن اعمال می‌شود. بسیاری از گیرنده‌ها، مولکول‌های درشت تنظیم‌کننده‌ای هستند که فرآیندهای زیست - شیمیایی (مثل، آنزیم‌های دخیل در سوخت و ساز گلوکز) یا فیزیولوژیک (گیرنده‌های کانال یونی، ناقل‌های برداشت مجدد عصب رسانه، 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. برخی داروها با مهار آنزیم‌های متابولیک مانند مولکول‌های آگونیست عمل می‌کنند؛ مانند مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز چنانچه از شکل ۱-۱ بر می‌آید، یک گیرنده ممکن است چندین جایگاه اتصال داشته باشد. اندازه‌گیری 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، آنزیم‌های پانکراس). این داروها روی گیرنده‌های درونزاد اثر نمی‌کنند، اما روی مولکول‌های سوبسترا اثر می‌گذارند.

ب) جایگاه‌های اتصال خنثی و گیرنده

چون اکثر مولکول‌های دارویی بسیار کوچک‌تر از مولکول‌های گیرنده‌شان هستند (در میحث بعدی توضیح داده خواهد شد)، اغلب مناطق خاصی از مولکول گیرنده نواحی موضعی برای اتصال دارو ایجاد می‌کند. چنین نواحی را جایگاه‌های گیرنده یا جایگاه‌های شناسایی 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 تعدیل غلظت دارو ایفا می‌کنند؛ زیرا، داروی متصل به‌طور مستقیم در ایجاد شیب غلظتی که موجب انتشار

داروهای متداول به یکی از اشکال زیر هستند؛ یون‌های غیرآلی، مولکول‌های آلی غیرپپتیدی، پپتیدهای کوچک و پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها. برخی از این داروها در گیاهان یا حیوانات یافت می‌شوند، سایر آن‌ها صناعی یا نیمه‌صناعی هستند. بسیاری از داروهای یافت شده در طبیعت، آکالوئید هستند که عبارت است از مولکول‌هایی که pH قلیایی محلول (معمولاً به علت گروه‌های آمین در ساختارشان) دارند. بسیاری از مولکول‌های زیستی مهم درونزاد و داروهای درونزاد 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 گیرندهٔ 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، آنتی‌بادی‌ها، سایر پروتئین‌ها) متغیر است. با این حال، وزن مولکولی اکثر داروها بین ۱۰۰ و ۱۰,۰۰۰ دارند. داروهایی که وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰ دارند، به ندرت انتخابی عمل می‌کنند، در حالی که داروهایی که وزن مولکولی بالای ۱۰۰۰ دارند، اغلب جذب و توزیع خوبی در بدن ندارند. بیشتر داروهای پروتئینی (بیولوژیک) به صورت تجاری در محیط‌های کشت سلولی، باکتری و مخمر با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب تولید می‌شوند.

