

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# اصول اولیه فارماکولوژی

*Present by*

میثم رادمان مهر

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی دزفول

دانشکده پرستاری و مامایی

# اصول اولیه

❖ فارماکوکینتیک:

✓ به کلیه اتفاقاتی گفته می شود که بدن بر روی

دارو انجام می دهد؛

✓ از زمان ورود دارو به بدن تا زمان خروج آن از بدن

# اصول اولیه

❖ فارماکودینامیک

✓ کلیه اثرات دارو بر بدن

# مقدمه

## چرا لازم است فارماکوکینتیک را مطالعه کنیم؟

✓ برای شناخت ابزارهای لازم جهت رساندن دارو به محل اثر (نحوه مصرف دارو)

✓ برای ایجاد غلظت مناسب از دارو در محل اثر ( تعیین دوز دارو)

✓ تعیین فواصل مصرف دارو (*dosage regimen*)

# اجزای فارماکوکینتیک

# اجزای فارماکوکینتیک

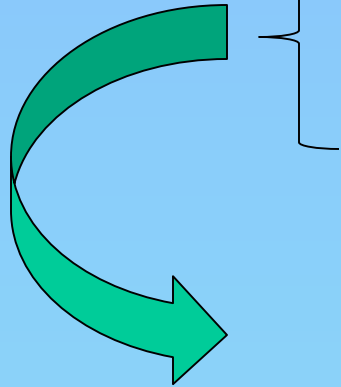
۱. جذب (*absorption*)

۲. توزیع (*distribution*)

۳. متابولیسم (*biotransformation*)

۴. دفع (*excretion*)

حذف (*elimination*)



# 1. Absorption

□ مراحل‌ی که دارو بعد از مصرف وارد گردش خون سیستمیک می‌شود

❖ اکثر دارو ها توسط مکانیسم انتشار (Diffusion)

□ سایر مکانیسم های جذب شامل:

✓ انتقال فعال ( با مصرف انرژی )

✓ و پینوسیتوز

# فاکتورهای موثر در جذب

الف) میزان حلالیت دارو در چربی

(Lipid Solubility)

# فاکتورهای موثر در جذب

(ب)  $pH$  محیط:

□ بسیاری از داروها اسید یا باز ضعیف می باشند.

□ نسبت فرم یونیزه و غیر یونیزه آن ها بستگی

□ به  $pH$  محیط

✓ فرم غیر یونیزه دارو می تواند از غشا عبور کند

✓ و جذب

# فاکتورهای موثر در جذب

پ) وزن مولکولی دارو

ت) سطح جذب (Absorption Area)

■ مساحت معده در انسان حدوداً ۲ متر مربع

■ مساحت روده حدوداً ۲۰۰ متر مربع می باشد.

بنابراین **روده** محل اصلی جذب داروها

# فاکتورهای موثر در جذب

## ث) تحرک (Motility) دستگاه GI

- کنتراندیکه مصرف خوراکی دارو در حالت های
- تهوع و استفراغ و اسهال

## ج) Blood Flow و شیب غلظتی دارو

- هر چه جریان خون محل جذب بیشتر باشد
- شیب غلظتی دارو نیز بیشتر شود
- دارو بیشتر و سریع تر جذب می شود

# *(Routes of Drug Administration)*

❖ به طور کلی هدف از مصرف دارو

❖ رسیدن به اثر موضعی یا سیستمیک

❖ برای اهداف موضعی از راه های تجویز موضعی

❖ برای اهداف سیستمیک از راه های تجویز سیستمیک

# *(Routes of drug administration)*

❖ در مورد اول هدف ایجاد اثرات موضعی

❖ به دنبال جذب دارو به گردش خون نیستیم

❖ در مورد دوم، هدف، ورود دارو به گردش خون

# راه های تجویز موضعی

✓ از طریق پوست: آنتی سبتیک ها، کرم های نرم کننده و ...

