

ضروریات فارماکولوژی در دندانپزشکی

زیر نظر:

دکتر ندا محمدپور

(استادیار گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل)

مترجمین:

دکتر ندا حسین زاده

(دامپزشک و متخصص فارماکولوژی، دانشگاه شیراز)

دکتر مهدی حسین زاده

(دستیار تخصصی رادیوژی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

دکتر امیررضا رخشانپور

(دندانپزشک عمومی)

فاطمه میری

(دانشجوی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل)

مقدمه

امروزه نقش علم داروشناسی در دنیای دندانپزشکی به مراتب گسترده تر و پراهمیت تر از گذشته شده است؛ چرا که دندانپزشک، افزون بر شناخت بیماری ها و درمان های جراحی و ترمیمی، ناگزیر است درک عمیقی از نحوه تأثیر داروها بر سلامت دهان و بدن داشته باشد. مدیریت صحیح درد، کنترل عفونت، پیشگیری از عوارض دارویی و حتی مواجهه با شرایط اورژانسی در مطب، همگی نیازمند تسلط بر مفاهیم کلیدی فارماکولوژی هستند.

کتاب حاضر، تلاشی است در جهت ارائه مباحث اصلی، به روز و کاربردی داروشناسی برای دانشجویان، دندانپزشکان و تیم درمانی مرتبط؛ تا بتوانند با اطمینان بیشتر، بهترین مراقبت را به بیماران خود ارائه دهند. در این راستا، سعی شده است مطالب به گونه ای تنظیم شوند که علاوه بر پوشش نکات علمی، در عرصه عمل نیز راهگشا باشند.

امید است مطالعه این مجموعه، گامی هرچند کوچک در مسیر اعتلای دانش و ارتقای سلامت بیماران سرزمینمان باشد. همچنین بر خود لازم می دانم از انتشارات شایان نمودار به پاس تلاش های ارزشمندشان در چاپ و انتشار کتاب صمیمانه قدردانی کنم.

دکتر ندا محمدپور

فهرست مطالب

بخش اول: اصول کلی فارماکولوژی

۱. مقدمه، مسیرهای تجویز دارو	۷
۲. فارماکوکینتیک	۱۶
۳. فارماکودینامیک	۳۸
۴. عوارض ناخواسته دارو	۶۳

بخش دوم: فارماکولوژی سیستمیک

۵. داروهای مؤثر بر سیستم عصبی خودکار - ۱	۷۱
۶. داروهای مؤثر بر سیستم عصبی خودکار - ۲	۸۴
۷. آتوکوئیدها و داروهای مرتبط	۱۰۰
۸. داروهای بیهوشی عمومی و شل‌کننده عضلات اسکلتی	۱۱۴
۹. داروهای مؤثر بر سیستم عصبی مرکزی - ۱	۱۲۹
۱۰. داروهای مؤثر بر سیستم عصبی مرکزی - ۲	۱۴۸
۱۱. داروهای قلبی-عروقی - ۱	۱۶۳
۱۲. داروهای قلبی-عروقی - ۲	۱۸۳
۱۳. داروهای مدر (دیورتیک‌ها)	۱۹۳
۱۴. هورمون‌ها و داروهای مرتبط - ۱	۲۰۲
۱۵. هورمون‌ها و داروهای مرتبط - ۲	۲۲۳
۱۶. هورمون‌ها و داروهای مرتبط - ۳	۲۳۳
۱۷. داروهای مؤثر بر خون	۲۴۴
۱۸. داروهای بیماری‌های دستگاه گوارش	۲۶۳
۱۹. داروهای بیماری‌های دستگاه تنفس	۲۸۱
۲۰. ویتامین‌ها	۲۸۹
۲۱. داروهای ضدسرطان و سرکوب‌کننده ایمنی	۲۹۶

بخش سوم: داروهای ضد میکروب و داروهای مهم در درمان های دندان پزشکی

۲۲. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و ضد درد- تب‌برها	۳۱۱
۲۳. ضد دردهای مخدر و آنتاگونیست‌ها	۳۲۷
۲۴. بی‌حس‌کننده‌های موضعی	۳۴۰
۲۵. داروهای ضد میکروبی: ملاحظات عمومی	۳۵۱
۲۶. سولفونامیدها، کوتریموکسازول، کینولون‌ها و نیتروایمیدازول‌ها	۳۶۵
۲۷. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام	۳۷۶
۲۸. تتراسایکلین‌ها، کلرامفنیکل و آمینوگلیکوزید آنتی‌بیوتیک‌ها	۳۹۱
۲۹. ماکرولید و سایر آنتی‌بیوتیک‌های ضد میکروبی	۴۰۴
۳۰. داروهای ضد سل و ضد جذام	۴۱۲
۳۱. داروهای ضد قارچ	۴۲۳
۳۲. داروهای ضد ویروس (غیر رتروویروسی)	۴۳۱
۳۳. داروهای ضد رتروویروس	۴۳۷
۳۴. داروهای ضد پروتوزوا	۴۴۳
۳۵. مواد ضد عفونی کننده، ضد عفونت موضعی و سایر داروهای موضعی	۴۵۲
۳۶. داروها و وسایل مورد استفاده در بیماری‌های دهان و دندان	۴۶۰
۳۷. مدیریت شرایط اورژانس پزشکی در مطب دندان پزشکی	۴۷۰
۳۸. تداخلات دارویی	۴۷۵

بخش اول: اصول کلی فارماکولوژی

۱. مقدمه، راه های تجویز دارو

۲. فارماکوکینتیک

۳. فارماکودینامیک

۴. عوارض ناخواسته دارو

مقدمه، راه‌های تجویز دارو

مقدمه

فارماکولوژی

فارماکولوژی به معنی علم داروها می‌باشد (در زبان یونانی؛ Phar-macon یعنی دارو؛ logos یعنی بحث و گفت و گو). در یک مفهوم گسترده، به تعامل مولکول‌های شیمیایی (داروها) با سیستم‌های زنده داخل بدن می‌پردازد. به عبارت دیگر، هر ماده شیمیایی که بتواند پاسخ بیولوژیکی ایجاد کند، دارو محسوب می‌شود. فارماکولوژی تمام جنبه‌های دارو را در بر می‌گیرد، اما بیشتر به مؤثر و ایمن بودن آنها با اهداف دارویی اشاره دارد. در زمینه دندانپزشکی، درک گسترده‌ای از فارماکولوژی با تأکید بر جنبه‌های خاصی از آن ضروری است زیرا:

- دندانپزشکان برای درمان بیماری‌های دندانی از دارو البته طیف محدودی از آنها استفاده می‌کنند.

- بسیاری از بیماران مراجعه‌کننده به دندانپزشک ممکن است همزمان از سایر بیماری‌ها مانند دیابت، فشار خون بالا و آرتریت نیز رنج ببرند و داروهایی مصرف کنند که عوارض دندانی دارند یا با داروهای تجویز شده توسط دندانپزشک تداخل داشته باشند.

- دندانپزشک ممکن است مجبور باشد در طول عمل دندانپزشکی با یک فوریت دندانپزشکی برخورد کند.

برای هزاران سال بیشتر داروها محصولات طبیعی خام با ترکیب ناشناخته و کارایی محدود بودند. فقط اثرات آشکار این مواد بر بدن شناخته شده بودند که البته مبهم بودند اما نحوه تولید آنها کاملاً

ناشناخته بود. در حدود ۱۵۰ سال گذشته، داروها خالص شده، از نظر شیمیایی شناسایی شده‌اند و تعداد زیادی از داروهای قوی و انتخابی تولید شده‌اند. مکانیسم اثر و هدف اثر بسیاری از داروها مشخص شده است. این امر به دلیل رشد گسترده فارماکولوژی که پایه درمان‌های منطقی را تشکیل می‌دهد، ممکن شده است. دو بخش اصلی فارماکولوژی را فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک تشکیل می‌دهند. **فارماکودینامیک** در زبان یونانی dynamis یعنی قدرت و فارماکودینامیک یعنی آنچه دارو بر روی بدن انجام می‌دهد. فارماکودینامیک شامل اثرات فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی داروها و مکانیسم اثر آنها در سطح ارگان، تحت سلولی و ماکرومولکولی می‌باشد. برای مثال آدرنالین به گیرنده‌های آدرنژیک متصل شده و آدنیلیل سیکلاز متصل به غشای سلولی را توسط پروتئین G فعال می‌کند؛ سپس AMP $5,3 \times 10^{-5}$ حلقوی داخل سلولی افزایش یافته و باعث تحریک قلب، گلیکوژنولیز کبدی و هیپرگلیسمی می‌شود.

فارماکوکینتیک در زبان یونانی Kinesis یعنی حرکت و فارماکوکینتیک یعنی آنچه بدن بر روی دارو انجام می‌دهد. فارماکوکینتیک به حرکت دارو در بدن و تغییر دارو اشاره دارد و شامل جذب، توزیع، اتصال، ذخیره، تبدیل زیستی و دفع دارو است. برای مثال پاراستامول به سرعت و تقریباً به طور کامل از راه خوراکی جذب شده و در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه

• **عوامل فارماکودینامیک** این عوامل به گونه ای طراحی شده‌اند که اثرات فارماکودینامیک در گیرنده دارو داشته باشند.

• **عوامل شیمی درمانی** این عوامل برای مهار یا از بین بردن انگل مهاجم و سلول بدخیم طراحی شده‌اند و فاقد اثر فارماکودینامیکی در گیرنده دارو هستند و یا اثر حداقلی دارند.

داروسازی نوعی هنر و علم ترکیب و توزیع دارو و تهیه اشکال دارویی مناسب به منظور تجویز دارو به انسان یا حیوانات می‌باشد. همچنین جمع‌آوری، شناسایی، تلخیص، جداسازی، سنتز، استانداردسازی و کنترل کیفیت مواد دارویی را در بر می‌گیرد. تولید انبوه داروها را فارماسیوتیک می‌نامند. داروسازی یک علم تکنولوژیک و فنی می‌باشد.

سم‌شناسی علم مطالعه اثرات سمی داروها و سایر مواد شیمیایی (آلاینده‌های خانگی و محیطی، صنعتی، کشاورزی) با تأکید بر تشخیص، پیشگیری و درمان مسمومیت‌ها می‌باشد. همچنین به مطالعه اثرات نامطلوب داروها می‌پردازد زیرا یک دارو بسته به دوز می‌تواند دارو یا سم تلقی شود.

منابع داروها

داروها از منابع مختلفی به دست می‌آیند:

۱- **گیاهان** بسیاری از گیاهان حاوی مواد فعال بیولوژیکی بوده و قدیمی‌ترین منبع دارو محسوب می‌شوند. ترکیبات فعال از نظر شیمیایی به چند دسته تقسیم می‌شوند:

(A) **آلکالوئیدها:** بازهای قلیایی نیتروژن دار هستند که اثر قوی داشته و مهمترین دسته داروها با منشاء گیاهی هستند. نمونه‌های بارز آن عبارتند از: مورفین، آتروپین، افدرین، نیکوتین، ارگوتامین، رزپین، کینین و وینکریستین. آنها اغلب به صورت ملح محلول در آب هیدروکلراید و سولفات استفاده می‌شوند.

(B) **گلیکوزیدها:** این ترکیبات حاوی یک بخش غیرقندی هتروسیکلیک (آگلیکون) هستند که توسط پیوند اتری به بخش قندی متصل است. گلیکوزیدهای قلبی (دیگوکسین، اوابائین) مشهورترین داروهای گلیکوزیدی هستند. آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین) آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که از میکروارگانیسم‌ها به دست می‌آیند و به جای یک بخش قندی، آمینو قند دارند.

(C) **روغن‌ها:** مایعات ویسکوزی، قابل اشتعال و نامحلول در آب هستند. روغن‌های ثابت (غیرفرار) تری‌گلیسیریدهای با اسیدهای چرب بالا هستند که کالری تولید می‌کنند. اغلب در غذا استفاده شده و به عنوان نرم‌کننده مصرف می‌شوند مانند روغن بادام زمینی،

به حداکثر میزان خود در خون می‌رسد. ۲۵٪ به پروتئین‌های پلاسما متصل و به طور گسترده و تقریباً یکنواخت در بدن توزیع می‌شود (حجم توزیع تقریباً ۱ لیتر در کیلوگرم است). به طور گسترده در کبد متابولیزه شده و عمدتاً توسط گلوکوروئید و سولفات کونژوگه و به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل شده و از طریق ادرار دفع می‌شوند. نیمه عمر پلاسمایی آن ۲ تا ۳ ساعت و میزان پاکسازی آن ۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در دقیقه می‌باشد.

دارو در زبان فرانسوی Drogue به معنی گیاه خشک بوده و ترکیب شیمیایی فعال موجود در ماده دارویی است که به منظور تشخیص، پیشگیری و درمان یک بیماری استفاده می‌شود. WHO در سال ۱۹۶۶ تعریف جامع‌تری از دارو را ارائه کرده است: «drug» به هر ماده‌ای اطلاق می‌شود که برای اصلاح یا کشف سیستم‌های فیزیولوژیکی یا حالات پاتولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرد تا گیرنده دارو از آن سود ببرد». اصطلاح «drugs» همچنین به موادی که اعتیادآور هستند یا سوءمصرف دارند، استفاده می‌شود. با این حال کاربرد این اصطلاح با چنین معنایی، نامطلوب به نظر می‌رسد و «دارو» باید به ماده‌ای اشاره داشته باشد که کاربرد درمانی و تشخیصی دارد.

برخی دیگر از اصطلاحات مهم فارماکولوژی عبارتند از:

فارماکوتراپی به استفاده از اطلاعات دارویی همراه با دانش مربوط به بیماری به منظور پیشگیری و درمان آن اطلاق می‌شود. انتخاب مناسب‌ترین دارو، دوزاژ و مدت درمان با توجه به ویژگی‌های فردی هر بیمار، بخشی از فارماکوتراپی است.

فارماکولوژی بالینی به مطالعه علمی داروها (اعم از جدید و قدیمی) در انسان اطلاق می‌شود. فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک را در افراد سالم و بیمار مورد بررسی قرار می‌دهد؛ همچنین به ارزیابی اثربخشی و ایمنی داروها و آزمایش‌های مقایسه‌ای با سایر اشکال درمان می‌پردازد؛ بر الگوهای مصرف دارو، عوارض جانبی و غیره نظارت دارد. هدف فارماکولوژی بالینی، ایجاد داده به منظور استفاده بهینه از داروها و انجام عملیات پزشکی به صورت مبتنی بر شواهد است.

