

یحییٰ نهم

مایکل جی. نیل

داروشناسی پزشکی در یک نگاه

یاسر شریفی

کارشناس ارشد پرستاری اورژانس
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

دکتر محمدمهدی هاشم پور

متخصص داروسازی بالینی، استاد دانشگاه

دکتر دنا فیروزآبادی

متخصص داروسازی بالینی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

ترجمک
Parjoniac

انتشارات ترجمک



فارماکولوژی پزشکی در یک نگاه

داروشناسی

توجه:

کتاب حاضر حاصل ترجمه یاسر شریفی، دکتر محمدمهدی هاشم پور و دکتر دنا فیروزآبادی می باشد. فایل کتاب حاوی اطلاعات DRM (مدیریت حقوق دیجیتال) است. وقتی برای اولین بار فایل را باز می کنید، کد شناسایی کتاب به همراه آدرس IP سیستم شما ذخیره شده و زمانیکه آنلاین شوید، به سرور انتشارات ترجمک انتقال می یابد.

خواهشمند است به حقوق نگارنده و انتشارات ترجمک احترام گذاشته و از توزیع بدون مجوز فایل کتاب اجتناب نمایید. شما با خرید و دانلود این کتاب موافقت نموده اید که اطلاعات فایل DRM به سرور انتشارات ترجمک انتقال یابد و در صورت محرز شدن نقض حقوق صاحب اثر، کلیه خسارات حاصله در طی فرآیند حقوقی و مطابق قانون حمایت حقوق مؤلفان و مصنفان و هنرمندان و ناشران جمهوری اسلامی (مصوب دوازده اسفند ۱۳۶۵ یا بعد از آن) از شما دریافت شود.

از اینکه با عرضه مقرون به صرفه کتاب های الکترونیک و شکوفایی انتشارات ترجمک همپاری می کنید، سپاسگزاریم.



انتشارات ترجمک

مایکل جی. نیل

داروشناسی پزشکی در یک نگاه

ترجمه

یاسر شریفی

کارشناس ارشد پرستاری اورژانس

دکتر محمدمهدی هاشم پور

متخصص داروسازی بالینی، استاد دانشگاه

دکتر دنا فیروزآبادی

متخصص داروسازی بالینی، استادیار دانشگاه



بهار ۱۴۰۳

سرشناسه	: نیل، ام. ج. (Neal, M. J).
عنوان و نام پدیدآور	: داروشناسی پزشکی در یک نگاه/مایکل جی. نیل؛ ترجمه یاسر شریفی، محمدمهدی هاشم‌پور، دنا فیروزآبادی.
مشخصات نشر	: همدان، ترجمک، ۱۴۰۳
مشخصات ظاهری	: ۲۴۸ص. مصور، جدول.
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۷۸۵۵-۶۱-۶؛ ۱۴۸۰۰۰۰ ریال
یادداشت	: عنوان اصلی: Medical Pharmacology at a Glance, 9th ed, c2020.
شناسه افزوده	: شریفی، یاسر، ۱۳۶۴- مترجم
شناسه افزوده	: هاشم‌پور، محمدمهدی، ۱۳۵۸- مترجم
شناسه افزوده	: فیروزآبادی، دنا، ۱۳۶۴- مترجم
رده بندی کنگره	: RM300
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۱
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۵۴۴۲۶۴

شناسنامه کتاب

نام کتاب: داروشناسی پزشکی در یک نگاه

نویسنده: مایکل جی. نیل

گردآوری و ترجمه: یاسر شریفی، دکتر محمدمهدی هاشم‌پور، دکتر دنا فیروزآبادی

ناشر: انتشارات ترجمک

صفحه آرای و طراحی جلد: محمدحسین گیوی

نوبت چاپ: چاپ اول، ۱۴۰۳

قیمت: ۱۴۸۰۰۰ تومان

چاپ: گروه نشر الکترونیک ترجمک

شابک (پرینت): ۹۷۸-۶۲۲-۷۸۵۵-۶۱-۶

شابک (ایبوک): ۹۷۸-۶۲۲-۷۸۵۵-۶۲-۳

تلفن تماس: ۰۹۱۸۱۵۰۶۱۰۰

تارنمای اینترنتی: <https://tarjomac.com>

ISBN : 978-622-7855-61-6



9 786227 855616

ISBN : 978-622-7855-62-3



9 786227 855623

مشخصات نشر

عنوان انگلیسی: Medical Pharmacology at a Glance

عنوان فارسی: فارماکولوژی پزشکی در یک نگاه

نویسنده: مایکل جی. نیل (Michael J. Neal)

مترجم: یاسر شریفی، دکتر محمدمهدی هاشم پور، دکتر دنا فیروزآبادی

نوبت چاپ: چاپ نهم (9th Edition)، ژانویه ۲۰۲۰

تاریخ نشر	شابک ایبوک	شابک چاپی	
ژانویه ۲۰۲۰	۹۷۸-۱-۱۱۹-۵۴۸۰۹-۶	۹۷۸-۱-۱۱۹-۵۴۸۰۱-۰	انگلیسی
فروردین ۱۴۰۳	۹۷۸-۶۲۲-۷۸۵۵-۶۲-۳	۹۷۸-۶۲۲-۷۸۵۵-۶۱-۶	فارسی

کلیه حقوق این اثر برای انتشارات ترجمک محفوظ است. این اثر شامل کلیه قوانین حمایت حقوق مؤلفان و مصنفان و هنرمندان و ناشران جمهوری اسلامی می باشد (مصوب دوازده اسفند ۱۳۶۵ یا بعد از آن)، و بهره برداری بدون مجوز از آن به هر شکلی ممنوع است.