✓ از طریق غشاهای مخاطی: مخاط دهانی (دهان شویه ها)،

مخاط بینی (قطره ضد احتقان)، مخاط چشم (پماد و قطره

چشمی)، مخاط تنفسی (اسپری های ضد آسم)، مخاط

واژینال (کرم های واژینال)

# نکته

□ شیف (suppository) کاربرد از طریق رکتال

■ ولی اثرات سیستمیک

■ چون دارو وارد گردش خون می شود

# *(Routes of drug administration)*

## *:Systemic routes❖*

*Enteral✓*

*Parenteral✓*

# *(Routes of drug administration)*

## *:Systemic routes*❖

## *:Enteric routes*✓

*Oral*✓

*Sublingual*✓

*buccal*✓

*Rectal*✓

# ❖ *Oral advantages*

❖ راحتی و سادگی استفاده

❖ عدم نیاز به مهارت خاص

❖ هزینه کمتر

# ❖ *Oral disadvantages*

- شروع اثر کند
- جذب متغیر (به علت *motility* دستگاه *GI* ، تداخل با غذا یا سایر داروها)
- عبور اول کبدی (*First pass effect*)
- احساس شدن مزه و طعم بد دارو
- تحریک دستگاه گوارش و ایجاد تهوع و استفراغ
- احتمال آسیب‌رشدن دارو
- تخریب آنزیمی

## ❖NOTE

❖ در تهوع و استفراغ و یا افراد بیهوش می باشند، راه  
رکتال جایگزین خوب

❖ راه رکتال و زیر زبانی و بوکال، عبور اول کبدی ندارند.

# □ Parenteral

- ✓ Intradermal
- ✓ Subcutaneous
- ✓ Intramuscular, IM
- ✓ Intravenous, IV
- ✓ Intra arterial
- ✓ Intraspinal

اصول اولیه فارماکولوژی - رادمان مهر

# □ Parenteral advantages

➤ سرعت اثر بیشتر

➤ نیاز به دوز کمتر

➤ عدم وجود عبور اول کبدی

# ❑ *Parenteral disadvantages*

➤ نیاز به استریلیتی

➤ نیاز به مهارت برای تزریق

➤ درد و احتمال ایجاد عفونت

# □NOTE

**IV سریع ترین راه مصرف دارو**

**بدلیل حذف کلی مراحل جذب**

**IV خطرناک ترین راه تجویز**

**چرا؟؟**

اصول اولیه فارماکولوژی - رادمان مهر

## *2. Distribution*

# *Distribution*

❖ دارو بعد از جذب

❖ توزیع در مایعات بدن

# Distribution

## ❖ سه محفظه مجزا مایعات بدن

۱. مایعات درون عروق (پلاسما) (vascular fluid)

به حجم حدودا ۳ لیتر

۲. مایعات میان بافتی (interstitial fluid)

به حجم حدودا ۴ لیتر

۳. مایعات داخل سلولی (intracellular fluid)

به حجم حدودا ۲۹ لیتر

اصول اولیه فارماکولوژی - رادمان مهر

# *Apparent volume of distribution (Vd)*

❖ حجم توزیع ظاهری

✓ معیار مشخص کننده چگونگی توزیع دارو در بدن

✓ محاسبه از رابطه زیر :

$$Vd = \frac{Dose}{Concentration}$$

# فاکتورهای موثر بر $V_d$

✓ *Protein binding* دارو  
✓ *Tissue solubility* دارو

- ❖ حجم توزیع داروهای مختلف متفاوت
- ❖ در مورد بعضی از داروها،  $V_d$  عددی غیر واقعی
- ❖ و معادل فیزیکی واقعی ندارد.

❖ در این گونه موارد:

❖ عدم توزیع دارو با غلظت یکسان

# علل توزیع غیر یکسان دارو

- ✓ سد خونی-جفتی (*blood-placenta barrier*)
- ✓ سد خونی-مغزی (*blood-brain barrier, BBB*)
- ✓ بافت چربی
- ✓ بافت ماهیچه ای

# **3. *biotransformation***

# هدف از متابولیسم

❖ ساخت مواد با محلولیت بیشتری در آب

❖ جهت دفع راحت تر از بدن

❖ معمولا داروها بعد از متابولیزه شدن

❖ از دست دادن خاصیت فارماکولوژیکی خود

اما...

### 3. *biotransformation*

❖ اما بعضی از دارو ها در اثر متابولیسم ، فعال می شوند؛

❖ به این دارو ها **پیش دارو** (*prodrug*) گفته می شود

❖ مثل داروی ضد صرع پریمیدون

❖ که در بدن تبدیل به فنوباریتال می شود.