شیمی درمانی به درمان عفونت سیستمیک یا بدخیمی‌ها توسط داروهای خاصی اطلاق می‌شود به طوریکه سمیت انتخابی علیه ارگانیسم آلوده‌کننده یا سلول بدخیم دارد درحالی‌که اثر حداقلی بر سلول میزبان داشته یا فاقد اثر می‌باشد. در حالت کلی داروها به صورت زیر تقسیم می‌شوند:

نوزدهم آغاز شد و اکنون بزرگترین منبع دارو را تشکیل می‌دهد. طیف گسترده‌ای از داروها با منشأ طبیعی (جایگزین‌های آتروپین، آگونیست‌های آدرنژیک β_2 ، گلوکوکورتیکوئیدها، پروژستین‌ها و سفالوسپورین‌های صناعی) به منظور افزایش تأثیرگذاری انتخابی و تعداد زیادی از داروهای کاملاً صناعی مانند بنزودیازپین‌ها، تiazیدها، بنزیمیدازول‌ها و فلوروکینولونها نیز تولید شده‌اند. بسیاری از داروها به منظور هدف قرار دادن مولکولهای زیستی خاص مانند مهارکننده‌های ACE، آنتاگونیست‌های گیرنده گلیکوپروتئینی IIb و IIIa و مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس HIV سنتز شده‌اند.

۶- **ترکیبات بیوتکنولوژیکی** چندین دارو به ویژه پپتیدها و پروتئین‌ها مانند هورمون رشد انسانی، انسولین انسانی، آلتاپاز و اینترفرون با فناوری DNA نو ترکیب تولید شده‌اند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، پپتیدهای تنظیم‌کننده، اریتروپویتین و سایر فاکتورهای رشد از جمله داروهای جدید با منشأ بیوتکنولوژیکی هستند.

نام گذاری داروها

به طور کلی هر دارو دارای سه نام است:

الف) نام شیمیایی نام شیمیایی دارو را به صورت شیمیایی توصیف می‌کند؛ مثلاً ۱- (ایزوپروپیلامینو)-۳- (۱-نفتیلاکسی) پروپان-۲- ۱۰- برای پروپرانولول. کاربرد چنین نام دارویی مشکل بوده و نوشتن آن در نسخه مناسب نیست. شرکت سازنده به علت راحتی و سادگی، یک نام رمزی مانند RO ۱۵ - ۱۷۸۸ (که بعداً فلومازینیل نام می‌گیرد) قبل از تأیید نام دارو انتخاب می‌کند.

ب) نام غیر اختصاصی نام غیراختصاصی دارو توسط یک مرجع علمی مانند اسامی پذیرفته شده توسط ایالات متحده^۳ (USAN) یا اسامی تأیید شده توسط بریتانیا (BAN) پذیرفته می‌شود. اسامی غیراختصاصی داروهای جدید طبق توافقی به علت استفاده از «نام غیراختصاصی بین‌المللی توصیه‌شده»^۴ (rINN) یکنواخت نگه داشته می‌شوند. با این حال بسیاری از داروهای قدیمی بیش از یک نام غیراختصاصی دارند؛ مپیدین (ایالات متحده آمریکا) و پتیدین (بریتانیا، هند) برای یک دارو. تا زمانی که دارو در فارماکوپه گنجانده شود، نام غیراختصاصی دارو نام تأیید شده محسوب می‌شود. پس از انتشار رسمی، به عنوان نام رسمی دارو تلقی می‌شود.

در اصطلاح رایج، نام ژنریک دارو به جای نام غیراختصاصی استفاده می‌شود. از نظر ریشه‌شناسی این کار نادرست است؛ «نام ژنریک» باید به گروه شیمیایی یا فارماکولوژیکی داروها اطلاق شود؛

روغن نارگیل و روغن کنجد. روغن کرچک یک مسهل تحریک‌کننده است. روغن‌های ضروری (فرار) که بیشتر از گل یا برگ به دست می‌آیند، هیدروکربن‌های ترپنی آروماتیک بوده و فاقد ارزش غذایی هستند. آنها به عنوان طعم‌دهنده، ضدنفخ، ضدتحریک‌کننده و قابض استفاده می‌شوند. از این دسته می‌توان به روغن اکالیپتوس، روغن نعناع، روغن نیلگیری^۱ و غیره اشاره کرد. روغن میخک برای تسکین دندان درد استفاده می‌شود. منتول، تیمول و کافور روغن‌های فراری هستند که در دمای اتاق جامد هستند و در فرمولاسیون دهانشویه و خمیر دندان استفاده می‌شوند. روغن‌های معدنی محصولات گیاهی نیستند، بلکه از نفت به دست می‌آیند. پارافین مایعی ملین و روان‌کننده می‌باشد؛ از پارافین نرم و سخت به عنوان نرم‌کننده و در فرمولاسیون پایه پمادها استفاده می‌شود.

سایر محصولات گیاهی مانند تانن‌ها قابض هستند. صمغ خاصیت ضمداد و مرهم داشته و ترکیبات دارویی که مایع هستند، به عنوان عامل تعلیق‌کننده عمل می‌کند. گلیسیرین نوعی مایع چسناک و شیرین است که به عنوان حامل در ضدعفونی‌کننده‌های لثه و گلو استفاده می‌شود. رزین و بالزام به عنوان ضدعفونی‌کننده و ضدسرفه استفاده می‌شوند. آرتیمیزینین^۲ (داروی ضد مالاریا) یک سسکوئیتیرپن اندوپروکسید است که از یک گیاه چینی استخراج می‌شود.

۲- **حیوانات** اگرچه از زمان‌های گذشته بخش‌هایی از بدن حیوانات به عنوان دارو استفاده می‌شدند، اما کشف اثر مواد استخراج‌شده از اندام‌های حیوانی در اواخر قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ منجر به ورود محصولات حیوانی به حیطه درمانی و پزشکی شد؛ آدرنالین، تیروکسین، انسولین، عصاره بافت کبد (ویتامین B_{۱۲}). آنتی‌سرم و برخی از واکسن‌ها نیز از حیوانات تولید می‌شوند.

۳- **میکروب‌ها** بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله پنی‌سیلین، جنتامایسین، تتراسایکلین، اریترومایسین، پلی‌میکسین B، اکتینومایسین D (ضد سرطان) از قارچ‌ها، اکتینومیسیت‌ها و باکتری‌ها به دست می‌آیند. برخی از آنزیم‌ها مانند دیاستاز از قارچ و استرپتوکیناز از استرپتوکوک‌ها، منبع میکروبی دارند. واکسن‌ها با استفاده از میکروب‌ها تولید می‌شوند.

۴- **مواد معدنی** تعداد اندکی از مواد معدنی مانند ملح آهن، ملح کلسیم، کربنات لیتیم، هیدروکسید منیزیم و آلومینیوم و ید به عنوان دارو کاربرد دارند.

۵- **مواد شیمیایی صناعی** شیمی صناعی اولین بار در قرن

1- nilgiri

2- artemisinin

3- United States Adopted Name

4- recommended International Nonproprietary Name

اشکال جامد

۱- **پودر** دارو به صورت خشک و پودر ریز می‌باشد. اگر دارو به صورت خوراکی مصرف می‌شود، هر دوز باید به طور جداگانه داخل ساشه بسته‌بندی شود؛ بنابراین این شکل دارویی نامطلوب است به جز زمانی که مقدار آن چند گرم باشد مانند سرم خوراکی. پودرهایی که کاربرد موضعی دارند، به صورت پودر فله‌ای عرضه می‌شوند. پودرهای جوشان حاوی سدیم بی‌کربنات، اسید سیتریک یا تارتاریک گرانوله هستند. آنها وقتی در آب حل می‌شوند، CO_2 آزاد کرده و حباب ایجاد می‌کنند.

۲- **قرص** دارو به صورت پودر یا گرانوله بوده و با عوامل اتصال دهنده و سایر مواد کمکی ترکیب می‌شود و به شکل کروی، مستطیلی یا سایر اشکال مناسب برای بلع، فشرده یا قالب‌گیری می‌شود. قرص ممکن است ساده یا حاوی روکش قندی، روکش فیلمی و روکش انتریک باشد. قرص‌های آهسته رهش حاوی ذرات دارویی هستند که به منظور انحلال‌پذیری با سرعت‌های مختلف پوشش داده می‌شوند. در قرص‌های با رهش کنترل‌شده یک غشای نیمه‌تراوا آزادسازی دارو را کنترل می‌کند سایر سیستم‌های درمانی گوارشی تخصصی نیز توسعه یافته‌اند.

۳- **حب** از اشکال قدیمی دارو می‌باشد که پودر دارویی با عسل و شربت مخلوط می‌شود تا توده‌ای چسبنده ایجاد کند. سپس این ماده به منظور بلعیده شدن به شکل اجسام کروی یا بیضی درمی‌آید. این اصطلاح اغلب برای قرص‌ها نیز به کار می‌رود.

۴- **کپسول** حامل‌های استوانه‌ای محلول در آب هستند که از ژلاتین ساخته شده‌اند و با داروی پودری یا مایع پر می‌شوند. حامل بعد از بلعیده شدن حل شده و دارو در معده آزاد می‌شود. کپسول‌های پوشش‌دار روده‌ای به گونه‌ای طراحی شده‌اند که پس از رسیدن به ایلئوم حل می‌شوند. اسپانسول کپسول آهسته‌رهش است که حاوی گرانول‌های دارویی با پوشش‌های مختلف می‌باشد تا در بازه‌های زمانی متفاوت انحلال پذیرد.

۵- **لوزانژ** اجسام قرص مانند هستند که به اشکال مختلف حاوی دارو همراه با صمغ مناسب، شیرین‌کننده و طعم‌دهنده موجود هستند. آنها باید در دهان نگه داشته شوند تا به آرامی حل شده و به صورت موضعی در دهان و گلو اثر می‌کنند.

۶- **شیاف** اشکال دارویی مخروطی شکل برای قرار دادن در کانال مقعدی هستند که در دمای بدن ذوب می‌شود. اشکال بیضی شکل و مناسب برای قرار دادن در واژن را «پساری»^۱ می‌نامند و به اشکال مدادی شکل و دراز که برای قرار دادن در مجرای ادراری مردانه یا زنانه ساخته می‌شوند، «بوژی»^۲ اطلاق می‌شود.

مثلاً آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، داروهای ضداسفردگی سه حلقه‌ای. اما به دلیل استفاده گسترده و پذیرش رسمی، مترادف با «نام غیراختصاصی» به کار می‌رود.

ج) نام اختصاصی (تجاری) نام اختصاصی دارو متعلق به توسط شرکت سازنده دارو بوده و در واقع نام انحصاری یا علامت تجاری آن می‌باشد. یک دارو ممکن است چندین نام اختصاصی داشته باشد: AMOXIL, SYNAMOX, AMOXYLIN, NOVAMOX و MOX نام‌های اختصاصی آموکسیسیلین توسط تولیدکنندگان مختلف هستند. نام‌های تجاری به گونه‌ای طراحی شده‌اند که جذاب، کوتاه، به خاطر سپردن آن آسان و اغلب پیشنهادی باشند؛ مثلاً LOPRESOR نام دارویی است که فشارخون را کاهش می‌دهد. کشورهای مختلف نام‌های تجاری متفاوتی دارند؛ قطره چشمی تیمولول مالئات با نام TIMOPTIC در ایالات متحده آمریکا و با نام GLUCOMOL در هند به بازار عرضه می‌شود. حتی ممکن است یک شرکت تولیدکننده همان دارو را با نام‌های تجاری مختلف به بازار کشورهای مختلف عرضه کند. علاوه بر فرمولاسیون‌های ترکیبی داروها، نام‌های تجاری متعددی دارند. این امر موجب سردرگمی در نامگذاری داروها می‌شود.

عدم استفاده از نام غیراختصاصی داروها در نسخه علل مختلفی دارد که عبارتند از: یکنواختی، راحتی، صرفه‌جویی از نظر اقتصادی و درک بهتر (پروپرانولول، سوتالول، تیمولول، پیندولول، متوپرولول، آسبوتولول، آنتولول همگی مهارکننده‌های گیرنده β هستند درحالی‌که اسامی تجاری آنها چنین شباهتی ندارند). البته اگر کیفیت و فراهمی زیستی یک داروی خاص مطرح باشد، به خصوص زمانی که کنترل رسمی بر کیفیت داروهای تولیدی دقیق نیست، بهتر است نام تجاری دارو در نسخه قید شود.

اشکال دوزاژ داروها

منظور از شکل دوزاژ، تجویز داروی مناسب به بیمار می‌باشد. هر ماده فعال (دارو) باید با افزودن مواد دیگر (مواد کمکی، رقیق‌کننده، نگهدارنده و حامل) طبق دستورالعمل خاصی فرموله شده و با یک «شکل دوزاژ» خاص مانند قرص، الگزیر، پماد، ویال تزریقی و غیره بسته‌بندی گردد و سپس به بیمار تجویز شود. شکل دوزاژ، بدن را برای دارو آماده می‌کند، دوزهای واحد را مشخص می‌کند، از ترکیبات فعال محافظت می‌کند و آنرا برای تجویز به روش‌های مختلف متناسب می‌کند. اشکال دارویی مهم به طور خلاصه در زیر توضیح داده شده است.

1- pessarie

2- bougie

دوز باشند. داروهای ناپایدار در محلول، به صورت ویال حاوی پودر خشک عرضه می‌شوند. حلال استریل را باید بلافاصله قبل از تزریق به داخل ویال تزریق نمود و سپس داروی محلول و یا معلق به داخل سرنگ مکش می‌شود. داروهای تزریقی داخل وریدی با حجم زیاد در داخل بطری‌های شیشه‌ای یا پلی‌پروپیلنی به بازار عرضه می‌شوند.

اشکال دارویی نیمه جامد

۱- **پمادها** فرآورده‌های نیمه‌جامد و چرب هستند که به صورت موضعی بر روی پوست، چشم، مخاط بینی، گوش و کانال مقعدی استفاده می‌شوند. دارو در پایه روغنی مانند پارافین نرم یا سخت، چربی پشم و موم زنبور عسل فرموله شده است. پمادها برای سطوح تراوش‌کننده مناسب نیستند زیرا از تبخیر آب ممانعت می‌کنند. کرم‌ها شبیه پماد هستند اما پایه آنها امولسیون آب در روغن می‌باشد.