انتشارات ترجمک: سال ۱۴۰۳

همدان، صندوق پستی ۱۱۷-۶۵۹۱۵ tarjomac@gmail.com

نکته مهم

پزشکی علمی در حال تغییر و توسعه مداوم است. تحقیقات و تجربه بالینی بطور مداوم دانش ما را، بویژه دانش ما در مورد درمان مناسب و دارو درمانی، را گسترش می دهد. به همین دلیل هر جای این کتاب از دوزاژ یا روش درمانی خاصی صحبت شده باشد، به مخاطبان اطمینان خاطر می دهیم که تمام تلاش خود را به عمل آورده‌ایم تا اطلاعات ارائه شده منطبق با دانش روز در زمان تهیه کتاب باشد.

با این وجود، این شامل، به معنای یا بیانگر هیچ گونه ضمانت یا مسئولیتی از سوی ناشر یا مترجمان در رابطه با دستورالعمل‌های ذکر شده در کتاب نمی‌شود. مسئولیت هر گونه استفاده از مطالب این کتاب به عهده مخاطبان است، زیرا مترجمان یا ناشر به هیچ وجه در این کتاب رویه یا درمان خاصی را توصیه نمی‌کند. در صورت نیاز به استفاده بالینی و عملی از مطالب این کتاب بر روی خود یا بیماران خود، بهتر است با پزشک معالج خود مشورت کنید.

این کتاب، از جمله تمام بخش‌های آن، دارای حق چاپ قانونی است. هرگونه استفاده، بهره‌برداری یا تجاری‌سازی خارج از محدودیت‌های تعیین شده توسط قانون حق چاپ و بدون رضایت ناشر غیرقانونی و قابل پیگرد است.

پیشگفتار

کتاب پرفروش بین‌المللی «داروسازی پزشکی در یک نگاه» یک همراه ایده‌آل برای همه دانشجویان پزشکی و پیراپزشکی است که یک نمای کلی از فارماکولوژی ارائه می‌دهد و اصول اولیه تاثیر، تداخل، جذب و دفع دارو را تشریح می‌کند. فصل‌های واضح و قابل دسترس که پیرامون بیماری‌ها و اختلالات رایج سازمان‌دهی شده‌اند، یادگیری بالینی کارآمد را تسهیل می‌کنند و شامل اشاره به دسته‌های دارویی و عوارض جانبی، پاتوفیزیولوژی بیماری، دستورالعمل‌های تجویز و موارد دیگر می‌باشد.

چاپ نهم کتاب که امروزه در دسترس است، بطور کامل به روز شده تا دستورالعمل‌ها و اطلاعات دارویی فعلی را منعکس کند. این ادیشن دارای تصاویر جدید و اصلاح شده، ابزارهای آموزشی اضافی و محتوای آنلاین پیشرفته است. این راهنمای ارزشمند به طور گسترده‌ای به عنوان بهترین مقدمه برای فارماکولوژی پزشکی و ابزار تجدید نظر عالی برای آزمون‌های USMLE و فارماکولوژی شناخته می‌شود و دارای ویژگی‌های زیر است:

- پوشش طیف گسترده‌ای از داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری‌هایی مانند فشار خون بالا، کم‌خونی ها، سرطان و اختلالات عاطفی
- شرح مکانیسم‌های دارویی و اصول تاثیر داروها
- بحث در مورد موضوعات عملی از جمله سوء استفاده از دارو، اندیکاسیون و عوارض جانبی داروها
- دارای یک وب سایت همراه با مطالب آنلاین، فلش کارت و لیستی از داروهای اصلی

مخاطبان

مجموعه‌های پیشرو بازار با عنوان «در یک نگاه» در بین دانشجویان مراقبت‌های بهداشتی و پزشکان تازه‌کار به دلیل رویکرد مختصر، ساده و تصاویر عالی آن محبوب می‌باشد.

هر فصل به اندازه یک جلسه مطالعه در یک یا دو صفحه با نمودارهای واضح و با پیگیری آسان که توسط متن توضیحی مختصر پشتیبانی می‌شود، پوشش داده شده است.

کتاب‌های این مجموعه طیف وسیعی از موضوعات را پوشش می‌دهند، به عنوان متون مقدماتی برای آموزش، یادگیری و بازنگری ایده‌آل بوده و در محیط‌های آکادمیک و فراتر از آن مفید هستند.

همه مطالب توسط دانشجویان برای دانشجویان بازنگری شده است. کتاب های آموزش پزشکی ویلی – بلکول دقیقاً برای مخاطبان مورد نظر آنها طراحی شده است. همه کتاب های ما با همکاری دانشجویان تهیه شده است. این بدان معناست که کتاب های ما همیشه با در نظر گرفتن شمای دانشجو منتشر می شود.

افیلیشن نویسنده

مایکل جی. نیل (Michael J. Neal) رئیس سابق بخش فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و دندانپزشکی متحد بیمارستان گای و سنت توماس و استاد بازنشسته فارماکولوژی، کالج کینگ لندن، بریتانیا.

افیلیشن مترجمان

آقای یاسر شریفی: کارشناس ارشد پرستاری اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی تهران
آقای دکتر محمدمهدی هاشم پور: دکتری حرفه ای داروسازی بالینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز
خانم دکتر دنا فیروزآبادی: دکتری حرفه ای داروسازی بالینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز

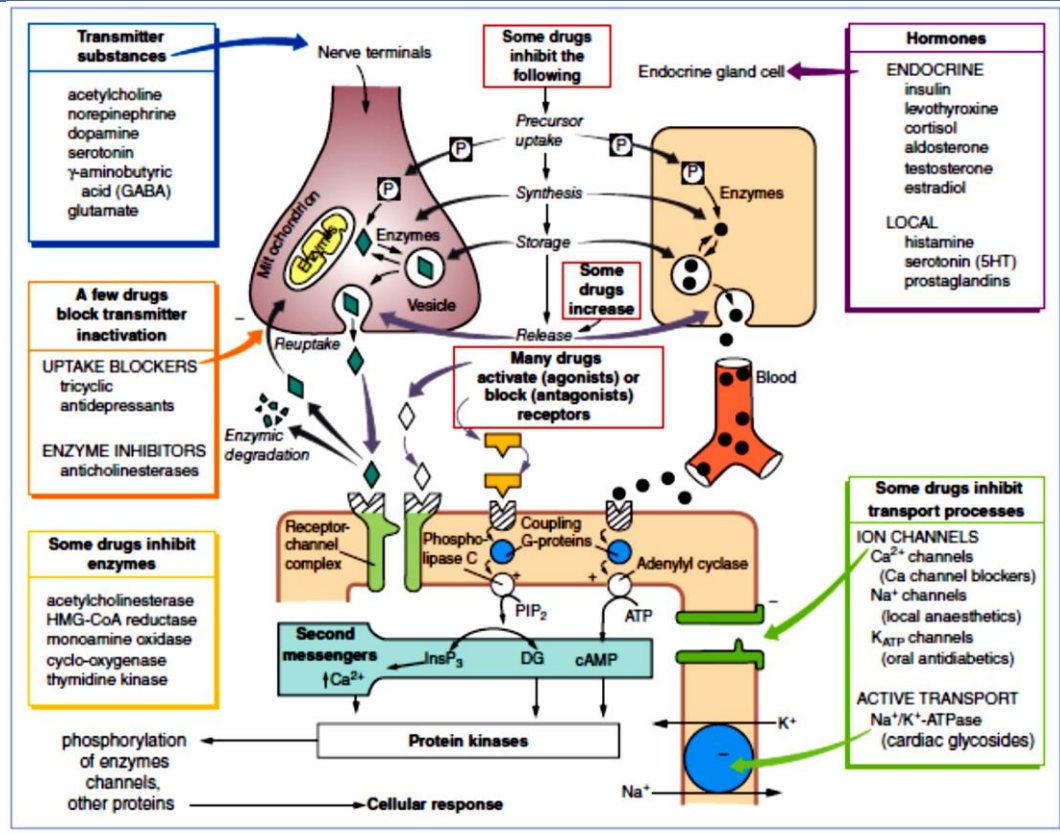
فهرست مندرجات کتاب

عنوان	صفحه
فصل ۱ - مقدمه: اصول عملکرد دارو	۱
فصل ۲ - تعامل دارو-گیرنده	۵
فصل ۳ - جذب، توزیع و دفع ادرار	۱۰
فصل ۴- متابولیسم داروها	۱۴
فصل ۵- بی حس کننده های موضعی	۱۹
فصل ۶- داروهای موثر بر اتصالات عصبی عضلانی	۲۴
فصل ۷- سیستم اعصاب خودکار	۲۸
فصل ۸- داروهای اتونومیک موثر بر سیناپس های کولینرژیک	۳۲
فصل ۹- داروهای موثر بر سیستم سمپاتیک	۳۶
فصل ۱۰- داروشناسی چشم	۴۰
فصل ۱۱- آسم، تب یونجه و آنافیلاکسی	۴۵
فصل ۱۲- داروهای موثر بر مجاری گوارشی ۱: زخم معده	۵۰
فصل ۱۳- داروهای موثر بر مجاری گوارشی ۲: حرکت و ترشحات	۵۴
فصل ۱۴- داروهای موثر بر کلیه: دیورتیک ها	۵۹
فصل ۱۵- داروهای مورد استفاده در هیپرتانسیون	۶۳
فصل ۱۶- داروهای مورد استفاده در آنژین	۶۸

فصل ۱۷- داروهای ضد آریتمی	۷۳
فصل ۱۸- داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی	۷۸
فصل ۱۹- داروهای موثر بر انعقاد خون	۸۳
فصل ۲۰- داروهای پایین آورنده چربی	۸۸
فصل ۲۱- داروهای مورد استفاده در کم خونی	۹۳
فصل ۲۲- مواد ناقل مرکزی	۹۸
فصل ۲۳- بیهوش کننده های عمومی	۱۰۳
فصل ۲۴- داروهای ضد اضطراب و خواب آور	۱۰۸
فصل ۲۵- داروهای ضد صرع	۱۱۳
فصل ۲۶- داروهای مورد استفاده در بیماری پارکینسون	۱۱۸
فصل ۲۷- داروهای ضدسایکوز (نورولپتیک ها)	۱۲۳
فصل ۲۸- داروهای مورد استفاده در اختلالات عاطفی: ضد افسردگی ها	۱۲۸
فصل ۲۹- مسکن های مخدر	۱۳۳
فصل ۳۰- داروهای مورد استفاده در استفراغ و سرگیجه (ضد تهوع)	۱۳۷
فصل ۳۱- سوء مصرف و وابستگی به داروها	۱۴۲
فصل ۳۲- داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)	۱۴۷
فصل ۳۳- کورتیکواستروئیدها	۱۵۲
فصل ۳۴- هورمون ها و داروهای جنسی	۱۵۷
فصل ۳۵- داروهای تیروئید و ضد تیروئید	۱۶۱
فصل ۳۶- داروهای ضد دیابت	۱۶۵
فصل ۳۷- داروهای ضدباکتری مهار کننده سنتز اسیدنوکلئیک	۱۷۰

فصل ۳۸- داروهای ضدباکتری مهار کننده سنتز دیواره سلولی	۱۷۵
فصل ۳۹- داروهای ضدباکتری مهار کننده سنتز پروتئین	۱۷۹
فصل ۴۰- داروهای ضدقارچ	۱۸۳
فصل ۴۱- داروهای ضدویروس	۱۸۷
فصل ۴۲- داروهای موثر بر انگل ها - ۱ : هلمینت ها (کرم ها)	۱۹۲
فصل ۴۳- داروهای موثر بر انگل ها - ۲ : پروتوزوا	۱۹۶
فصل ۴۴- داروهای مورد استفاده در سرطان	۲۰۰
فصل ۴۵- داروهای سرکوب ایمنی و ضد روماتیسم	۲۰۵
فصل ۴۶- مسمومیت	۲۱۰
فصل ۴۷- عوارض جانبی داروها	۲۱۵
مطالعات موردی و سئوالات	۲۲۰
پاسخ به سئوالات مطالعات موردی	۲۲۵

مقدمه: اصول عملکرد دارو



علم مطالعه واکنش مواد شیمیایی (داروها) در بدن انسان را داروشناسی پزشکی می گویند. این واکنش ها به دو دسته تقسیم می شوند:

فارماکودینامیک: اثرات دارو بر بدن انسان

فارماکو کینتیک: اثراتی که بدن در طول زمان بر روی دارو می گذارد (شامل: جذب، توزیع، متابولیسم و دفع).