# 3. *biotransformation*

❖ کبد مهمترین مکان متابولیسم در بدن

❖ واکنش های متابولیسمی دارای دو فاز :

۱. فاز **I** : اثر واکنش های اکسیداسیون، احیا، هیدرولیز و

۲. فاز **II** : کانژوگه (مزدوج) دارو با ترکیباتی نظیر

سولفات، گلوکورونات و ....

# 3. *biotransformation*

۱. فاز I:

- با واکنش های اکسیداسیون، احیا، هیدرولیز و ...
- داروها به شکل پولارتر در می آید.

بوسیله سیستم آنزیمی سیتوکروم P450

# 3. *biotransformation*

۲. فاز II:

□ کانژوگه دارو با ترکیباتی نظیر سولفات، گلوکورونات و ....

□ افزایش حلالیت آن در آب و تسهیل دفع آن

# 3. *biotransformation*

❖ دو پدیده مهم در مبحث متابولیسم:

✓ القای آنزیمی (*enzyme induction*):

✓ مهار آنزیمی (*enzyme inhibition*):

# القای آنزیمی (enzyme induction)

✓ بعضی داروها نظیر فنوباربیتال  
✓ افزایش بیان ژن سیتوکروم  $p450$

✓ در نتیجه افزایش متابولیسم خود  
✓ و سایر داروهایی که همزمان مصرف می شوند

### 3. *biotransformation*

✓ مهار آنزیمی (*enzyme inhibition*):

✓ بعضی دارو ها نظیر سایمیتیدین

✓ مهار آنزیم های متابولیزه کننده

✓ مانع از متابولیزه شدن خود

✓ و سایر داروهای همراه

# فاکتور های موثر بر متابولیسم

## تفاوت های ژنتیکی

- متابولیسم داروی ضد سل ایزونیازید از طریق استیلاسیون
- بعضی افراد سریع دارو را استیله (*fast acetylator*)
- و بعضی به آهستگی دارو را استیله (*slow acetylator*)

# فاکتور های موثر بر متابولیسم

✓ سن

- متابولیسم در افراد کهن سال و نوزادان به خوبی صورت نمی گیرد.
- بنابراین نسب به سایر افراد نیاز به دوز کم تری از دارو دارند

# فاکتور های موثر بر متابولیسم

## ✓ بیماری ها

- بیماری کبد: کاهش سنتز آنزیم های سیتوکروم  $p450$
- بیماری قلبی: جریان خون به کبد کم تر می شود
- و در نتیجه متابولیسم دارو ها کاهش می یابد

## ■ بیماری غده تیروئید:

- در پرکاری تیروئید متابولیسم عمومی بدن افزایش یافته
- و در کم کاری تیروئید متابولیسم عمومی بدن کاهش

# *Excretion*

اصول اولیہ فارماکولوژی - رادمان مہر

## 4. *Excretion*

❖ ارگان های اصلی دفع دارو: کلیه (اصلی ترین)، کبد، GI و ریه

❖ راه های فرعی دفع دارو: تعریق، بزاق، شیر و مو

# سه فرایند تشکیل ادرار

۱. فیلتراسیون گلومرولی

۲. ترشح توبولی

۳. بازجذب توبولی

# فیلتراسیون گلومرولی

- مواد بر اساس وزن مولکولی و به صورت *passive* فیلتر
- پروتئین های پلاسما و داروی متصل به آن فیلتر نمی شود

# ترشح توبولی

– مواد به صورت فعال و با مصرف انرژی به  
درون لوله های ادراری ترشح می شوند

# بازجذب توبولی

□ بازجذب مواد به صورت انتقال فعال یا انتشار از لوله های ادراری به درون خون

□ توانایی بازجذب ترکیبات چربی دوست به میزان زیادی بواسطه انتشار

□ با قلیایی و اسیدی کردن ادرار می توان به ترتیب مانع بازجذب داروهای اسیدی ضعیف و بازی ضعیف شد و به این ترتیب دفع آن ها را افزایش داد.

– از این اصل در سم زدایی بعضی دارو ها می توان استفاده کرد.