۲- **خمیرها** فرآورده‌های بدون چربی با قوام ضخیم و حاوی پودرهای چسبنده آبدوست مانند نشاسته، گچ آماده، هیدروکسید آلومینیوم و منیزیم، اکسید روی و کریوکسی متیل سلولز هستند که با جذب آب متورم می‌شوند. خمیرها می‌توانند حاوی مایعات غیر روغنی چسبناک مانند گلیسرول یا پروپیلن گلیکول باشند. خمیرها را می‌توان بر روی پوست متورم و پاکسازی شده، سطوح تراوش‌کننده، دندان و غشاهای مخاطی استفاده کرد. خمیردندان‌ها از جمله لوازم بهداشتی شخصی هستند و خمیردندان‌های دارویی به طور گسترده در دندانپزشکی استفاده می‌شوند.

۳- **ژل‌ها** دارو در یک محلول کلوئیدی چسبناک از ژلاتین یا مواد مشابه گنجانده شده است و معمولاً داخل تیوبه‌ای تاشو توزیع می‌شوند. آنها برای استعمال خارجی روی پوست یا مخاط طراحی شده‌اند و مدت تماس طولانی‌تری فراهم می‌کنند اما فاقد چربی بوده و قابل شستشو با آب هستند. ژل‌ها معمولاً برای زخم‌های دهان استفاده می‌شوند زیرا ماندگاری آنها بیشتر از محلول‌های آبی است. اکثر خمیردندان‌ها نوعی ژل هستند.

داروهای استنشاقی

داروهای گازی یا مایعات فرار هستند که می‌توان با استنشاق هوا یا اکسیژن به کمک وسیله دهانی، ماسک صورت، هود یا لوله داخل نای تجویز کرد. مایعات غیر فرار و ذرات جامد ریز توسط استنشاق‌کننده دوزسنج، نبولایزر جت، روتاهاالر یا اسپین هالر به منظور استنشاق از طریق دهان آئروسول کرد. استنشاق‌کننده‌های دوزسنج فشاری^۱ (PMDIs) دستگاه‌های دستی هستند که از یک پیشران، عمدتاً هیدروفلوروآلکان^۲ (HFA) استفاده می‌کنند و دوز مشخصی از دارو

اشکال مایع

۱- **محلول‌ها** حاوی داروی محلول در آب هستند. می‌توان به صورت خوراکی، موضعی یا تزریقی تجویز کرد. محلول‌های خوراکی اغلب حاوی مواد شیرین‌کننده و طعم‌دهنده هستند. باید میزان موارد نگهدارنده را افزایش داد زیرا ماندگاری محلول‌ها کوتاه است.

۲- **سوسپانسیون‌ها** حاوی داروهای نامحلول در آب به کمک یک عامل تعلیق‌کننده هستند. امولسیون‌ها مخلوطی یکنواخت از دو مایع غیرقابل اختلاط (عمدتاً روغن و آب) هستند که در آنها ذرات یک بخش (فاز پراکنده) در بخش دیگری (فاز پیوسته) به کمک یک عامل امولسیون‌کننده آمفی‌فیلیک معلق شده است. شیر یک امولسیون طبیعی است.

۳- **الکزیرها** محلول هیدروآلکلی از داروها هستند که معمولاً توسط شربت شیرین شده و با عصاره میوه، طعم‌دار می‌گردند. غلظت قند و قوام شربت‌ها بالاست. لینکتوس نوعی مایع شربتی چسبناک است که به منظور تسکین گلو باید به آرامی لیسیده شود. برای ایجاد احساس خنکی و اثر ضدسرفه حاوی منتول است.

۴- **قطره‌ها** محلول‌های نسبتاً غلیظی از داروها هستند که به صورت خوراکی یا موضعی در چشم، بینی و مجرای گوش استفاده می‌شوند. قطره‌های خوراکی مناسب برای نوزادان و کودکان خردسال است. قطره‌های چشمی و بینی باید ایزوتونیک باشند. قطره‌های چشمی نیز باید استریل شوند. قطره‌ها به صورت ویال همراه با نازل یا قطره‌چکان عرضه می‌شوند.

۵- **لوسیون‌ها** محلول، سوسپانسیون یا امولسیون هستند که به صورت موضعی بر روی پوست بدون مالش استفاده می‌شوند. آنها عموماً دارای خاصیت تسکین‌دهنده، محافظ و نرم‌کننده هستند. لینیمنت‌ها فرآورده‌های مشابهی هستند که عموماً حاوی مواد ضدتحریک بوده و برای تسکین درد بر روی پوست مالیده می‌شوند.

۶- **اشکال تزریقی** محلول یا سوسپانسیون استریل در محیط آبی یا روغنی هستند که به صورت زیر جلدی یا عضلانی تزریق می‌شوند در حالیکه تنها محلول‌های آبی (نه سوسپانسیون‌ها) برای تزریق داخل‌وریدی مناسب هستند زیرا ذرات موجود در سوسپانسیون‌ها و روغن‌های تزریقی داخل‌وریدی می‌توانند موجب آمبولی شوند. اشکال تزریقی داخل آمپول‌های شیشه‌ای یا ویال‌های حاوی درپوش لاستیکی غیرقابل نفوذ در برابر هوا عرضه می‌شوند. آمپول‌ها باید قبل از تزریق شکسته شوند و معمولاً حاوی تک دوز مصرفی هستند. دارو با سوراخ کردن درپوش لاستیکی و توسط سرنگ از داخل ویال مکش می‌شود. ویال‌ها ممکن است حاوی تک دوز یا چندین

1- Pressurized metered dose inhalers

2- hydrofluoroalkane

روش‌های تجویز را می‌توان به طور کلی به دو دسته (الف) موضعی و (ب) سیستمیک تقسیم کرد.

روش‌های موضعی

این روش‌ها فقط برای ضایعات موضعی در محل‌های قابل دسترسی و برای داروهایی که جذب سیستمیک آنها از این نواحی حداقل و کند بوده و یا جذب وجود ندارد، قابل استفاده است. بنابراین، غلظت بالایی از دارو در محل مورد نظر وجود خواهد داشت بدون اینکه بقیه نواحی بدن در معرض دارو قرار بگیرد. عوارض جانبی سیستمیک یا سمیت وجود نخواهد داشت یا حداقل خواهد بود. برای داروهایی (در اشکال دوزاژ مناسب) که از این نواحی و روش‌ها جذب می‌شوند، همان روش می‌تواند به عنوان راه تجویز سیستمیک دارو عمل کند. مسیرهای موضعی عبارتند از:

۱- **سطحی** این روش به مصرف دارو بر روی سطح به منظور تأثیرگذاری موضعی اشاره دارد. این روش راحت بوده و روشی مؤثر برای رساندن دارو به پوست، مخاط بینی، اوروفارنکس، چشم، کانال گوش، کانال مقعدی و واژن می‌باشد. اشکال دیگر داروهای موضعی عبارتند از: داروهای غیرقابل جذب (سوکرافات، نئومايسين) که به منظور اثرگذاری بر روی مخاط دستگاه گوارش، به صورت خوراکی تجویز می‌شوند؛ استنشاق داروهای مؤثر بر برونش‌ها (سالبوتامول، فلوتیکازون پروپیونات)؛ محلول‌های شست و شو و ژل‌ها (بتادین، لیدوکائین) که برای مجرای ادراری استفاده می‌شود. در دندانپزشکی از ضدعفونی‌کننده‌ها، قابض‌ها و هموستاتیک‌ها اغلب به عنوان رنگ، خمیردندان، دهانشویه، غرغره یا لوزنژ استفاده می‌شود.

۲- **بافت‌های عمیق** با استفاده از سرنگ و سوزن می‌توان به برخی از بافت‌های عمیق دسترسی پیدا کرد اما دارو باید به شکلی باشد که جذب سیستمیک آن آهسته باشد؛ مانند ارتشاح در اطراف عصب یا تزریق داخل نخاعی (لیدوکائین، آمفوتریسین B)، تزریق داخل مفصلی (هیدروکورتیزون استات)، تزریق رتروبولبار (هیدروکورتیزون استات).

۳- تزریق داخل شریانی برای مواد حاجب در آنژیوگرافی استفاده می‌شود. داروهای ضدسرطان را می‌توان داخل شریان ران یا بازوی تزریق کرد تا اثر دارو را بر روی بدخیمی‌های اندام متمرکز کند.

مسیرهای سیستمیک

هدف از تجویز دارو از مسیرهای سیستمیک، ورود آن به جریان خون و توزیع در تمام نقاط بدن از جمله محل اثر می‌باشد (شکل ۱، ۱).

را به شکل آئروسول تحویل می‌دهند. نبولایزرهای جت افشانه‌ای از محلول دارویی را تحت فشار هوا یا اکسیژن ایجاد می‌کنند. روتاهاال نیز یک دستگاه قابل حمل است که در آن یک کپسول (روتاکپ) حاوی پودر بسیار ریز دارو پس از تحریک شدن سوراخ شده و ذرات آزاد شده توسط جریان هوای دمی بیمار آئروسول می‌شوند. در برخی از اسپین‌هاالرها نیز می‌توان از پیشران استفاده نمود. اثربخشی داروی آئروسول به اندازه ذرات آن بستگی دارد: ذرات با قطر ۱ تا ۵ میکرومتر بر روی برونشیول‌ها رسوب کرده و دارو را به طور مؤثری تحویل می‌دهند. ذرات بزرگتر روی اوروفارنکس می‌نشینند، در حالیکه ذرات کمتر از ۱ میکرومتر رسوب نمی‌کنند و به بیرون بازدم می‌شوند.

داروهای نسخه‌خواه و بدون نسخه

طبق قوانین دارویی، اکثر داروها از جمله تمام آنتی‌بیوتیک‌ها باید توسط نسخه‌ای که توسط یک پزشک برای بیمار صادر شده است، فروخته شود. به این داروها «داروهای نسخه‌خواه» اطلاق می‌شود که در هند در جدول H قوانین داروها و مواد آرایشی - بهداشتی (۱۹۴۵) که هر از چند گاهی اصلاح می‌شود، قرار می‌گیرند. با این حال، تعداد اندکی از داروها مانند داروهای ضددرد ساده (پاراستامول و آسپرین)، آنتاسیدها، ملین‌ها (سنا و لاکتولوز)، ویتامین‌ها و ملح آهن نسبتاً بی‌ضرر هستند و می‌توان آنها را بدون نسخه تهیه کرد. به آنها داروهای «بدون نسخه» یا OTC^۱ گفته می‌شود. این داروها را می‌توان از فروشگاه‌های مواد غذایی نیز تهیه کرد.

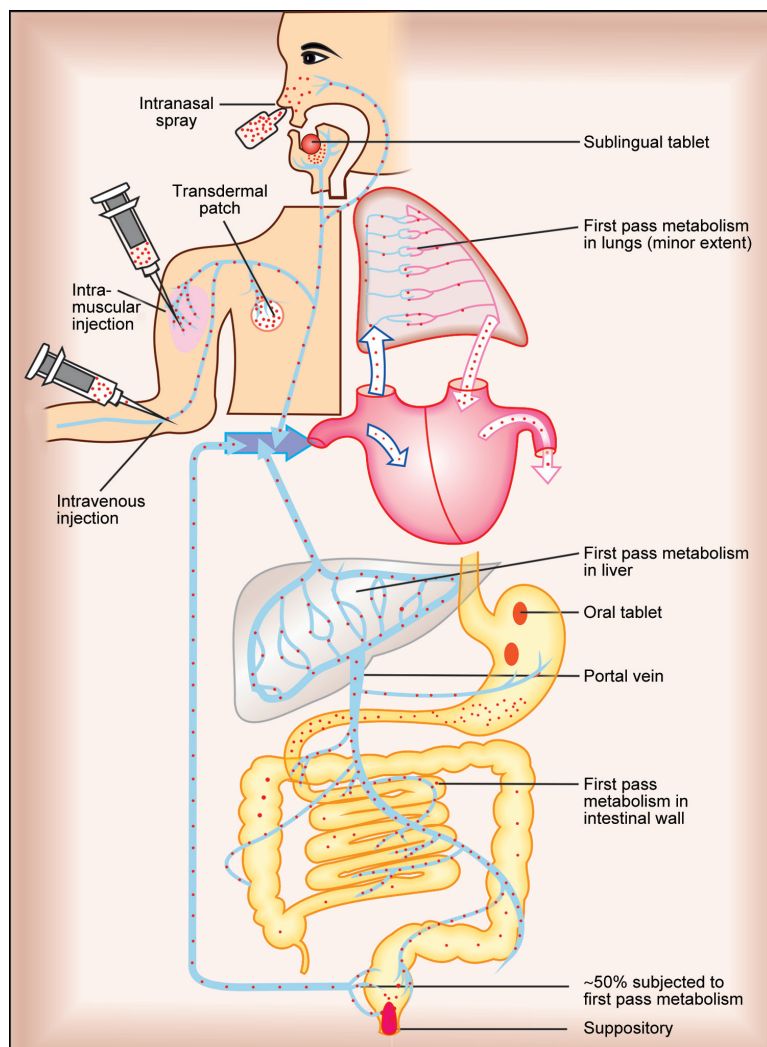
روش‌های تجویز دارو

اکثر داروها را می‌توان به روش‌های مختلفی تجویز کرد. انتخاب روش مناسب در یک موقعیت خاص به دارو و عوامل مرتبط با بیمار بستگی دارد. عمدتاً ملاحظات مشترک، امکان‌پذیر بودن و راحتی، روش مورد استفاده را تعیین می‌کند.

عوامل مؤثر در انتخاب روش تجویز دارو

- ۱- خواص فیزیکی و شیمیایی دارو (جامد، مایع، گاز، انحلال‌پذیری، پایداری، pH، تحریک‌پذیری)
- ۲- محل اثر؛ موضعی و قابل دسترس و یا سیستمیک و غیرقابل دسترس
- ۳- سرعت و میزان جذب دارو از مسیرهای مختلف
- ۴- تأثیرترشحات گوارشی و متابولیسم گذر اول بر روی دارو
- ۵- سرعت مورد نظر برای پاسخ (درمان معمول یا اورژانس)
- ۶- دقت دوزاژ مورد نیاز (تزریق داخل وریدی و استنشاقی می‌تواند تنظیم را دقیق‌تر کند)
- ۷- وضعیت بیمار (بی‌هوشی، استفراغ)

1- over-the-counter



شکل ۱،۱: مسیر عروقی داروهای جذب شده از مسیرهای مختلف سیستمیک و نواحی متابولیسم گذر اول. توجه: تمام داروهایی که به صورت خوراکی تجویز می‌شوند، متابولیسم گذر اول را در دیواره روده و کبد تجربه می‌کنند، در حالیکه تقریباً نیمی از داروی جذب شده از رکتوم از کبد عبور می‌کند. دارو از هر مسیر سیستمیک وارد بدن شود، در معرض متابولیسم گذر اول در ریه‌ها قرار می‌گیرد اما میزان آن برای اکثر داروها جزئی است.