روش های رایج تاثیر داروها بر بدن در تصویر فوق نمایش داده شده است. تعداد کمی از داروها (مانند: زغال فعال و مدره های اسموتیک) از طریق خصوصیات فیزیکی شیمیایی عمل می کنند که **عملکرد غیر اختصاصی دارو** نامیده می شوند. بعضی داروها به عنوان بستر کاذب یا مهارکننده هایی برای **سیستم های انتقالی** مشخص (پایین سمت راست) و یا **آنزیم ها** (پایین سمت چپ) عمل می کنند. با این حال، بیشتر داروها اثراتشان را بر روی مولکول های پروتئینی خاصی که معمولاً در غشای سلول قرار دارند اعمال می کنند. این پروتئین ها، **گیرنده** (📌) نامیده می شوند و بطور معمول به مواد شیمیایی آندوژن (درون زاد) بدن پاسخ می دهند. این مواد شیمیایی، یا **مواد ناقل سیناپسی** (بالا سمت چپ، ⬠) و یا

هورمون ها (بالا سمت راست، ●) هستند. برای مثال، استیل کولین یکی از ناقل های سیناپسی است که از انتهای اعصاب حرکتی آزاد می شود و گیرنده های عضلات اسکلتی را فعال می کند، یک سری از حوادث پیاپی را شروع می کند که منجر به انقباض عضلات می شود. مواد شیمیایی (مانند استیل کولین) و یا داروهایی که گیرنده ها را فعال کرده و پاسخ را ایجاد می کنند **آگونیست** (◇) نامیده می شوند. برخی داروها که **آنتاگونیست** (▽) نامیده می شوند به گیرنده ها متصل می شوند اما نمی توانند آنها را فعال کنند. آنتاگونیست شانس اتصال ماده ناقل به گیرنده را کاهش می دهد و بنابراین می تواند فعالیت آنها را کاهش و یا مسدود کند. فعال شدن گیرنده ها بوسیله آگونیست یا هورمون با یک پاسخ فیزیولوژیک یا بیوشیمیایی همراه خواهد بود که بوسیله مکانیسم انتقالی (تصویر پایین) رخ می دهد و اغلب (و نه همیشه) توسط مولکول هایی به نام **پیام رسان های ثانویه** (□) صورت می گیرد.

تداخل بین یک دارو و اتصال به محل یک گیرنده به مکمل بودن (سازگاری) دو مولکول بستگی دارد. هرچه سازگاری عمیق تر و تعداد پیوندها (معمولاً غیر کووالان) بیشتر باشد، نیروی جاذبه بین آنها قوی تر و اتصال دارو به گیرنده بیشتر خواهد بود.

توانایی دارو در اتصال با یک نوع خاصی از گیرنده **اختصاصی** نامیده می شود. هیچ دارویی تماماً اختصاصی نیست اما بسیاری از داروها واکنش نسبتاً **انتخابی** بر روی یک نوع خاص از گیرنده دارند. داروها برای ایجاد یک اثر درمانی تجویز می شوند اما اغلب اثرات ناخواسته جانبی نیز ایجاد می کنند (فصل ۴۶) که دامنه ای از عوارض جزئی (مانند احساس تهوع) تا کشنده (مانند کم خونی آپلاستیک) می باشند.

گیرنده ها

مولکولهای پروتئینی هستند که بطور معمول توسط ناقل ها یا هورمون ها فعال می شوند. درحال حاضر بسیاری از گیرنده ها کلون شده اند و توالی اسید آمینه های آنها شناسایی شده است. چهار دسته اصلی گیرنده ها عبارتند از:

۱- کانالهای یونی وابسته به (لیگاند) آگونیست، از زیر واحدهای پروتئینی ساخته شده اند که منافذ مرکزی ایجاد می کنند (مانند گیرنده های نیکوتینی فصل ۶؛ گیرنده های گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)، فصل ۲۴).

۲- گیرنده های جفت شده با جی پروتئین (پائین را ببینید) که به شکل خانواده ای از گیرنده هایی با هفت مارپیچ غشایی ساخته شده اند. اینها به هم پیوسته شده اند (معمولاً) تا پاسخهای فیزیولوژیکی بوسیله پیام رسان های ثانویه ایجاد کنند.

۳- گیرنده های هسته ای که برای هورمونهای استروئیدی (فصل ۳۴) و هورمونهای تیروئیدی (فصل ۳۵) درون هسته سلول وجود دارند و رونویسی و نهایتاً سنتز پروتئین را تنظیم می کنند.

۴- گیرنده های مرتبط با کیناز که سطحی هستند و (معمولاً) دارای فعالیت ذاتی تیروزین کیناز می باشند. آنها شامل گیرنده هایی برای انسولین، سیتوکین ها و هورمونهای رشد (فصل ۳۶) هستند.

مواد ناقل موادی شیمیایی آزاد شده از پایانه های عصبی هستند که در فضای سیناپس منتشر شده و به گیرنده ها متصل می شوند. این اتصال باعث تغییر شکل گیرنده و فعال سازی آن می شود. بدنبال آن رخدادهای پس سیناپسی رخ می دهد، برای مثال انقباض عضلانی یا ترشح غدد.

در ادامه آزاد شدن، انتقال دهنده با تجزیه توسط آنزیم‌ها (مانند استیل کولین) و یا بازجذب (مانند نوراپی نفرین، گابا) غیرفعال می‌شود (سمت چپ تصویر). بسیاری از داروها از طریق کاهش و یا افزایش مواد ناقل در سیناپس‌ها اثر می‌کنند.