## 4. *Excretion*

❖ موادی که به علت بزرگی سایز در کلیه فیلتر نمی شوند،

❖ توسط کبد گرفته شده و از طریق مجاری صفراوی و کیسه صفرا

❖ به روده تخلیه شده تا از طریق مدفوع دفع شوند

# *Entero-hepatic recycling*

- ✓ چربی دوستی بالای داروی دفعی از طریق کبد
- ✓ قبل از دفع، از دیواره روده جذب مجدد
- ✓ از طریق ورید باب مجدداً به کبد بر می گردد.

**این فرایند باعث افزایش زمان ماندگاری دارو در بدن می شود**

## 4. *Excretion*

❖ ریه مهمترین نقش در دفع داروهای بیهوشی استنشاقی (نظیر هالوتان)

❖ داروهای با چربی دوستی بالای عمدتاً دفع از طریق شیر مادر

❖ نکته: براحتی در چربی شیر مادر حل شوند.

❖ در دوران شیردهی باید با مراقبت ویژه ای همراه باشد.

# متغیر های مهم فارماکوکینتیکی

اصول اولیه فارماکولوژی - رادمان مهر

# متغیر های مهم فارماکوکینتیکی

❖ فراهمی زیستی (*Bioavailability*)

❖ حجم توزیع ظاهری (*vd*)

❖ کلیرانس (*Clearance, CL*)

❖ نیمه عمر (*t<sub>1/2</sub>*)

❖ پنجره درمانی (*Therapeutic window*)

# فراهمی زیستی (*Bioavailability*)

✓ ارتباط نزدیک با جذب دارو

✓ کسری از دارو است که به گردش خون سیستمیک میرسد.

✓ این کسر در تجویز داخل وریدی برابر یک (۱۰۰٪)

✓ و در تجویز از سایر راه ها بین صفر تا یک متغیر

# *Bioavailability* عوامل کاهنده

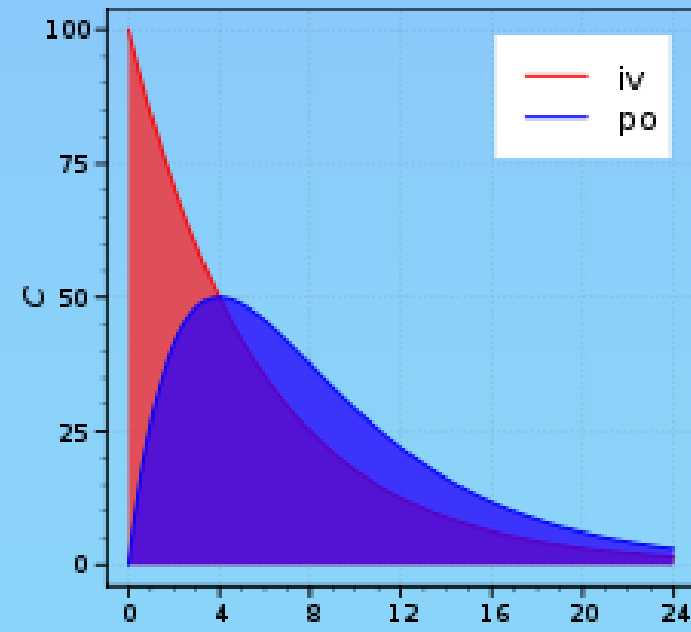
✓ عبور اول کبدی

✓ هر توزیع دارو به سایر بافت ها قبل از ورود به گردش

# *Bioavailability*

$$\text{Bioavailability}_{\text{oral}}(F) = \frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{IV}}}$$

***AUC: area under curve***



# حجم توزیع ظاهری

*(Apparent volume of distribution,  $V_d$ ) ❖*

- ✓ این متغیر مربوط به فاز توزیع دارو در بدن می باشد
- ✓ حجم توزیع مقدار دارو در بدن را با غلظت پلاسمایی ارتباط می دهد:

$$V_d = \frac{Dose}{Concentration}$$

# حجم توزیع ظاهری

*(Apparent volume of distribution,  $V_d$ )*

✓ اگر دارویی قویا به بافت های محیطی متصل شود، غلظت پلاسمایی بسیار کاهش می یابد و در نتیجه حجم توزیع حتی ممکن است از حجم کل بدن نیز بیشتر شود.