محدودیت‌های روش خوراکی

- اثر آهسته دارد؛ بنابراین برای مواقع اضطراری مناسب نیست.
- تجویز داروهای باطعم ناخوشایند (کلرامفنیکل) دشوار است.
- می‌توان با بسته‌بندی دارو داخل کپسول، این مشکل را برطرف نمود.
- ممکن است باعث تهوع و استفراغ شود.
- در بیمارانی که استفراغ می‌کنند و یا بیهوش هستند، نمی‌توان استفاده کرد.
- برخی از داروها جذب نمی‌شوند (جنتامایسین). جذب برخی از داروها متغیر و وابسته است.
- برخی از داروها توسط ترشحات گوارشی (پنی‌سیلین G، انسولین) یا در کبد (گلیسریل تری‌نترات، تستوسترون، لیدوکائین) در اثر متابولیسم گذر اول از بین می‌روند.

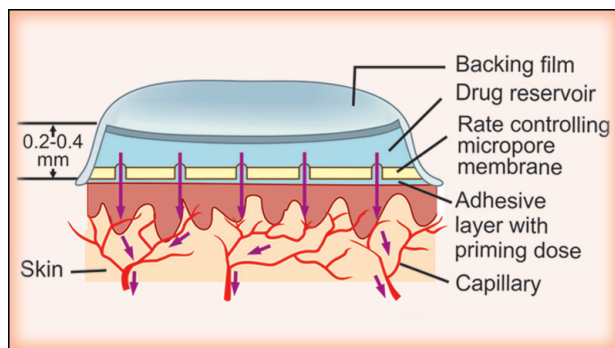
۱- خوراکی این روش قدیمی‌ترین و رایج‌ترین روش تجویز دارو

محسوب می‌شود. روشی ایمن، راحت، غیرتهاجمی، اغلب بدون درد و نیازی به کمک ندارد، دارو نیازی به استریل بودن ندارد بنابراین ارزانتر است.

اشکال جامد (پودر، قرص، کپسول، اسپانسل، دراژه، قرص قالبی، سیستم‌های درمانی گوارشی-GIT) و اشکال مایع (الکزیرها، شربت‌ها، امولسیون‌ها، مخلوط‌ها) را می‌توان به صورت خوراکی تجویز کرد.

نواحی مختلف جبران می‌کند. بنابراین بدون توجه به محلی که دارو بر روی آن مصرف شده است، دارو با سرعت ثابت و قابل پیش‌بینی به پوست می‌رسد: معمولاً در قفسه سینه، شکم، بازو، کمر، باسن یا ناحیه ماستوئید استفاده می‌شود.

چسب‌های پوستی گلیسریل تری‌نیترات، فنتانیل، نیکوتین و استرادیول در هند موجود است، در حالیکه چسب‌های حاوی ایزوسوربید دی‌نیترات، هیوسین و کلونیدین در مناطق دیگر به بازار عرضه می‌شوند. برای داروهای مختلف، چسب‌های پوستی برای ۱ تا ۳ روز طراحی شده است. آنها نسبتاً گران‌تر از اشکال خوراکی هستند اما از متابولیسم گذر اول در امان می‌مانند. تحریک موضعی و اریتم در برخی موارد رخ می‌دهد اما به طور کلی خفیف است. می‌توان با تغییر چرخشی محل استعمال دارو، این امر را به حداقل رساند. در ۲ تا ۷ درصد از موارد، مصرف دارو باید متوقف شود.



شکل ۱،۲: تصویر سیستم دارورسانی از طریق پوست

۵-استنشاقی گاز و مایعات فرار مانند بیهوش‌کننده‌های عمومی به صورت استنشاقی به منظور اثرگذاری سیستمیک استفاده می‌شوند. جذب توسط سطح وسیعی از آئولوها انجام می‌شود و اثرگذاری سریع است. با قطع مصرف، دارو دوباره منتشر شده و به سرعت از طریق هوای بازدمی دفع می‌شود. بنابراین برای کنترل مدیریت باید تنظیم لحظه به لحظه صورت پذیرد. بخار محرک (اتر) باعث التهاب مجاری تنفسی و افزایش ترشحات می‌شود.

۶-بینی غشای مخاط بینی می‌تواند به راحتی بسیاری از داروها را جذب کند. گوارش و کبد را دور می‌زند. برخی از داروها مانند آگونیست‌های GnRH و دسموپرسین که به صورت اسپری یا محلول نبولایز به کار می‌روند، از این طریق مصرف می‌شوند.

۷-تزریقی (Par: فرا-entetral: روده‌ای) به طور معمول «Par-enteral» به تزریق دارو اطلاق می‌شود به طوریکه دارو بدون نیاز به

۲-زیرزبانی (s.l. یا گونه‌ای) قرص یا گلوله حاوی دارو در زیر زبان قرار می‌گیرد و در دهان له شده و روی مخاط دهان پخش می‌شود. فقط داروهای محلول در چربی و غیرتحریک‌کننده را می‌توان با این روش تجویز کرد. جذب نسبتاً سریعی دارد- اثر دارو می‌تواند در عرض چند دقیقه ظاهر شود. اگرچه ناخوشایند است، اما فرد بیمار می‌تواند پس از بروز اثر مورد نظر، دارو را از دهان خارج کند. مزیت اصلی این روش دور زدن کبد بوده و داروهایی که متابولیسم گذر اول بالایی دارند، مستقیم وارد گردش خون سیستمیک می‌شوند. داروهایی که به صورت زیرزبانی تجویز می‌شوند عبارتند از: گلیسریل تری‌نیترات، بوپرنورفین، دزآمینو-اکسی‌توسین.

۳-رکتال برخی از داروها به عنوان شیاف یا تنقیه استفاده می‌شوند و پس از جذب شدن، اثر سیستمیک بر جای می‌گذارند. این روش به ویژه برای داروهای تحریک‌کننده و ناخوشایند و زمانی که بیمار استفراغ مکرر دارد، کاربرد دارد. با این حال این روش نسبتاً ناخوشایند و شرم‌آور است. جذب آهسته‌تر، نامنظم و اغلب غیرقابل پیش‌بینی است؛ اگرچه محلول دیازپام و شیاف پاراستامول در کودکان از رکتوم جذب می‌شوند. داروی جذب شده از طریق وریدهای هموروئید خارجی (حدود ۵۰٪) کبد را دور می‌زند. التهاب رکتوم می‌تواند در اثر داروهای تحریک‌کننده ایجاد شود. ایندومتاسین، دیازپام، ارگوتامین و برخی از داروهای دیگر گاهی از طریق رکتوم تجویز می‌شوند.

۴-جلدی داروهایی که انحلال‌پذیری بالایی در چربی دارند، برای جذب آهسته و طولانی‌مدت بر روی پوست استفاده می‌شوند. کبد نیز دور زده می‌شود. دارو را می‌توان داخل پماد فرموله کرده و در ناحیه خاصی از پوست استفاده نمود.

سیستم‌های درمانی پوستی (TTS) این داروها ابزاری هستند که چسبنده با اشکال و اندازه‌های مختلف (۵ تا ۲۰ سانتیمتر مربع) هستند و دارو را با سرعت ثابتی از طریق لایه شاخی به گردش خون سیستمیک می‌رسانند (شکل ۱،۲). دارو (به صورت محلول یا متصل به یک پلیمر) در مخزنی بین لایه پشתי مسدودکننده و یک غشای با منافذ ریز که کنترل‌کننده سرعت است، نگهداری می‌شود؛ سطح زیرین آن به یک چسب حاوی دوز اولیه دارو که توسط فیلم دیگری محافظت می‌شود، آغشته شده است و بلافاصله قبل از مصرف کنده می‌شود. دارو پس از جذب شدن از طریق پوست وارد گردش خون می‌شود. غشای حاوی منافذ ریز به گونه‌ای است که موجب آهسته بودن سرعت انتقال دارو به سطح پوست می‌شود. این امر هرگونه تغییر در میزان جذب را با توجه به ویژگی‌های

تخریب‌پذیر نیازی نیست. این روش برای هورمون‌ها و داروهای ضدبارداری مانند NORPLANT آزمایش شده است.

ب) داخل عضلانی^۲ (i.m.) دارو در یکی از عضلات اسکلتی بزرگ از جمله دلتوئید، سه سر، گلوئوس ماکسیموس و رکتوس فموریس تزریق می‌شود. عضلات اعصاب حسی کمتری دارد (عواملی که اثر تحریک‌کننده خفیفی دارند، قابل تزریق هستند) اما دارای عروق خونی فراوانی هستند (جذب سریعتر می‌باشد). این روش درد کمتری دارد اما تزریق فرد به خودش عملی نیست زیرا تزریق باید عمیق باشد. فرآورده‌های مخزن را می‌توان با این روش تزریق کرد. در بیمارانی که داروهای ضدانعقاد مصرف می‌کنند، باید از تزریق عضلانی خودداری شود.

ج) داخل وریدی (i.v.) دارو به صورت بولوس (در زبان یونانی به معنی لامپ یا حباب) یا به آرامی در طی چند ساعت در یکی از وریدهای سطحی به صورت انفوزیون تزریق می‌شود. دارو مستقیماً وارد جریان خون شده و تأثیر آن به سرعت ایجاد می‌شود. در شرایط اضطراری حائز اهمیت است. اینتیمای ورید حساس نیست و دارو با خون رقیق می‌شود؛ بنابراین حتی داروهای بسیار تحریک‌کننده را نیز می‌توان به صورت داخل‌وریدی تزریق کرد اما خطرات آن عبارتند از: ترومبوفلیت وریدی که داخل آن تزریق شده و نکروز بافت‌های مجاور در صورت برونریزی. این عوارض را می‌توان با رقیق کردن دارو یا تزریق آن به داخل آنژیوکت وریدی به حداقل رساند. فقط محلول‌های آبی (نه سوسپانسیون) را می‌توان به صورت داخل وریدی تزریق کرد و هیچ فرآورده مخزن برای تزریق با این روش وجود ندارد. کمترین دوز از دارو در این روش مورد نیاز دارو است (فراهمی زیستی ۱۰۰٪) و می‌توان دارو با حجم زیاد را نیز تزریق کرد. یکی از مزیت‌های مهم این روش این است که پاسخ بیمار مانند فشارخون به طور دقیق قابل اندازه‌گیری بوده و در مورد داروی کوتاه اثر (مانند نیتروپروساید سدیم)، تیتراسیون دوز با پاسخ امکان‌پذیر است. با این حال این روش خطرناک است و اندامهای حیاتی مانند قلب و مغز در معرض غلظت بالای دارو قرار می‌گیرند. احتمال ایجاد آمبولی هوا نیز وجود دارد.

د) داخل جلدی دارو با ایجاد تاول در پوست تزریق می‌شود (مانند واکسن BCG، تست حساسیت) یا با ایجاد اسکار و یا ایجاد سوراخ چندگانه در اپیدرم توسط یک قطره از دارو انجام می‌شود. این روش فقط برای اهداف خاص کاربرد دارد.

عبور از مخاط روده مستقیماً وارد مایع بافتی یا خون می‌شود. فاقد محدودیت‌های تجویز خوراکی است. عمل دارو سریعتر و مطمئن‌تر می‌باشد (در مواقع اضطراری حائز اهمیت است). موجب تحریک معده و استفراغ نمی‌شود. حتی در بیمارانی که دچار استفراغ هستند و یا بی‌هوش شده‌اند نیز می‌توان از روش تزریقی استفاده کرد. احتمال تداخل دارو با غذا یا ترشحات گوارشی وجود ندارد. کبد دور زده می‌شود.

معایب روش تزریقی عبارتند از: دارو باید استریل باشد، گران است، روش تهاجمی و دردناکی محسوب می‌شود، شخص دیگری مورد نیاز است (اگرچه تزریق فرد به خودش امکان‌پذیر است مثلاً انسولین توسط بیماران دیابتی به خودشان تزریق می‌شود)، احتمال آسیب بافت موضعی وجود دارد. به طور کلی احتمال آسیب و خطر آن در مقایسه با روش خوراکی بیشتر است. مهمترین روش‌های تزریقی عبارتند از:

الف) زیرجلدی^۱ (s.c.) در این روش دارو داخل بافت شل زیرجلدی که تعصیب زیادی دارد (داروهای تحریک‌کننده قابل تزریق نیستند) اما عروق کمتری دارند (جذب کندتر است)، تزریق می‌شود. فرد قادر به تزریق به خود می‌باشد زیرا نیازی به نفوذ دارو به صورت عمیق وجود ندارد. در بیماران دچار شوک که تنگی عروق دارند، باید از این روش اجتناب نمود؛ جذب به تأخیر می‌افتد. فرآورده‌های مخزنی^۲، محلول‌های روغنی یا سوسپانسیون‌های آبی را می‌توان برای اثر طولانی‌مدت تزریق کرد. برخی از اشکال این روش عبارتند از:

- **درموجست** در این روش از سوزن استفاده نمی‌شود. یک جت حاوی محلول دارویی با سرعت بالا از یک منفذ ریز با استفاده از ابزاری شبیه تفنگ خارج می‌شود. محلول از لایه‌های سطحی عبور کرده و به بافت زیرجلدی می‌رسد. این روش بدون درد بوده و برای تلقیح انبوه مناسب می‌باشد.

- **کاشت پلت** دارو مانند DOCA و تستوسترون به صورت پلت جامد توسط تروکار و یا کانولا کاشته می‌شود. این روش باعث آزادسازی پایدار دارو در طول هفته‌ها و ماه‌ها می‌شود.