هورمون‌ها مواد شیمیایی آزاد شده به جریان خون هستند. آنها اثرات فیزیولوژیکی شان در بافت‌هایی ایجاد می‌کنند که دارای گیرنده‌های اختصاصی هورمون باشند. داروها می‌توانند از طریق تداخل با سیستم غدد درون ریز باعث مهار (مانند داروهای ضد تیروئید، فصل ۳۵) و یا افزایش (مانند داروهای خوراکی ضد دیابت، فصل ۳۶) آزادسازی هورمون شوند. داروهای دیگری نیز با گیرنده‌های هورمون‌ها تداخل دارند که می‌توانند فعال (مانند داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، فصل ۳۳) و یا متوقف (مانند آنتاگونیست‌های استروژن، فصل ۲۴) شوند. هورمون‌های موضعی (اتوکوئیدها) مانند هیستامین، سروتونین (5HT)، کینین و پروستاگلاندین در شرایط پاتولوژیک آزاد می‌شوند. اثرات هیستامین را می‌توان بعضی اوقات با داروهای آنتی هیستامین (فصل ۱۱) مسدود کرد. داروهایی که سنتز پروستاگلاندین را مسدود می‌کنند (مانند آسپرین) به طور گسترده‌ای بعنوان عوامل ضد التهاب به کار برده می‌شوند (فصل ۳۲).

سیستم‌های انتقال

غشای لیپیدی سلول سدی در برابر انتقال مولکول‌های آبدوست به درون یا خارج سلول ایجاد می‌کند.

کنال‌های یونی منافذ انتخابی درون غشا هستند که اجازه انتقال یون‌ها به سمت پائین در جهت شیب الکتروشیمیایی آنها می‌دهد. وضعیت باز یا بسته بودن این کانال‌ها توسط پتانسیل غشا (کانال وابسته به ولتاژ) و یا مواد ناقل (کانال‌های وابسته به لیگاند) کنترل می‌شود. برخی کانال‌ها (مانند کانال‌های کلسیمی در قلب) توسط هر دو مکانیسم ولتاژ و انتقال دهنده کنترل می‌شوند. کانال‌های وابسته به ولتاژ برای سدیم، پتاسیم و کلسیم ساختار پایه‌ای مشابه دارد (فصل ۵)، زیرشاخه‌های متفاوت برای هر کانال وجود دارد. مثال‌های مهمی از داروهایی که بر کانال‌های وابسته به ولتاژ اثر می‌گذارند، شامل مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیمی (فصل ۱۶)، که کانال‌های نوع L را در عضلات صاف عروق و قلب مسدود می‌کند و بی‌حس‌کننده‌های موضعی (فصل ۵) که کانال‌های سدیمی را در اعصاب مسدود می‌کند می‌باشد. برخی از داروهای ضد تشنج (فصل ۲۵) و برخی داروهای ضد آریتمی (فصل ۱۷) نیز کانال‌های سدیمی را مسدود می‌کنند. هیچ داروی مفید از نظر بالینی از ابتدا روی کانال‌های وابسته به ولتاژ پتاسیمی تاثیر نمی‌گذارد، اما داروهای خوراکی ضد دیابت بر نوع متفاوتی از کانال پتاسیم که به وسیله آدنوزین تری فسفات (ATP) داخل سلولی تنظیم می‌شود، اثر می‌کند (فصل ۳۶).

فرایند انتقال فعال برای انتقال مواد در خلاف جهت شیب غلظت به کار می‌روند. برای این عمل، از مولکول‌های حامل ویژه‌ای در غشا استفاده می‌شود و نیازمند انرژی متابولیک می‌باشد. دو نمونه در پایین اشاره شده است:

- ۱- پمپ سدیم: با مکانیسمی که از انرژی ATP و آنزیم‌هایی مانند آدنوزین تری فسفاتاز (ATPase) استفاده می‌کند، یون سدیم را از درون سلول خارج می‌کند. این حامل با انتقال یون پتاسیم به داخل سلول در ارتباط است. گلیکوزیدهای قلبی (فصل ۱۸) از راه مهار سدیم/پتاسیم ATP‌آز عمل می‌کنند. انتقال سدیم و/یا کلر فرایندی در کلیه‌ها هستند که توسط بعضی از داروهای مدر مهار می‌شوند (فصل ۱۴).

۲- انتقال نوراپی نفرین: ضدافسردگی های سه حلقه ای (فصل ۲۸) با مهار بازجذب نوراپی نفرین درپایانه های اعصاب مرکزی، باعث طولانی شدن اثر آن می شوند.

آنزیم ها

اینها پروتئین های کاتالیزوری هستند که سرعت واکنش های شیمیایی بدن را افزایش می دهند. داروهایی که با مهار آنزیم ها اثر می کنند شامل: آنتی کولین استرازاها، که باعث افزایش اثر استیل کولین می شوند (فصل ۶ و ۸)، مهار کننده های کربنیک آنهیدراز که مدر هستند (مانند افزایش جریان ادرار، فصل ۱۴)، مهار کننده های مونوآمین اکسیداز که دارویی ضدافسردگی هستند (فصل ۲۸) و مهارکننده های سیکلوآکسیژناز (مانند آسپرین، فصل ۳۲).

پیام رسان های ثانویه

مواد شیمیایی هستند که غلظت درون سلولی شان در پاسخ به فعال شدن گیرنده ها توسط آگونیست ها، افزایش یا در موارد نادری کاهش پیدا می کند و سلسله فرایندی بوقوع می پیوندد که نهایتاً منجر به پاسخ سلولی می گردد. پیام رسان های ثانویه که بیشترین مطالعه در مورد آنها صورت گرفته است شامل: یون های کلسیم، آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP)، اینوزیتول -۴،۱،۵-تری فسفات (InsP3) و دی آسیل گلیسرول (DAG).