✓ به همین خاطر به  $V_d$  حجم توزیع ظاهری گفته می شود

# حجم توزیع ظاهری

❖ (*Apparent volume of distribution,  $V_d$* )

✓ در مورد داروهایی که تمایل زیادی به اتصال با پروتئین های پلاسما دارند،  $V_d$  تقریباً برابر با حجم پلاسما خواهد بود

✓  $V_d$  برای هر دارو در هر فرد مشخص مقداری ثابت است و وابسته به مقدار مصرف دارو ( در دوز های معمولی درمانی) نمی باشد

# کلیرانس (*Clearance, CL*)

✓ این متغیر مربوط به مرحله حذف (متابولیسم + دفع) دارو از بدن می باشد

✓ بر طبق تعریف، کلیرانس عبارتست از حجمی از پلاسما که در واحد زمان (مثلاً یک دقیقه) از یک داروی مشخص پاک می شود.

# کلیرانس (Clearance, CL)

✓ کلیرانس از رابطه زیر به دست می آید:

$$CL(\text{ml/min}) = \frac{\text{drug elimination rate}(\text{mg/min})}{\text{drug plasma concentration}(\text{mg/ml})}$$

# کلیرانس (Clearance, CL)

✓ کلیرانس برای هر دارو در هر فرد

✓ مشخص

✓ و مقداری ثابت است

✓

✓ وابسته به مقدار مصرف دارو ( در دوزهای معمولی  
درمانی) نمی باشد

# نیمه عمر ( $t_{1/2}$ )

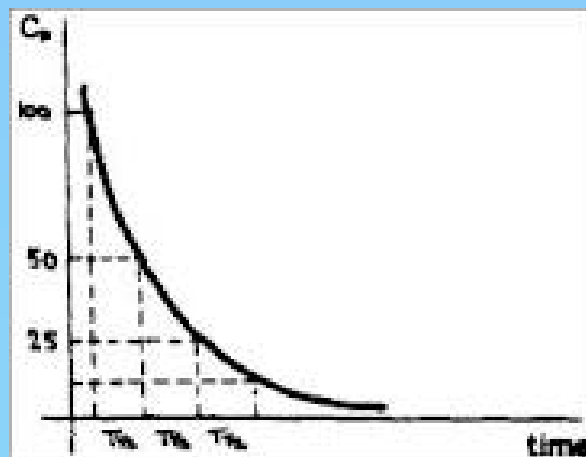
✓ بر طبق تعریف مدت زمانی است که غلظت دارو در بدن نصف می شود.  
✓ نیمه عمر از رابطه زیر به دست می آید:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times Vd}{CL}$$

# نیمه عمر ( $t_{1/2}$ )

✓ از آنجای که  $Vd$  و  $CL$  برای هر داروی خاص و در هر فرد مشخص در غلظت های معمولی درمانی مقادیری ثابت می باشند،

✓ پس  $t_{1/2}$  نیز برای هر داروی خاص و در هر فرد معین در غلظت های معمولی مقداری ثابت است



# رژیم تجویز دارو

❖ یک رژیم دارویی، طرحی برای تجویز دارو در یک

دوره زمانی است که اگر به درستی انتخاب شود

غلظت دارو در محدوده پنجره درمانی قرار می گیرد.