- **ایمپلنت‌های سیالیستی (غیر قابل تجزیه زیستی) و زیست تخریب‌پذیر** داروی کریستالی داخل لوله و یا کپسول ساخته شده از مواد مناسب، بسته‌بندی شده و در زیر پوست کاشته می‌شود. دارو در طی ماه‌ها به طور آهسته و یکنواخت آزاد شده و سطح ثابتی در خون ایجاد می‌کند. ایمپلنت غیرقابل تجزیه زیستی باید برداشته شود اما برای ایمپلنت زیست

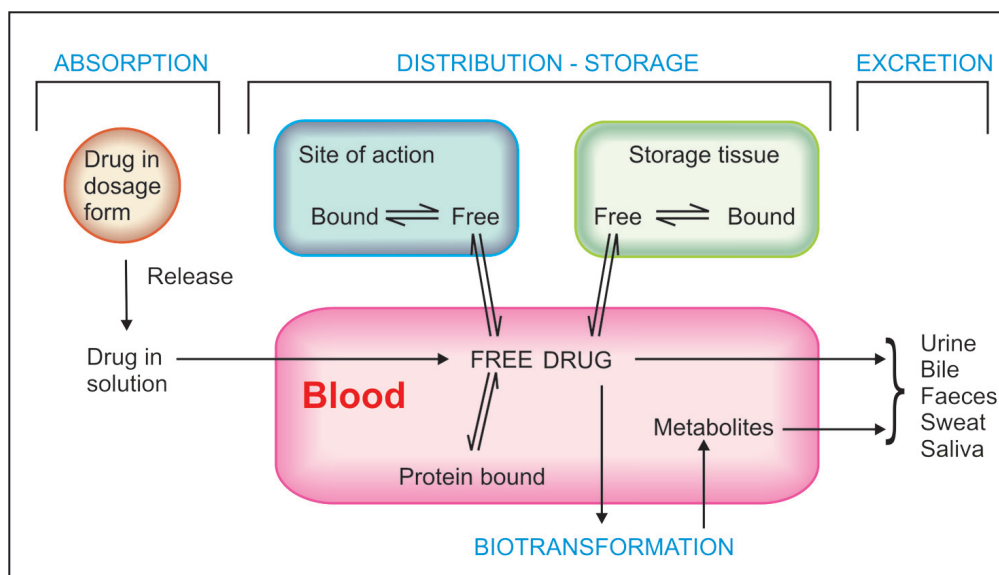
1- Subcutaneous

2- Repository

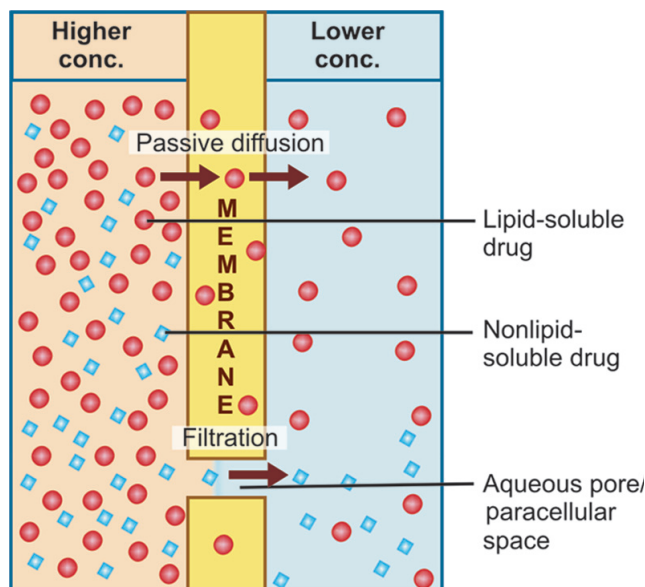
فارماکوکینتیک

غشای بیولوژیکی یک غشای دو لایه‌ای (با ضخامت حدود ۱۰۰ آنگستروم) متشکل از مولکول‌های فسفولیپید و کلسترول است؛ گروه‌های قطبی این مولکول‌ها در سطح قرار گرفته و زنجیره‌های غیرقطبی هیدروکربنی با مولکول‌های پروتئینی خارجی و داخلی در ماتریکس قرار دارند (شکل ۲،۲). پروتئین‌ها می‌توانند آزادانه در غشا شناور باشند. برخی از پروتئین‌های داخلی که داخل غشا وجود دارند، برخی از منافذ آبی ریز را احاطه می‌کنند. فضاها یا کانال‌های جنب‌سلولی نیز بین سلول‌های اپیتلیال و یا اندوتلیال وجود دارد. سایر پروتئین‌های جذب شده نقش آنزیمی، حامل، گیرنده یا انتقال سیگنال دارند.

فارماکوکینتیک به مطالعه کمی حرکت دارو در داخل و خارج بدن اطلاق می‌شود. طرح کلی فرآیندهای فارماکوکینتیک در شکل ۲،۱ نشان داده شده است. شدت پاسخ به غلظت دارو در محل اثر و همچنین به ویژگی‌های فارماکوکینتیک بستگی دارد. بنابراین ملاحظات فارماکوکینتیک، روش تجویز، دوز، زمان شروع اثر، زمان اوج اثر، طول مدت اثر و در نتیجه دفعات تجویز دارو را تعیین می‌کند. انتقال دارو از طریق غشاهای بیولوژیکی در تمام فرآیندهای فارماکوکینتیک دخیل است.



شکل ۲،۱: تصویر شماتیک از فرآیندهای فارماکوکینتیک

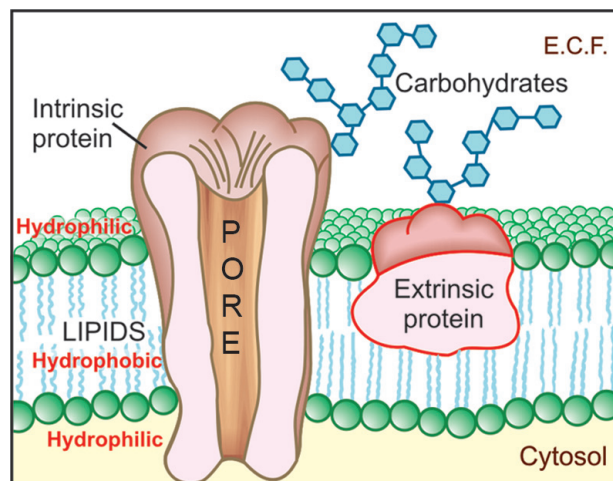


شکل ۲،۳: تصویری از انتشار غیرفعال و فیلتراسیون در غشای بیولوژیکی لیپوئیدی با منافذ آبی

داروها از طریق غشا به دو روش زیر انتقال می‌یابند:

(الف) فیلتراسیون و انتشار غیرفعال

(ب) انتقال اختصاصی



شکل ۲،۲: غشای بیولوژیکی

... (۱)

pK_a لگاریتم منفی ثابت تفکیک اسیدی الکترولیت ضعیف

است. اگر غلظت داروی یونیزه $[A^-]$ برابر با غلظت داروی غیر یونیزه $[HA]$ باشد، آنگاه:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 1$$

از آنجا که $\log 1$ برابر با صفر است، بنابراین:

$$pH = pK_a \quad (۲) \dots$$

بنابراین زمانی که ۵۰٪ از دارو یونیزه می‌شود، pK_a از نظر عددی برابر با pH خواهد بود. اگر pH یک واحد افزایش یابد، آنگاه:

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 1, \quad \frac{[A^-]}{[HA]} = 10$$

همچنین اگر pH یک واحد کاهش یابد، آنگاه:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 1/10$$

بنابراین داروهایی که اسید ضعیفی هستند و با کاتیون‌ها نمک تشکیل می‌دهند (سدیم فنوباریتون، سدیم سولفادیازین، پتاسیم پنی‌سیلین V در pH قلیایی بیشتر یونیزه می‌شوند و با تغییر pH

انتشار غیرفعال

این دارو در جهت شیب غلظت از غشا عبور می‌کند و غشا نقش فعالی در این فرآیند ندارد. این روش انتقال، مهمترین مکانیسم عبور برای اکثر داروها محسوب می‌شود. داروها مواد خارجی هستند و تنها برخی از متابولیت‌های طبیعی توسط مکانیسم‌های تخصصی عبور می‌کنند.

داروهای محلول در چربی با انحلال در ماتریس لیپوئیدی غشا منتشر می‌شوند (شکل ۲،۳)؛ سرعت انتقال متناسب با ضریب تقسیم آب به لیپید دارو است. هر چقدر غلظت داروی محلول در چربی بیشتر باشد، سریعتر از غشا عبور خواهد کرد. همچنین هر چقدر اختلاف غلظت دارو در دو طرف غشا بیشتر باشد، انتشار آن سریعتر است.

تأثیر pH اکثر داروها الکترولیت‌های ضعیفی هستند یعنی یونیزاسیون آنها وابسته به pH است (الکترولیت‌های قوی را که در pH اسیدی و قلیایی تقریباً به طور کامل یونیزه می‌شوند، مقایسه کنید). یونیزاسیون اسید ضعیف HA از این رابطه بدست می‌آید:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

فیلتراسیون

فیلتراسیون عبارت است از عبور دارو از منافذ آبی موجود در غشا یا از طریق فضاهای جنب سلولی. چنانچه جریان هیدرودینامیکی حلال تحت شیب فشار هیدرواستاتیک یا اسمزی رخ دهد (بیشتر مویرگها از جمله گلومرولها) این امر تسریع می شود. اگر اندازه مولکولی ذرات دارویی کوچکتر از قطر منافذ باشد، داروهای نامحلول در چربی از غشاهای بیولوژیکی عبور می کنند (شکل ۲،۳). اکثر سلولها (مخاط روده و RBC) دارای منافذ بسیار کوچک (۴۰-۴۰۰ نانگستروم) هستند و داروهای با وزن مولکولی ۱۰۰ یا ۲۰۰ نمی توانند عبور کنند. با این حال مویرگها (به جز مویرگهای مغزی) دارای فضاهای جنب سلولی بزرگی (۴۰۰ نانگستروم) هستند و بیشتر داروها (حتی آلبومین) می توانند از طریق آنها فیلتر شوند (شکل A ۲،۸). بنابراین انتشار داروها بیشتر از انحلال پذیری دارو در چربی یا pH محیط به به سرعت جریان خون داخل مویرگها بستگی دارد.

انتقال اختصاصی

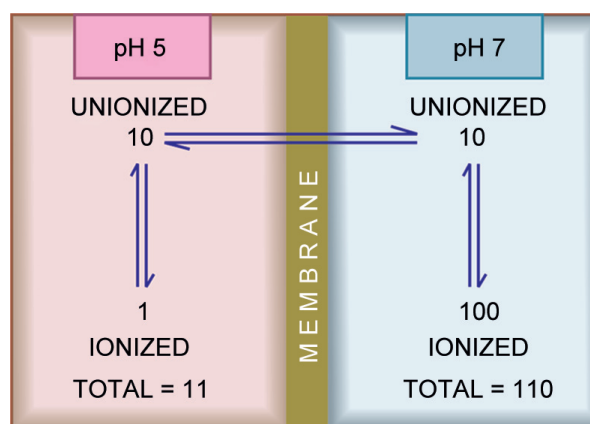
این حالت توسط ناقل یا پینوسیتوز اتفاق می افتد.

انتقال توسط حامل

تمام غشاهای سلولی پروتئین های داخل غشایی بیان می کنند که به عنوان حامل یا ناقل یون های مهم فیزیولوژیکی، مواد مغذی، متابولیت ها و انتقال دهنده ها در غشا عمل می کنند. در برخی نواحی ناقل هایی وجود دارند که زئوبیوتیک ها^۱ از جمله داروها و متابولیت های آنها را جابه جا می کنند. برخلاف کانال هایی که برای زمان محدودی باز می شوند و اجازه عبور برخی از یون ها را می دهند، ناقل ها به طور موقتی با سوبسترای خود (یون یا ترکیب آلی) ترکیب می شوند و پس از یک تغییر ساختاری، سوبسترا را به سمت دیگر غشا میبرد و در آنجا جدا شده و ناقل به حالت اولیه خود باز می گردد (شکل ۲،۵).

الف) انتشار تسهیل شده. این ناقل متعلق به خانواده ناقل های حمل کننده املاح (SLC) می باشد و بدون نیاز به انرژی و به صورت غیرفعال عمل می کند و سوبسترا را در جهت شیب الکتروشیمیایی خود، یعنی از غلظت بالاتر به غلظت پایین تر، جابه جا می کند (شکل A ۲،۵). این ناقل فقط جریان سوبستراهایی را که انتشار ضعیفی دارند، تسهیل می کند مثلاً ورود گلوکز به سلول های عضلات و چربی توسط ناقل گلوکز ۴ GLUT.

به میزان یک واحد، تغییر ۱۰ برابری در یونیزاسیون اتفاق می افتد. داروهای قلیایی ضعیف مانند آتروپین سولفات، افرین هیدروکلرید و کلروکین فسفات که با آنیون ها نمک تشکیل می دهند در pH اسیدی بیشتر یونیزه می شوند. از آنجاکه یون ها در چربی نامحلول هستند، منتشر نمی شوند و اختلاف pH در ظرفین غشا می تواند باعث توزیع داروهای اسیدی و بازی ضعیف شود (شکل ۲،۴).



شکل ۲،۴: تأثیر اختلاف pH در دو طرف غشای بیولوژیکی بر توزیع یک داروی اسیدی ضعیف با $pK_a = 6$

پیامدهای این ملاحظه عبارتند از:

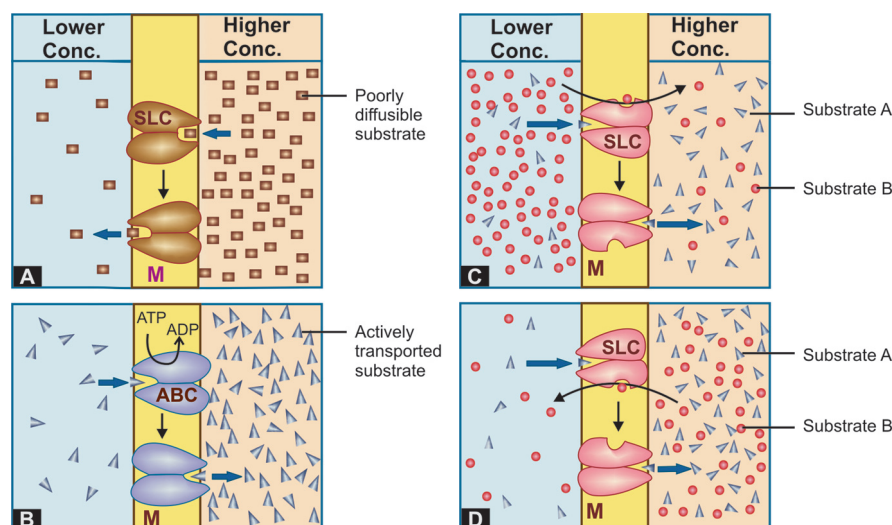
(الف) داروهای اسیدی مانند آسپرین (pK_a ۳،۵) تا حدود زیادی در pH اسیدی معده غیر یونیزه باقی می مانند و توسط معده جذب می شوند، در حالیکه داروهای قلیایی مانند آتروپین (pK_a ۱۰) به میزان زیادی یونیزه شده و تنها از طریق روده جذب می شوند.