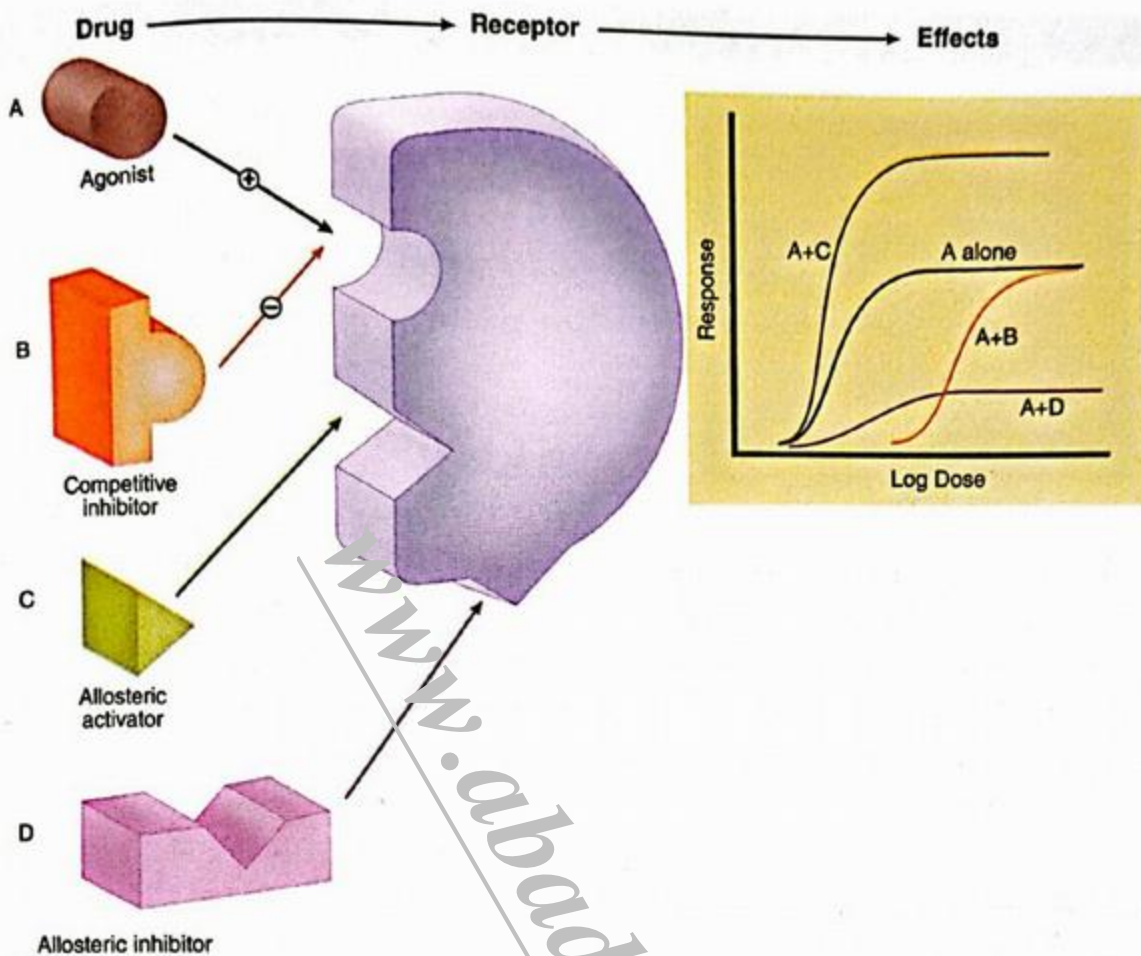
ب) پیوند دارو - گیرنده

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 آب‌گیرن).

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 که در آنجا می‌تواند پردازش یا آزاد شود.
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، پدیدهٔ 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 واژهٔ توزیع زیستی (biodisposition) برای توصیف فرآیندهای متابولیسم و دفع استفاده می‌شود.
ناقل	یک مولکول تخصص‌یافته که معمولاً پروتئین است و دارو، مولکول‌های میزبان (transmitter) یا سایر مولکول‌ها را از غشایی که به آن نفوذپذیر نیست عبور می‌دهد؛ مثل Na^+/K^+ ATPase، ناقل برداشت مجدد سروتونین و غیره.
موتازن	یک اثر بر روی خصوصیات وراثتی سلول یا ارگانیسم - جهش. در DNA، معمولاً در میکروارگانیسم‌ها با پشت تست Ames بررسی می‌شود.
کارسینوژن	یک اثر القاکنندهٔ خصوصیات بدخیمی
تراژوژن	یک اثر بر روی رشد رحمی یک ارگانیسم که منجر به اختار یا عملکرد غیرطبیعی می‌شود؛ به طور کلی اثری نمی‌باشد.
دارونما (placebo)	یک داروی ساختگی غیرفعال که تا حد امکان مشابه فرمولاسیون تحقیقاتی فعال است، اما اثر درمانی ندارد.
مطالعه یک سوکور	یک مطالعه بالینی که در آن محققان - اما نه افراد - می‌دانند که چه کسانی داروی فعال و چه کسانی دارونما گرفته‌اند.
مطالعه دوسوکور	یک مطالعه بالینی که در آن نه بیماران و نه محققان نمی‌دانند که چه کسانی دارونما گرفته‌اند، که توسط فرد سوم حفظ می‌شود.
IND	معافیت داروی جدید تحقیقاتی. درخواست برای تأیید FDA برای انجام مطالعه دارویی در انسان‌ها؛ به داده‌های حیوانی نیاز دارد.
NDA	درخواست داروی جدید، تلاش برای اخذ تأیید FDA برای عرضه به بازار داروی جدید برای کاربرد بالینی معمول؛ نیازمند اطلاعات داده‌های بالینی و شیمیایی (حیوانی) می‌باشد.
فازهای ۱، ۲ و ۳	سه بخش مطالعه بالینی معمولاً قبل از ارائه یک NDA به FDA؛ مطالعات تطبیقی، ترکیب دو یا تعداد بیشتری از فازها، اجازهٔ پردازش سریع‌تر
کنترل مثبت	یک درمان استاندارد شناخته شده، در کنار دارونما استفاده شود، تا برتری (Superiority) یا عدم برتری (Inferiority) داروی جدید در ارتباط با داروهای در دسترس دیگری ارزیابی گردد.
داروهای Orphan	داروهای تولید شده برای بیمارهایی که در آن‌ها تعداد قابل انتظار بیمار، کم است. برخی کشورها مزایای تجاری خاصی را به شرکت‌هایی که برای بیماری‌های ناشایع تولید دارو می‌کنند، می‌بخشند.

1. IND: Investigational New Drug Exemption;

2. NDA: New Drug Application



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.

حرکت داروها در بدن

یک مولکول دارویی (مانند یک آرامبخش بنزودیازپینی) برای رسیدن به گیرندهٔ 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 درون محیط بیولوژیک گفته می‌شود. نفوذ متشکل از فرآیندهای متعددی است که مهم‌ترین آن‌ها به شرح زیر است:

می‌گردد، دخالت نمی‌کند. آلبومین و اروزوموکوئید^۱ (α_1 -گلیکوپروتئین اسید) دو پروتئین مهم پلاسما با ظرفیت بالای اتصال به دارو می‌باشند.

اصول فارماکوکینتیک

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

1- orosomuroid