# رژیم تجویز دارو

## ❖ پنجره درمانی:

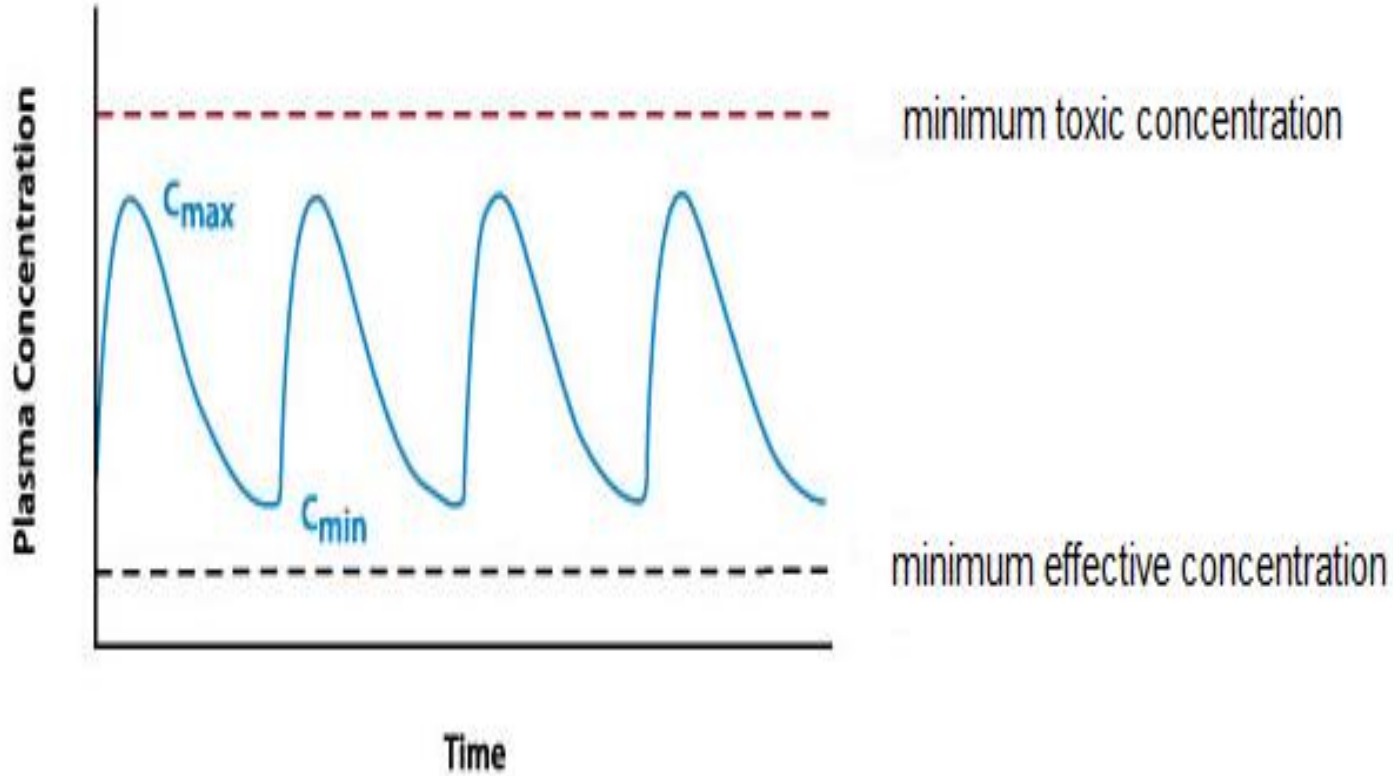
✓ فاصله ایمنی است که بین

✓ حداقل غلظت درمانی (*MED*)

✓ و حداقل غلظت سمی (*MTD*)

✓ یک دارو

# رژیم تجویز دارو



پنجره درمانی

# رژیم تجویز دارو

❖ در تعیین رژیم دارویی باید به دو سوال پاسخ داد:

۱. چه مقدار دارو در واحد زمان دهیم تا غلظت درمانی مورد نظر از دارو در خون حاصل شود؟

۲. این مقدار دارو در چه فواصل زمانی داده شود؟  
(هر ۸ ساعت یا ۱۲ ساعت یا ...)

# رژیم تجویز دارو

❖ برای پاسخ به سوال اول، اطلاع داشتن از

❖ متغیر های فارماکوکینتیکی

❖ کلیرانس

❖ فراهمی زیستی

$$\text{Dosing rate} = \frac{\text{clearance} \times \text{therapeutic concentration}}{\text{bioavailability}}$$

# رژیم تجویز دارو

• برای پاسخ به سوال دوم آگاهی از

• حداقل غلظت درمانی

• حداقل غلظت سمی دارو

# رژیم تجویز دارو

✓ هر چقدر پنجره درمانی دارو باریک تر

✓ فواصل تجویز می بایست کمتر باشد

✓ تا غلظت دارو دچار نوسانات شدید نشود

✓ از پنجره درمانی خارج نشود

***Question?***

***Question?***

از توجه شما

با تشکر