(ب) شکل غیر یونیزه داروهای اسیدی که از غشای سطحی سلول های مخاطی معده عبور می کنند، در داخل سلول به شکل یونیزه شده تبدیل می شوند (pH ۷،۰) و سپس به آرامی وارد مایع خارج سلولی می شوند. به این پدیده به دام انداختن یون می گویند؛ الکتروولیت ضعیفی که از غشا عبور می کند و در pH محیطی قرار می گیرد که نمی تواند از آن خارج شود. این امر ممکن است به سلول های مخاط معده ناشی آسیب وارد کند.

(ج) داروهای قلیایی به غلظت های داخل سلولی بالاتری می رسند (pH ۷،۰ در مقابل pH ۷،۴ پلاسما).

(د) داروهای اسیدی در ادرار قلیایی بیشتر یونیزه می شوند؛ در مجاری کلیوی باز جذب نشده و سریعتر دفع می گردند. بنابراین داروهای قلیایی در ادرار اسیدی سریعتر دفع می شوند.

داروهای غیر الکتروولیتی و محلول در چربی (اتانول، دی اتیل اتر) به راحتی از غشاهای بیولوژیکی عبور کرده و انتقال آنها وابسته به pH نیست.



شکل ۲،۵: انواع مختلف انتقال از طریق غشای بیولوژیکی به واسطه حامل
ABC- ناقل متصل به ATP؛ SLC- ناقل املاح؛ M- غشا

انتشار تسهیل‌شده: حامل (SLC) در جهت شیب غلظت به سوبسترا که قدرت نفوذ کمی دارد، متصل می‌شود و از محلی که غلظت بالایی دارد به سمت غلظت کم حرکت می‌دهد به طوریکه نیازی به انرژی ندارد.
انتقال فعال اولیه: حامل (ABC) انرژی را مستقیماً با هیدرولیز ATP بدست می‌آورد و سوبسترا را در خلاف جهت شیب غلظت (از غلظت کم به زیاد) به حرکت در می‌آورد.

هم انتقالی (Symport): حامل با استفاده از انرژی حاصل از حرکت همسو با سوبسترای B، سوبسترای A را برخلاف شیب غلظت خود حرکت می‌دهد. پادیر (Antiport): حامل با استفاده از انرژی حاصل از حرکت ناهم‌سوی سوبسترای B، سوبسترای A را برخلاف شیب غلظت خود حرکت می‌دهد. حامل سوبسترا (یا نوع سوبسترا مانند آنیون آلی) اختصاصی و اشباع پذیر است، به طور رقابتی توسط آنالوگ‌هایی که از همان ناقل استفاده می‌کند، مهار می‌شود و عبور دارو از داخل ناقل آهسته‌تر از کانال است. بسته به نیاز انرژی، دو نوع انتقال توسط حامل وجود دارد:

۲) انتقال فعال ثانویه

در این نوع انتقال فعال که توسط مجموعه دیگری از ناقل‌های املاح انجام می‌شود، انرژی لازم برای انتقال یک ملح توسط انرژی حاصل از حرکت ملح دیگر (عمدتاً Na^+) در جهت شیب غلظت به دست می‌آید. هنگامی که شیب غلظت به گونه‌ای باشد که هر دو ملح در یک جهت حرکت کنند (شکل C ۲،۵) به آن هم انتقالی یا سیمپورت می‌گویند، اما زمانی که آنها در مخالف جهت یکدیگر حرکت کنند (شکل D ۲،۵) به آن پادیر یا آنتی‌پورت (تبادل) اطلاق می‌نامند. انرژی متابولیک (ناشی از هیدرولیز ATP) به منظور بالا نگه داشتن غلظت الکتروشیمیایی ملح دوم در غشا مصرف می‌شود. پلی‌پپتید ناقل آنیون آلی $^2\text{OATP}$ و ناقل کاتیون آلی ^3OCT که به میزان زیادی در کانالیکولی‌های کبد و مجاری کلیوی بیان می‌شوند، ناقل‌های فعال ثانویه محسوب می‌شوند که در متابولیسم و دفع داروها و متابولیت‌ها (به ویژه گلوکوکورتیکوئیدها) حائز اهمیت هستند. ناقل‌های وابسته به Na^+ و Cl^- انتقال‌دهنده عصبی برای نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین (NET، SERT و DAT) ناقل‌های فعال SLC هستند که هدف اثرگذاری داروهایی مانند ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) و کوکائین هستند.

ب) انتقال فعال. این انتقال به انرژی نیاز دارد؛ توسط سموم متابولیک مهار می‌شود و املاح را در خلاف جهت شیب الکتروشیمیایی خود (از غلظت کم به غلظت زیاد) منتقل می‌کند؛ بنابراین تجمع انتخابی یک ماده در یک طرف غشا ایجاد می‌شود. داروهای مربوط به متابولیت‌های طبیعی می‌توانند از فرآیندهای انتقالی که برای این متابولیت‌ها در نظر گرفته شده است، استفاده کنند؛ مثلاً لوودوپا و متیل‌دوپا به طور فعال توسط ناقل اسید آمینه آروماتیک از روده جذب می‌شوند. علاوه بر ناقل‌های نسبتاً غیرانتخابی مانند گلیکوپروتئین p-gp را برای مقابله با زنبیوتیک‌ها بیان کرده است. انتقال فعال بسته به منبع نیروی محرکه می‌تواند اولیه یا ثانویه باشد.

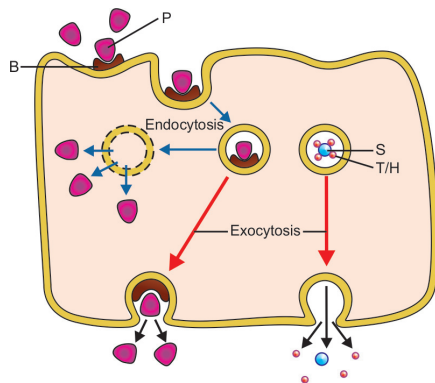
۱) انتقال فعال اولیه انرژی به صورت مستقیم از هیدرولیز ATP بدست می‌آید (شکل B ۲،۵). ناقل‌ها متعلق به خانواده ناقل‌های متصل به ATP (ABC) هستند به طوریکه حلقه‌های داخل سلولی آنها فعالیت ATPase دارد.

گلیکوپروتئین p مشهورترین ناقل می‌باشد که با انتقال فعال اولیه عمل می‌کند. پروتئین ۲ مرتبط با مقاومت چنددارویی^۱ (MRP۲) و پروتئین مقاومت به سرطان پستان (BCRP) ناقل‌های دیگر حائز اهمیت فارماکولوژیکی هستند.

2- organic anion transporting polypeptide
3- organic cation transporter

2- multidrug resistance associated protein2

انتقال وزیکولی



شکل ۲،۶: انتقال وزیکولی (اگزوسیتوز و آندوسیتوز)

آندوسیتوز: مولکول بزرگ (P) به پروتئین اتصال (B) واقع در سطح سلول متصل می‌شود. غشا در داخل کشیده شده و وزیکول ایجاد می‌کند. وزیکول می‌تواند داخل سلول باقی بماند، یا محتویات خود را داخل سیتوپلاسم آزاد می‌کند و یا محتویات خود را با اگزوسیتوز به خارج سلول آزاد می‌کند.

اگزوسیتوز: مولکول، انتقال‌دهنده و یا هورمون (H یا T) که در وزیکول داخل سلولی ذخیره شده است، به صورت کمپلکس با پروتئین (S) توسط اگزوسیتوز ترشح می‌شود.

برخی از ترکیبات که حاوی مولکول‌های بزرگ و غیرقابل نفوذ هستند، در داخل وزیکول به درون سلول وارد می‌شوند (آندوسیتوز) و یا از سلول خارج می‌شوند (اگزوسیتوز). یک پروتئین متصل به غشا، با ترکیبات کمپلکس تشکیل داده و باعث ایجاد وزیکول می‌شوند (شکل ۲،۶). سپس وزیکول از سلول جدا شده و در داخل باقی می‌ماند و یا می‌تواند محتویات خود را داخل سیتوپلاسم آزاد کند؛ همچنین می‌تواند خود را به غشا رسانده و به آن متصل شود و محتویات خود را به خارج سلول آزاد نماید (اگزوسیتوز).

انتقال وزیکولی در مورد پروتئین‌ها و مولکول‌های بزرگ نیز می‌تواند رخ دهد. بیشتر داروها نیز با روش انتقال وزیکولی منتقل می‌شوند. فقط ویتامین B۱۲ بعد از اتصال به پروتئین فاکتور داخلی از روده جذب می‌شود. بیشتر هورمون‌ها مانند انسولین و انتقال‌دهنده‌های عصبی از جمله نورآدرنالین توسط اگزوسیتوز از پایانه عصب یا سلول ترشح و یا آزاد می‌شوند.

جذب

همانطور که باد خشک شدن لباس را تسریع می‌نماید.

روش تجویز

روش تجویز دارو بر جذب دارو تأثیر می‌گذارد زیرا هر کدام از روشهای تجویز دارو ویژگی‌های اختصاصی خود را دارد.

روش خوراکی

مهمترین مانع در برابر داروهای خوراکی، پوشش اپیتلیالی دستگاه گوارش می‌باشد که خاصیت لیپوئیدی دارد. داروهای غیر یونیزه محلول در چربی مانند اتانول به آسانی از معده و روده با سرعتی متناسب با ضریب تقسیم لیپید به آب جذب می‌شوند. داروهای اسیدی از جمله سالیسیلات‌ها و باربیتورات‌ها عمدتاً در ترشحات اسیدی معده به فرم غیر یونیزه تبدیل شده و از معده جذب می‌شوند در حالیکه داروهای قلیایی مانند مورفین و کینین یونیزه شده و با رسیدن به دوازدهه جذب می‌شوند. جذب داروهای اسیدی از معده آهسته است زیرا مخاط ضخیم بوده و با موکوس پوشیده شده است و سطح آن کوچک می‌باشد. بنابراین تخلیه سریع معده، جذب دارو را تسریع می‌بخشد. انحلال یک پدیده سطحی است و اندازه ذرات دارو در شکل جامد بر سرعت انحلال و سرعت جذب آن مؤثر است.

به حرکت دارو از محل تجویز به داخل گردش خون، جذب گفته می‌شود. کسری از دوز تجویز شده دارو که جذب می‌شود و سرعت جذب حائز اهمیت هستند. به جز زمانی که دارو به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، دارو باید از غشاهای بیولوژیکی عبور کند. جذب توسط عوامل ذکر شده کنترل می‌شود. سایر عوامل مؤثر بر جذب عبارتند از:

انحلال پذیری در آب داروهای که به شکل جامد تجویز می‌شوند باید قبل از جذب در بیوفاز آبی حل شوند. برای داروهای که انحلال پذیری ضعیفی در آب (آسپرین، گریزئوفولوین) دارند، سرعت انحلال بر میزان جذب حاکم است. بدیهی است زمانی که دارو به صورت محلول در آب مصرف شود، سریعتر از زمانی که شکل جامد یا روغنی تجویز می‌شود، جذب می‌گردد.

غلظت انتقال غیرفعال به شیب غلظت بستگی دارد. داروی تجویز شده به صورت محلول غلیظ سریعتر از محلول رقیق جذب می‌شود. **سطح جذب کننده** هر چقدر سطح جذب کننده بزرگتر باشد، جذب سریعتر خواهد بود.

میزان عروق خونی در سطح جذب کننده گردش خون دارو را از محل جذب خارج کرده و شیب غلظت را در سراسر سطح جذب حفظ می‌کند. افزایش جریان خون جذب دارو را تسریع می‌بخشد

می‌شوند. بنابراین بسیاری از داروهایی که از راه خوراکی جذب نمی‌شوند، از طریق تزریقی قابلیت جذب دارند.

جذب از محل تزریق زیرجلدی آهسته‌تر از تزریق داخل عضلانی است اما جذب با هر دو روش سریعتر و قابل پیش‌بینی‌تر از جذب خوراکی می‌باشد. گرما و ورزش عضلانی با افزایش جریان خون، جذب دارو را تسریع می‌کند در حالیکه داروهای منقبض‌کننده عروق از جمله آدرنالین تزریق شده همراه با دارو (بی‌حس‌کننده‌های موضعی) جذب را به تأخیر می‌اندازد. بسیاری از فرآورده‌های مخزنی از جمله بنزاتین پنی‌سیلین و پروژستین‌های مخزن را می‌توان با این روش‌ها تجویز کرد.

محل‌های موضعی (پوست، قرنیه، غشاهای مخاطی)

جذب سیستمیک پس از مصرف موضعی عمدتاً به انحلال‌پذیری دارو در لیپید بستگی دارد. تعداد معدودی از داروها از قابلیت نفوذ در پوست سالم را دارند. گلیسرین تری‌نیترات، فنتانیل و استرادیول در این شرایط استفاده می‌شوند. جذب را می‌توان با مالش دارو در یک پایه روغنی یا با استفاده از پانسمان بسته که باعث آبرسانی پوست می‌شود، افزایش داد. حشره‌کش‌های ارگانوفسفره در تماس با پوست می‌توانند باعث سمیت سیستمیک شوند. سطوح ساییده شده داروها را به راحتی جذب می‌کنند.

فیزوستیگمین محلول در چربی و غیر یونیزه توانایی نفوذ در قرنیه را دارد اما نتوستیگمین یونیزه‌شده قادر به نفوذ نمی‌باشد. همچنین غشای مخاطی دهان، راست روده و واژن داروهای لیپوفیل را جذب می‌کنند.

فراهمی زیستی

فراهمی‌زیستی به سرعت و میزان جذب یک دارو اشاره دارد و توسط منحنی غلظت-زمان در خون یا از طریق دفع در ادرار تعیین می‌شود (شکل ۲.۷). فراهمی‌زیستی اندازه‌گیری کسری (F) از دوز تجویز شده دارو است که بدون تغییر به گردش خون سیستمیک می‌رسد. فراهمی‌زیستی داروی تزریق شده به روش داخل وریدی ۱۰۰٪ می‌باشد اما به روش خوراکی کمتر خواهد بود زیرا:

- (الف) دارو ممکن است جذب ناقص داشته باشد.
- (ب) داروی جذب شده ممکن است در دیواره روده یا کبد متابولیسم گذر اول داشته باشد یا از طریق صفرا دفع شود.
- فراهمی‌زیستی ناقص پس از تزریق زیرجلدی یا داخل عضلانی شایع نیست اما ممکن است به دلیل اتصال موضعی دارو رخ دهد.