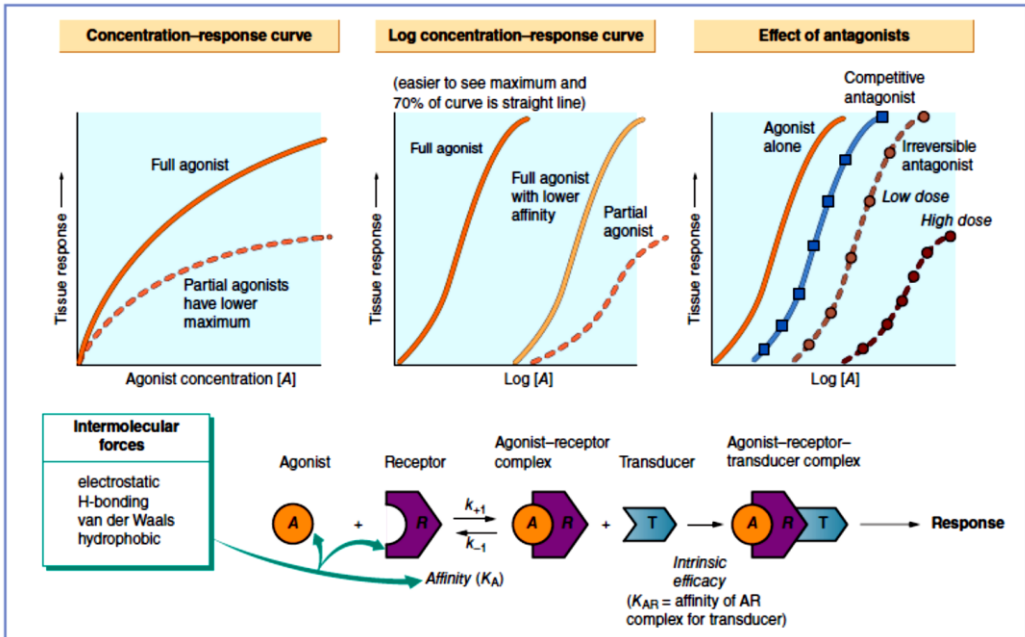
cAMP یک فرمی از ATP است که توسط آنزیم آدنیلیل سیکلاز، هرگاه مثلاً، بتآدرنورسپتورها تحریک می شوند، تولید می شود. cAMP یک آنزیم (پروتئین کیناز A) را فعال می کند که پروتئین دیگری (یک آنزیم یا کلنال یونی) را فسفریله می کند و منجر به یک اثر فیزیولوژیک می گردد.

InsP3 و DG فرم هایی از فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بی فسفات غشایی هستند که توسط فسفولیپاز C فعال می شوند. هر دو پیام رسان ها، همانند cAMP، می توانند کینازها را فعال کنند اما InsP3 این اثر را غیر مستقیم و از طریق جایجایی ذخایر کلسیمی درون سلول انجام می دهد. بعضی از اثرات موسکارینی استیل کولین و اثرات آلفا ۱ آدرنژیک این مکانیسم ها را دارند (فصل ۷).

پروتئین های - جی

گیرنده های جفت شده با پروتئین جی، پاسخ هایشان را از طریق خانواده ای از پروتئین های (پروتئین جی) متصل شده به تری فسفات گوانوزین (GTP) ایجاد می کنند. مجموعه گیرنده - آگونیست یک تغییر در ساختار پروتئین - جی اعمال می کند و باعث اتصال زیرواحد آلفای آن به GTP می شود. مجموعه آلفا-GTP از پروتئین جی، تجزیه می شود و آنزیم یا کانال غشایی را فعال (یا مهار) می کند. بدلیل اینکه آلفا-GTP، فعالیت GTPase ذاتی دارد پیام منتقل شده به کانال و یا آنزیم، پایان می یابد و با هیرولیز کردن GTP به دی فسفات گوانوزین (GDP) توسط خودشان فعالیت شان متوقف می شود. آلفا-GDP پس از آن، مجدداً به زیرواحدهای $\beta\gamma$ پروتئین - جی متصل می شود.

تعامل دارو-گیرنده



پاسخ پایه بافت های بدن در مواجهه با آگونیست ها محدود است (برای نمونه؛ انقباض عضله، ترشح غده) و رابطه کمی بین این پاسخ های فیزیولوژیک و غلظت آگونیست را می توان با استفاده از **آزمایشات زیستی**¹ اندازه گیری کرد. بخش اول از تعامل دارو – گیرنده مثل **باند شدن دارو با گیرنده** را می توان به طور جداگانه و با استفاده از بررسی پیوند مطالعه کرد.


آزمایشات نشان داده اند که برای بسیاری از بافت ها و آگونیست ها، زمانی که منحنی پاسخ برحسب غلظت دارو ترسیم می شود، منحنی تولید می شود که اغلب هیپربولیک یا شبه هذلولی است (**منحنی غلظت-پاسخ**، چپ بالا). در عمل، اغلب ساده تر است که منحنی پاسخ برحسب لگاریتم غلظت آگونیست ترسیم شود (**منحنی لگاریتم غلظت-پاسخ**، بالا وسط). فرض کنید که واکنش بین داروی (A) و گیرنده (R) (عکس پایین) از قانون تاثیر تجمعی تبعیت می کند، پس غلظت کمپلکس دارو-گیرنده (AR) به صورت زیر محاسبه می شود:




$$[AR] = \frac{[R_0][A]}{K_D + [A]}$$

که در آن R_0 = کل غلظت گیرنده ها، A = غلظت آگونیست، K_D = ثابت تجزیه و AR = غلظت گیرنده های اشغال شده است.