وجود غذا باعث رقیق شدن دارو و تأخیر در جذب می‌شود. بعلاوه برخی از داروها مانند تتراسایکلین‌ها با کلسیم موجود در شیر کمپلکس‌هایی با جذب ضعیف تشکیل می‌دهند. همچنین غذا سرعت تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازد. بنابراین بیشتر داروها با معده خالی مصرف می‌شوند تا جذب بهتری داشته باشند. با این حال برخی استثناهایی نیز وجود دارد: غذای چرب باعث افزایش جذب لومفانتین^۱ می‌شود. داروهایی مانند جنتامایسین و نفوستیگمین که میزان یونیزاسیون بالایی دارند، به صورت خوراکی جذب نمی‌شوند. برخی از داروها در دستگاه گوارش تجزیه می‌شوند: پنی‌سیلین G توسط اسید و انسولین توسط پپتیدازها تجزیه شده و به صورت خوراکی فاقد اثر هستند. قرص‌های پوشش‌دار روده‌ای (دارای پوشش مقاوم در برابر اسید) و فرآورده‌های آهسته‌رهش (ذرات دارویی با موادی که به آرامی حل می‌شوند، پوشیده شده‌اند) برای غلبه بر ناپایداری در برابر اسید معده، جلوگیری از تحریک شدن معده و کوتاه بودن اثر دارو استفاده می‌شوند.

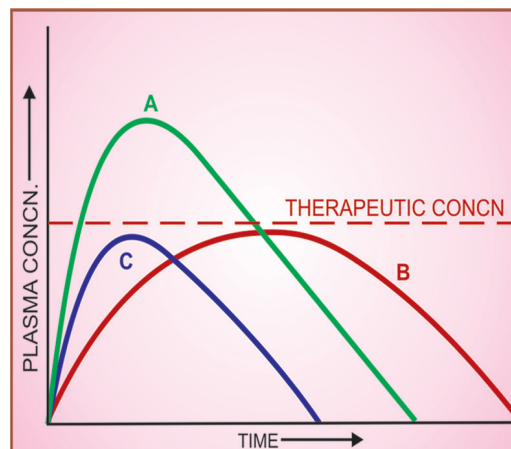
جذب خوراکی برخی از داروها مانند دیگوکسین و سیکلوسپورین محدود است زیرا بخشی از داروی جذب شده توسط ناقل گلیکوپروتئین p که در اپیتلیوم روده وجود دارد، به مجرای روده بازگردانده می‌شود.

جذب یک دارو می‌تواند تحت تأثیر سایر داروهایی که همزمان با آن مصرف می‌شوند، قرار بگیرد. اثر لومن یعنی تشکیل کمپلکس‌های نامحلول مانند تتراسایکلین‌ها، فرآورده‌های حاوی آهن با نمک‌های کلسیم و آنتاسیدها، یا سیپروفلوکساسین با سوکرافات. این تداخل را می‌توان با تجویز دو دارو با فاصله ۲ تا ۳ ساعت به حداقل رساند. تغییر فلور روده توسط آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است چرخه انتروپاتیک داروهای ضدبارداری خوراکی و دیگوکسین را مختل کند. داروها همچنین می‌توانند جذب را با اثر بر دیواره روده تغییر دهند: تغییر حرکت (آنتی‌کولینرژیک‌ها، داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، اوپیوئیدها، متوکلوپرامید) یا به مخاط روده آسیب برسانند (نتومایسین، متوترکسات، وین‌بلاستین).

تزریق زیرجلدی و داخل عضلانی

با این روش دارو مستقیماً در مجاورت مویرگ‌ها قرار می‌گیرد. داروهای محلول در چربی به راحتی از اندوتلیوم مویرگ عبور می‌کنند. از آنجاکه مویرگ‌ها بسیار متخلخل هستند، مولکول‌ها یا یون‌های بزرگ نامحلول در چربی نیز از اندوتلیوم آنها عبور می‌کنند (شکل ۲.۹ A). مولکول‌های بسیار بزرگ از طریق غدد لنفاوی جذب

1- lumefantrine



شکل ۲،۷. منحنی‌های غلظت-زمان پلاسمایی که تفاوت فراهمی‌زیستی بین سه فرآورده حاوی مقادیر یکسان از دارو را نشان می‌دهد. توجه داشته باشید که B آهسته‌تر از A جذب می‌شود با این حال در نهایت میزان جذب هر دو دارو یکسان می‌باشد (برابر بودن سطح زیر منحنی)؛ B نمی‌تواند پس از یک دوز واحد اثر درمانی ایجاد کند. هنگامی که دوزهای مکرر مصرف شود، میانگین غلظت A و B در خون ممکن است برابر باشد. میزان جذب و فراهمی‌زیستی C کمتر است.

هم‌سنجی زیستی

داروهای خوراکی هیپوگلیسمیک و ضدانعقادهای خوراکی) حائز اهمیت است. همچنین می‌تواند عامل موفقیت یا شکست برنامه دارویی ضد میکروبی باشد.

با این حال در مورد تعداد زیادی از داروها، تفاوت فراهمی‌زیستی قابل توجه نیست و اغلب در مورد خطر تغییر داروی برنندشده به داروی ژنریک یا به یک برند دیگر از همان دارو اغراق شده است.

توزیع دارو

هنگامی که یک دارو به جریان خون دسترسی پیدا می‌کند، ابتدا به بافت‌هایی انتشار می‌یابد که فاقد دارو هستند و جهت شیب غلظت از پلاسما به بافت می‌باشد. میزان توزیع یک دارو و الگوی توزیع بافتی آن به موارد زیر بستگی دارد:

- انحلال‌پذیری در چربی
- یونیزاسیون در pH فیزیولوژیک (وابسته به pKa)
- میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما و بافت
- تفاوت در جریان خون موضع
- حرکت دارو از عروق ادامه می‌یابد تا زمانی که تعادل بین داروی آزاد در پلاسما و مایعات بافتی برقرار شود. سپس هر دو به دلیل حذف دارو به صورت موازی کاهش می‌یابند.

حجم ظاهری توزیع

فرض کنید بدن به عنوان یک محفظه همگن با حجم V مشخص رفتار می‌کند به طوریکه دارو به سرعت و به طور یکنواخت در آن توزیع می‌شود.

(۳)....

دوز تجویز شده داخل وریدی

غلظت پلاسمایی

فرمولاسیون خوراکی یک دارو توسط شرکت‌های تولیدکننده مختلف یا سری ساخت‌های مختلف دارو از یک تولیدکننده ممکن است مقدار داروی یکسان داشته باشند (برابری از نظر شیمیایی) اما از نظر سطح خونی برابر نباشند؛ یعنی از نظر بیولوژیکی هم‌سنجی نداشته باشند. دو فرآورده از یک دارو زمانی از نظر زیستی هم‌سنج هستند که سرعت و میزان فراهمی‌زیستی داروی فعال آنها تحت شرایط آزمایش، تفاوت قابل توجهی نداشته باشند.

دارویی که به صورت خوراکی مصرف شده است، قبل از جذب شدن باید به ذرات فعال دارویی تجزیه شود. قرص‌ها و کپسول‌ها حاوی تعدادی از مواد دیگر مانند رقیق‌کننده، عوامل تثبیت‌کننده، بایندها و روان‌کننده‌ها هستند. ماهیت این مواد و جزئیات فرآیند تولید مثل نیروی مورد استفاده در فشرده‌سازی قرص‌ها، ممکن است بر تجزیه شدن آنها تاثیر بگذارد. سپس داروی آزاد شده باید در محتویات دستگاه گوارش حل شود. سرعت انحلال توسط انحلال‌پذیری ذاتی، اندازه ذرات، شکل کریستال و سایر خواص فیزیکی دارو کنترل می‌شود. تفاوت در فراهمی‌زیستی می‌تواند ناشی از تفاوت در سرعت تجزیه شدن و انحلال‌پذیری باشد.

تفاوت در فراهمی‌زیستی بیشتر در مورد داروهای با انحلال‌پذیری اندک و جذب آهسته صادق است. کاهش اندازه ذرات، سرعت جذب آسپیرین (قرص‌های میکروفاين) را افزایش می‌دهد. در صورتیکه دارو میکروفاين شود، مقدار گریزئوفولین و اسپیرونولاکتون در قرص می‌تواند به نصف کاهش یابد. نیازی به کاهش اندازه ذرات داروهای محلول در آب مانند پاراستامول نیست.

تنوع فراهمی‌زیستی برای داروهای با حاشیه ایمنی پایین (دیگوکسین) یا زمانی که نیاز به کنترل دقیق دوز وجود دارد

پروتئین‌های متصل‌شونده یا با تجمع متابولیت‌هایی که دارو را از محل‌های متصل‌شونده جدا می‌کنند، V بسیاری از داروها را تغییر دهند.

فاکتورهای مؤثر در حجم توزیع دارو

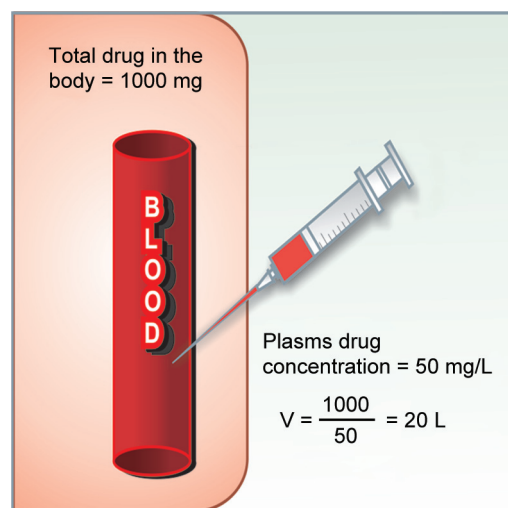
- ضریب تفکیک لیپید به آب دارو
- PKa دارو
- میزان اتصال به پروتئین پلاسما
- تمایل به بافتهای مختلف
- نسبت چربی به توده بدون چربی بدن
- بیماری‌هایی مانند CHF، اورمی، سیروز

بازانتشاری دارو داروهای با انحلال‌پذیری بالا در چربی ابتدا در اندامهایی با جریان خون بالا از جمله مغز، قلب و کلیه توزیع می‌شوند. سپس بافت‌های با عروق کمتر اما حجیم‌تر (عضله و چربی) دارو را جذب می‌کنند؛ غلظت پلاسمایی دارو کاهش می‌یابد و دارو از مغز خارج می‌شود. اگر یکی از اندام‌های حاوی جریان خون بالا، محل اثر دارو باشد، بازانتشاری موجب اختتام اثر دارو می‌شود. هرچه انحلال‌پذیری دارو در چربی بیشتر باشد، بازانتشاری آن سریع‌تر خواهد بود. اثر بیهوشی تیوپنتون تزریق شده به روش داخل وریدی به دلیل بازانتشاری در عرض چند دقیقه خاتمه می‌یابد. دیازپام خوراکی یا نیترازپام به دلیل بازانتشاری اثر خواب‌آوری کوتاهی (۶ تا ۸ ساعت) ایجاد می‌کنند، علی‌رغم اینکه نیمه‌عمر حذف آنها بیشتر از ۳۰ ساعت است. هنگامی که یک دارو به طور مکرر یا به صورت انفوزیون داخل وریدی به مدت طولانی تزریق می‌شود، نواحی با خون‌رسانی اندک و ظرفیت بالا به تدریج اشباع و اثر دارو طولانی خواهد شد.

نفوذ به مغز و مایع مغزی-نخاعی سلول‌های اندوتلیال مویرگی مغز اتصالات محکمی دارند و فاقد فضاها بین سلولی بزرگ هستند. بعلاوه یک بافت عصبی (شکل ۲، ۹B) مویرگها را احاطه می‌کند و سد خونی-مغزی (BBB)^۱ را تشکیل می‌دهند. یک سد خونی-CSF نیز در شبکه کورونید قرار دارد که در آن مویرگها توسط اپیتلیوم کورونیدی با اتصالات محکم وجود دارند. هر دو سد لیپیدی هستند و ورود داروهای نامحلول در چربی مانند جنتامایسین و نئوستیگمین را محدود می‌کنند. بنابراین تنها داروهای محلول در چربی قادر به نفوذ بوده و بر روی سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارند. ناقل‌های انتشاردهنده به خارج مانند گلیکوپروتئین P موجود در مغز و عروق کورونیدی، بسیاری از داروها را که توسط فرآیندهای دیگر وارد مغز می‌شوند، خارج

همانطور که در مثال شکل ۲، ۸ نشان داده شده است، دارو در ۲۰ لیتر آب بدن توزیع نمی‌شود و با صرف نظر از بقیه آن، تنها حجم ظاهری توزیع را نشان می‌دهد و به عنوان حجمی از دارو بیان می‌شود که با میزان داروی موجود در بدن تطابق دارد چنانچه غلظت دارو در سراسر بدن مانند غلظت پلاسمایی باشد. بنابراین میزان داروی موجود در بدن را به صورت مقادیری از آنها که در واحد حجم پلاسما قرار دارند، نشان می‌دهد. این عامل همراه با پاکسازی دارو، مفهوم فارماکوکینتیکی مهمی محسوب می‌شود.

داروهای نامحلول در چربی وارد سلول نمی‌شوند؛ V حجم مایع خارج‌سلولی را به صورت تقریبی نشان می‌دهد؛ به عنوان مثال V استریتومایسین و جنتامایسین، ۰/۲۵ لیتر در کیلوگرم است. توزیع دارو نه تنها با رقیق‌سازی بلکه به باند شدن و تجزیه آن نیز مرتبط است. داروهایی که میل اتصال بالایی به پروتئین‌های پلاسما دارند، تا حد زیادی به عروق محدود می‌شوند و V آنها پایین است؛ به عنوان مثال دیکلوفناک و وارفارین (۹۹٪ به پروتئین متصل می‌شوند) و V آنها ۰/۱۵ لیتر در کیلوگرم است.



شکل ۲، ۸. بیان مفهوم حجم ظاهری توزیع (V). در این مثال، ۱۰۰۰ میلی‌گرم از داروی تزریق شده به صورت وریدی، غلظت پایای پلاسمایی ۵۰ میلی‌گرم در لیتر ایجاد می‌کند و حجم ظاهری توزیع آن ۲۰ لیتر است.