¹ Bioassays

۶ فارماکولوژی پزشکی در یک نگاه

از آنجایی که این معادله ای برای هذلولی است، شکل منحنی دوز-پاسخ در صورتی تشریح می شود که مستقیماً نسبتی از [AR] باشد. متأسفانه این نظریه ساده نمی تواند یافته های آزمایشی دیگر را تشریح کند - بعضی از آگونیست ها که **آگونیست نسبی**^۱ نامیده می شوند نمی توانند همان پاسخ بیشینه ای را برانگیزند که یک آگونیست کامل ایجاد می کند حتی اگر همان میل ترکیبی با گیرنده را داشته باشند (چپ بالا و وسط، ). بنابراین علاوه بر میل ترکیب با گیرنده، یک آگونیست دارای یک خصیصه شیمیایی دیگر است که **کارایی درونی** نامیده می شود، که توانایی آن در ایجاد پاسخ در زمان باند شدن با گیرنده است (عکس پایین).

یک **آنتاگونیست رقابتی** دارای کارایی درونی نیست و توسط اشغال سهمی از گیرنده ها، بطور اثربخشی غلظت گیرنده را کم می کند. این موجب انحراف موازی منحنی لگاریتم غلظت - پاسخ به سمت راست می شود (راست بالا، ). اما پاسخ بیشینه کم نمی شود. برعکس، **آنتاگونیست های غیرقابل برگشت** پاسخ بیشینه را کاهش می دهند (راست بالا، ). هرچند در غلظت های پایین، انحراف موازی منحنی لگاریتم غلظت - پاسخ ممکن است بدون کاهش بیشینه پاسخ رخ دهد (راست بالا، ). از آنجایی که یک آنتاگونیست غیرقابل برگشت در عمل گیرنده ها را از سیستم خارج می کند، روشن است که لازم نیست همه گیرنده ها اشغال شود تا پاسخ بیشینه برانگیخته شود (برای نمونه، یک **گیرنده ذخیره** وجود دارد).

باند شدن داروها به گیرنده ها

نیروهای داخل ملکولی

ملکول های دارو در محیط گیرنده ها ابتدا توسط نیروهای الکترواستاتیک وسیع دامنه جذب می شوند. سپس اگر ملکول دارای شکل مناسب برای فیت شدن دقیق به موضع پیوند گیرنده باشد، پیوندهای هیدروژنی و نیروهای وان در والاس بطور مختصر دارو را به گیرنده باند می کنند. آنتاگونیست های غیرقابل برگشت با پیوندهای کووالانسی قوی به گیرنده باند می شوند.

میل ترکیبی

میل ترکیبی اندازه تمایل دارو برای باند شدن با گیرنده خود است. این توسط موازنه ثابت تجزیه (K_D) مشخص می شود که نسبت نرخ ثابت ها به واکنش معکوس (K_{-1}) و پیشرو (K_{+1}) بین دارو و گیرنده است. متقابل بودن K_D را ثابت میل ترکیبی (K_A) می نامند و (در غیاب گیرنده ذخیره، ادامه را بخوانید) غلظت دارویی است که ۵۰٪ از پاسخ بیشینه را ایجاد می کند.

آنتاگونیست ها

بیشتر آنتاگونیست ها داروهایی هستند که با گیرنده باند می شوند اما آنها را فعال نمی کنند. آنتاگونیست ها ممکن است رقابتی یا غیرقابل برگشت باشند. سایر انواع آنتاگونیست ها کمتر رایج است.

¹ Partial agonists

آنتاگونیست های رقابتی بطور قابل برگشتی با گیرنده ها باند می شوند و پاسخ بافتی را می توان توسط افزایش دوز آگونیست به حالت نرمال برگرداند، زیرا اینکار موجب افزایش احتمال تصادم آگونیست - گیرنده با هزینه تصادم های آنتاگونیست-گیرنده می شود. توانایی دوزهای بالای آگونیست در فائق آمدن بر اثرات آنتاگونیست حاصل انحراف موازی منحنی دوز-پاسخ به راست است و یک نقطه نشان برای آنتاگونیسم رقابتی می باشد.

آنتاگونیست های غیر قابل برگشت دارای تاثیری هستند که توسط افزایش غلظت آگونیست قابل برگشت نیست. تنها مثال مهم آن فنوکسی بنزامین است که بصورت کووالانت با آدرنوسپتورهای آلفا باند می شود. بلوک غیر قابل شکستن حاصله در درمان فتوکروموسیتوم، توموری که مقادیر زیادی اپی نفرین (آدرنالین) ترشح می کند، ارزشمند است.

سایر انواع آنتاگونیسم

آنتاگونیست های غیر رقابتی با موضع گیرنده باند نمی شوند بلکه در مسیر پایین رو اثر کرده و از پاسخ به آگونیست جلوگیری می کنند، برای نمونه؛ بلوک کننده های کانال کلسیم (فصل ۱۵).

آنتاگونیست های شیمیایی به سادگی با داروی فعال باند شده و آن را غیر فعال می کنند، مثل پروتامین که اثر ضد انعقاد هپارین را از بین می برد (فصل ۱۹).

آنتاگونیست های فیزیولوژیک دو دارو با اثرات متضاد هستند که اثر همدیگر را لغو می کند، برای نمونه پروستاگلندین و ترومبوکسان A2 در تجامد پلاکتی (فصل ۱۹).

ذخیره گیرنده

در بعضی از بافت ها (برای نمونه، عضله صاف) آنتاگونیست های غیر قابل برگشت در ابتدا منحنی لگاریتم دوز-پاسخ را به سمت راست منحرف می کنند بدون اینکه پاسخ بیشینه را کاهش دهند، نشانگر آن است که می توان پاسخ بیشینه را بدون اینکه آگونیست ها گیرنده ها را اشغال کنند، بدست آورد. گیرنده های اضافی را گاهی اوقات گیرنده یدک می نامند اما این یک اصطلاح گمراه کننده است زیرا دارای اهمیت کارکردی هستند. آنها هم حساسیت و هم سرعت سیستم را افزایش می دهند زیرا غلظت کمپلکس دارو-گیرنده (و از اینرو پاسخ) بستگی به حاصل غلظت آگونیست و غلظت کلی گیرنده دارد.

آگونیست های نسبی

اینها آگونیست هایی هستند که نمی توانند همان پاسخ بیشینه ای را برانگیزند که آگونیست های کامل ایجاد می کنند. دلیل این مسئله ناشناخته است. یکی از پیشنهادات این است که آگونیسم به میل ترکیبی دارو-گیرنده برای ملکول ترانسدیوسر (عکس پایین) دارد. بنابراین آگونیست کامل کمپلکسی با میل ترکیبی بالا برای ترانسدیوسر ایجاد می کند (برای نمونه، کوپلینگ پروتئین های G، فصل ۱)، در حالی که کمپلکس آگونیست نسبی - گیرنده دارای میل ترکیبی پایینی به ترانسدیوسر هستند و نمی توانند پاسخ کامل را برانگیزند.

۸ فارماکولوژی پزشکی در یک نگاه

وقتی به تنهایی بر گیرنده ها عمل می کنند، آگونیست های نسبی پاسخ فیزیولوژیک را تحریک می کنند اما می توانند اثرات آگونیست کامل را آنتاگونیست کنند. این بخاطر مقداری از گیرنده هایی است که قبلا توسط آگونیست های کامل اشغال شده بود حالا توسط آگونیست نسبی اشغال شده است که تاثیر کوچکتری دارد (برای نمونه؛ بعضی از آنتاگونیست های بتا-آدرنوسپتور، فصل ۱۵ و ۱۶).

کارایی درونزاد

کارایی درونی توانایی یک آگونیست برای تغییر چیدمان گیرنده به شیوه ای است که بتواند پاسخ را در سیستم برانگیزد. این به عنوان میل ترکیبی کمپلکس آگونیست - گیرنده به ترانسدوسر تعریف می شود.

آگونیست های نسبی و گیرنده ذخیره: دارویی که آگونیست نسبی در یک بافت بدون گیرنده ذخیره است ممکن است یک آگونیست کامل در بافتی باشد که حائز گیرنده های ذخیره زیادی است، زیرا میل ترکیبی ضعیف آن می تواند افسست فعال کردن شمار بیشتری از گیرنده هایی باشد که برای آگونیست کامل لازم است.

سنجش زیستی

سنجش زیستی دربرگیرنده استفاده از بافت بیولوژیک برای ربط دادن غلظت دارو به یک پاسخ فیزیولوژیک است. معمولا بافت های جداسازی شده استفاده می شود زیرا کنترل غلظت دارو در بافت آسان تر بوده و پاسخ های بازتابی حذف می شوند. هرچند آزمایش زیستی گاهی اوقات شامل یک حیوان کامل است و اصول مشابه کارآزمایی بالینی استفاده می شود.

سنجش زیستی را می توان برای برآوردهای زیر استفاده کرد:

- غلظت دارو (بطور زیادی توسط روش های شیمیایی جایگزین شده است)
- ثابت های باند شدن آن، یا
- تاثیر و قدرت دارو نسبت به داروی دیگر

اندازه گیری توانایی یا قدرت نسبی یک سری از آگونیست ها بر بافت های مختلف یکی از استفاده های وسیع این روش برای دسته بندی گیرنده های مثل آدرنوسپتورها بوده است (فصل ۷).

آزمایش باندینگ

آزمایش باندینگ ساده و خیلی تطبیق پذیر است. قطعات غشای بافت های هموژنیزه شده با داروی نشان دار شده با رادیوایزوتوپ (معمولا ^3H) انکوبه شده و سپس توسط فیلتراسیون بازیافت می شود. پس از تصحیح از نظر باندینگ غیراختصاصی، ترکیب ^3H دارو باند شده به گیرنده ها تعیین شده و مقدار B_{max} و K_A (تعداد مواضع باندینگ) برآورد می شود. آزمایش باندینگ بطور وسیعی برای مطالعه گیرنده های دارو استفاده می شود اما عیب آن این است که پاسخ کارکردی اندازه گیری نمی شود و اغلب داروی نشان دار شده با یک کلاس منفرد از گیرنده باند نمی شود.

تعیین موضع گیرنده ها

توزیع گیرنده ها مثل توزیع آنها در بخشی از مغز را می توان با استفاده از اتورادیوگرافی مطالعه کرد. در انسان داروهای ساطع کننده پوزیترون را می توان برای تصویربرداری استفاده کرد (اسکن توموگرافی تابش پوزیترون [PET]) که محل و تراکم گیرنده ها را نشان می دهد برای نمونه گیرنده های دوپامین در مغز (فصل ۲۷).

تاکی فیلاکسی، حساسیت زدایی، تحمل و مقاومت دارویی

وقتی که دارو به صورت مکرر داده می شود، تاثیر آن اغلب با گذر زمان کاهش می یابد. اگر کاهش اثرات دارو سریع (در چند دقیقه) رخ دهد به آن **تاکی فیلاکسی**^۱ یا حساسیت زدایی می گویند. **تحمل** به کاهش کند پاسخ (روزها یا هفته ها) اطلاق می شود. **مقاومت دارویی** اصطلاحی است که برای از دست رفتن تاثیر یک ماده شیمی درمانی مثل داروهای ضد مالاریا (فصل ۴۳) بکار گرفته می شود. تحمل ممکن است دربرگیرنده افزایش متابولیسم دارو باشد، برای نمونه اتانول، باربیتورات ها (فصل ۳) یا مکانیسم های هومئوستاتیک را درگیر کند (معمولا شناخته شده نیست) که بتدریج تاثیر دارو را کاهش می دهد، مثل تحمل به مورفین (فصل ۲۹). تغییرات گیرنده ها ممکن است علت حساسیت زدایی باشد، برای نمونه سوکسامتونیوم (فصل ۶). کاهش تعداد گیرنده ها (تنظیم سرپایین) می تواند به تحمل منجر شود مثل انسولین (فصل ۳۶).

¹ Tachyphylaxis