داروهایی که در بافتهای دیگر تجزیه می‌شوند، درمقایسه با آب کل بدن و یا توده بدنی، V بزرگتری داشته باشند؛ به عنوان مثال V دیگوکسین ۶ لیتر در کیلوگرم، کلرپرومازین ۲۵ لیتر در کیلوگرم و مورفین ۳/۵ لیتر در کیلوگرم می‌باشد؛ از آنجاکه بیشتر دارو در بافت‌های دیگر حضور دارد، غلظت آن در پلاسما پایین است. وضعیت‌های پاتولوژیک از جمله نارسایی احتقانی قلب، اورمی و سیروز کبدی می‌توانند با تغییر توزیع آب بدن، نفوذپذیری غشاها،

1- Blood brain barrier (BBB)

که توسط مادر مصرف شود، می‌تواند بر جنین یا نوزاد تازه متولد شده (دارویی که قبل از زایمان مصرف می‌شود مانند مورفین) تأثیر بگذارد.

اتصال به پروتئین پلاسمایی

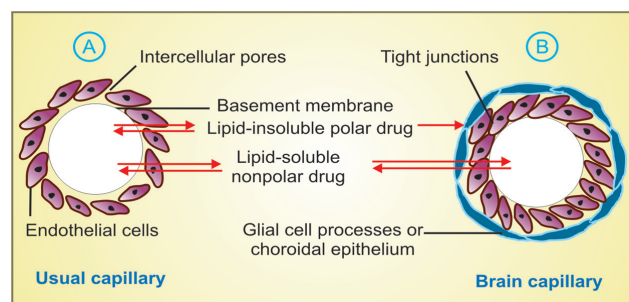
بیشتر داروها تمایل فیزیکی-شیمیایی به پروتئین‌های پلاسما دارند. داروهای اسیدی عموماً به آلبومین پلاسما و داروهای قلیایی به اسید گلیکوپروتئین α_1 متصل می‌شوند. اتصال به آلبومین از نظر کمی اهمیت بیشتری دارد. میزان اتصال هر ترکیب متفاوت است و نمی‌توان میزان اتصال یک دسته دارویی با خواص فارماکولوژیکی و شیمیایی مشابه را یکسان در نظر گرفت (حتی تغییر شیمیایی جزئی نیز می‌تواند اتصال به پروتئین را به طور قابل توجهی تغییر دهد)؛ مثلاً فلورازپام ۱۰٪، آلپرازولام ۷۰٪، لورازپام ۹۰٪ و دیازپام ۹۹٪. افزایش غلظت دارو می‌تواند به تدریج نواحی اتصال را اشباع کند و هنگامی که مقادیر زیادی از دارو تجویز می‌شود، اتصال کسری (fractional binding) پایین خواهد بود. درصد اتصال بیان شده به طور کلی به غلظت درمانی معمول پلاسمایی یک دارو اشاره دارد.

داروهای با اتصال بالا به پروتئین پلاسمایی	
آلبومین	اسید گلیکوپروتئین α_1
باربیتوراتها	بتابلاکرها
بنزودیازپینها	بوپروکائین
NSAIDs	لیدوکائین
والپروئیک اسید	دیزوپیرامید
فنیوتئین	ایمپیرامین
پنی‌سیلینها	متادون
سولفونامیدها	پرازوسین
تترا سایکلینها	کوئینیدین
وارفارین	وراپامیل

پیامدهای بالینی مهم اتصال به پروتئین پلاسما عبارتند از: داروهای با میل اتصال بالا به پروتئین‌های پلاسمایی عمدتاً محدود به عروق بوده و حجم توزیع کمتری دارند. بخشی از دارو که متصل به پروتئین پلاسمایی است، نمی‌تواند تأثیرگذار باشد. با این حال با داروی آزاد در پلاسما در تعادل است و هنگامی که غلظت داروی آزاد در پلاسما به علت پاکسازی کاهش می‌یابد، از پروتئین پلاسمایی جدا می‌شود. بنابراین پروتئین پلاسمایی مانند یک مخزن موقتی برای دارو عمل می‌کند.

می‌کنند. دوپامین وارد مغز نمی‌شود اما لوودوپا که پیش‌ساز آن است، می‌تواند وارد مغز شود و به این ترتیب در بیماری پارکینسون استفاده می‌شود. التهاب مننژ یا مغز نفوذپذیری این سدها را افزایش می‌دهد.

یک BBB آنزیمی نیز وجود دارد: مونوآمین اکسیداز (MAO)، کولین استراز و برخی آنزیم‌های دیگر که در دیواره مویرگی یا در سلول‌های پوششی آنها وجود دارند. آنها اجازه نمی‌دهند کاتکول آمینها، ۵-HT و استیل کولین به شکل فعال وارد مغز شوند. سد خونی-مغزی در ناحیه حساس ماشهای (CTZ)^۱ در بصل النخاع (حتی داروهای نامحلول در چربی هم اثر استفرغ آوری ندارند) و برخی نواحی پری‌ونتریکولار (هیپوتالاموس قدامی) وجود ندارد. با این حال خروج داروها از CSF و مغز به انحلال‌پذیری در لیپید وابسته نیست زیرا جریان CSF (همراه با داروی حل شده در آن) از طریق پرزهای عنکبوتیه به خون برگردانده می‌شود. همچنین فرایندهای غیر اختصاصی انتقال یون آلی (مشابه مجاری کلیوی) در شبکه کوروئیدی وجود دارد.



شکل ۲،۹: عبور دارو از مویرگها. (A) مویرگ معمولی با فضاهای جنب سلولی بزرگ که حتی مولکول‌های بزرگ نامحلول در چربی نیز از طریق آن منتشر می‌شوند. (B) مویرگی که سد خونی-مغزی یا خونی-CSF دارد. اتصالات محکم بین سلول‌های اندوتلیال مویرگی و فرآیندهای گلیال یا اپیتلیوم کوروئیدی اجازه عبور مولکول‌ها و یون‌های نامحلول در چربی را نمی‌دهد.

عبور از جفت غشاهای جفت لیپوئیدی هستند و اجازه عبور آزادانه داروهای لیپوفیل را می‌دهند در حالیکه عبور داروهای هیدروفیل را محدود می‌کنند. گلیکوپروتئین P جفتی که یک ناقل انتشاردهنده به بیرون می‌باشد، رسیدن داروهای مصرف شده توسط مادر به جنین را محدود می‌کند. جفت محل متابولیسم دارو نیز محسوب می‌شود. با این حال هنگامی که دارو با غلظت بالا یا برای مدت طولانی در گردش خون مادر وجود داشته باشد، مقادیر محدودی از داروهای نامحلول در چربی به جنین دسترسی پیدا می‌کند. بنابراین جفت یک سد ناقص است و تقریباً هر دارویی

1- chemoreceptor trigger zone (CTZ)

داروهایی که در بافتها تغلیظ می‌شوند

ماهیچه اسکلتی، قلب	دیگوکسین، امتین (به پروتئین‌های ماهیچه متصل می‌شود)
کبد	کلرکین، تتراسایکلین، امتین، دیگوکسین
کلیه	دیگوکسین، کلرکین، امتین
تیروئید	ید
مغز	کلروپرومازین، استازولامید، ایزونیاژید
شبکیه	کلرکین (به نوکلئوپروتئین‌ها متصل می‌شود)
عنبیه	افدرین، آتروپین (به ملانین متصل می‌شود)
استخوان و دندان	تتراسایکلین‌ها، فلزات سنگین (به موکوپلی ساکاریدهای بافت پیوندی متصل می‌شوند)، بیسفسفونات‌ها (به هیدروکسی آپاتیت متصل می‌شود)
بافت چربی	تیوپنون، اتر، مینوسایکلین، DDT به دلیل انحلال‌پذیری بالا، در چربی طبیعی حل می‌شود و به دلیل جریان خون اندک در بافت چربی، ذخیره می‌شود.

زیرا داروی جابجا شده به درون بافت‌ها نفوذ کرده و متابولیزه یا دفع می‌شود. غلظت پایای فرم آزاد دارو به طور گذرا بالا می‌باشد تا زمانیکه جابجایی به پیوند بافتی گسترش یابد یا همزمان متابولیسم و پاکسازی دارو مهار شود. به طور کلی تأثیر تداخل‌های جابجایی اندک است مگر زمانی که تداخل پیچیده‌تر باشد. بعلاوه دو دارو با میل اتصال بالی لزوماً یکدیگر را جابجا نمی‌کنند زیرا محل اتصال آنها ممکن است همپوشانی نداشته باشد؛ به عنوان مثال پروبنسید و ایندومتاسین تمایل بالایی به آلبومین دارند اما یکدیگر را جابجا نمی‌کنند. همچنین به طور کلی داروهای اسیدی سبب جابه‌جایی داروهای قلیایی نمی‌شوند؛ برعکس آن نیز صادق است.

در هیپوآلبومینمی میزان اتصال می‌تواند کاهش یابد و غلظت داروی آزاد افزایش یابد؛ فنی توئین و فوروزماید. سایر بیماری‌ها نیز ممکن است اتصال دارو را تغییر دهند؛ به عنوان مثال در اورمی میزان اتصال فنی توئین و پتیدین کاهش می‌یابد. اتصال پروپرانولول در زنان باردار و در افراد مبتلا به بیماری التهابی می‌یابد (۱۵) اسید گلیکوپروتئین فاز حاد افزایش می‌یابد.

ذخیره بافتی داروها می‌توانند در برخی اندامها تجمع یابند یا به اجزای بافتی خاصی متصل شوند (به کادر زیر مراجعه کنید). داروهایی که در بافتهای مختلف تجزیه می‌شوند، توزیع نامتوازی دارند و معمولاً حجم توزیع بیشتری داشته و اثر طولانی‌تری دارند. برخی از آنها ممکن است به دلیل غلظت بالا سمیت موضعی ایجاد کنند؛ به عنوان مثال تتراسایکلین‌ها بر روی استخوان و دندان، کلرکین بر روی شبکیه، امتین بر روی قلب و ماهیچه اسکلتی. داروها همچنین برخی از داروها به طور انتخابی به برخی از اندام‌های داخل‌سلولی متصل می‌شوند؛ مثلاً تتراسایکلین به میتوکندری و کلرکین به هسته متصل می‌شود.

هرچقدر میل اتصال به پروتئین پلاسمایی بیشتر باشد، سبب طولانی شدن اثر دارو خواهد شد، زیرا دارویی که به پروتئین پلاسمایی متصل است، دچار متابولیسم یا دفع نمی‌شود، تا اینکه به طور فعال توسط کبد یا مجاری کلیوی دفع شود. فیلتراسیون گلومرولی غلظت داروی آزاد را در عروق و ابران کاهش نمی‌دهد زیرا آب نیز فیلتره می‌شود. با این حال ترشح فعال توبولی بدون حلال کمکی سبب پاکسازی دارو می‌گردد؛ بنابراین غلظت داروی آزاد کاهش می‌یابد و داروی متصل از پروتئین جدا و حذف می‌شود؛ به این ترتیب پاکسازی کلیوی دارو نسبت به جریان تام خون کلیوی بیشتر خواهد بود (شکل ۲.۱۲). همین موضوع در مورد انتقال فعال داروهای با استخراج بالا توسط کبد نیز صادق است. در این حالت اتصال به پروتئین پلاسما به عنوان یک حامل عمل می‌کند و حذف دارو را تسریع می‌بخشد؛ به عنوان مثال دفع پنی‌سیلین و متابولیسم لیدوکائین. داروهای با تمایل اتصال بالا به پروتئین پلاسمایی، توسط همودیالیز حذف نمی‌شوند و به روش‌های خاصی برای درمان مسمومیت نیاز دارند. غلظت کلی پلاسمایی دارو، به مجموع غلظت داروی متصل و آزاد اشاره دارد. در ارتباط با غلظتی از دارو که در شرایط آزمایشگاهی فعال است، باید میزان اتصال به پروتئین را در نظر گرفت؛ برای مثال کمترین غلظت مهار^۱ (MIC) یک آنتی‌بیوتیک.

یک دارو می‌تواند به نواحی مختلفی از مولکول آلبومین متصل شود. بیش از یک دارو نیز می‌تواند به یک ناحیه از مولکول آلبومین متصل گردد. این امر می‌تواند منجر به تداخل جابجایی بین داروهای شود که به یک ناحیه متصل می‌شوند. دارویی که تمایل به اتصال بیشتری دارد، دارویی را که تمایل کمتری دارد، جابجا می‌کند و باعث افزایش غلظت فرم آزاد آن می‌شود. این حالت اغلب گذرا است

1- Minimal alveolar concentration (MIC)

بیوترانسفورماسیون (متابولیسم) داروها

پیش دارو	فرم فعال
لوودوپا	دوپامین
انالاپریل	انالاپریلات
α متیل دوپا	α متیل نوراپینفرین
کلوپیدوگرل	متابولیت تیول
دیپیفورین	اپینفرین
پروگوانیل	سیکلوگوانیل
سولفاسالازین	۵ - آمینوسالیسیلیک اسید
آسیکلوویر	آسیکلوویر تری فسفات
سیکلوفسامید	آلدوفوسفامید، فسفرآمید موستارد، آکرولین
مرکاپتوپورین	متیل مرکاپتوپورین، ریبونوکلئوتید

واکنش‌های بیوترانسفورماسیون را می‌توان به شکل زیر طبقه‌بندی کرد:

۱- واکنشهای غیرسنتزی یا فاز ۱: یک گروه عملکردی (OH, COOH, CHO, NH₂ و SH) ایجاد می‌شود و یا در معرض قرار می‌گیرد. متابولیت ممکن است فعال یا غیرفعال شود.

۲- واکنشهای سنتزی یا کونژوگه شدن و یا فاز ۲: یک رادیکال درون‌زاد با دارو کونژوگه می‌شود. اغلب متابولیت‌ها به جز تعداد معدودی از جمله مورفین - ۶ - گلوکوکورونید غیرفعال هستند.

واکنشهای غیرسنتزی

اکسیداسیون: این واکنش شامل افزوده شدن اکسیژن، رادیکال با بار منفی یا حذف هیدروژن و رادیکال با بار مثبت می‌باشد. اکسیداسیون مهمترین واکنش در متابولیسم دارو محسوب می‌شود. واکنشهای مختلف اکسیداسیون عبارتند از: هیدروکسیلاسیون، اکسیداسیون اتم‌های کربن، نیتروژن یا گوگرد، آلکیلایسیون N یا O، دامیناسیون اکسیداتیو.

در بسیاری از موارد افزوده شدن اتم اکسیژن به ساختار مولکولی دارو، واکنش‌دهنده‌های قوی با اثر کوتاه مانند کوئینون، اپوکسید و واسطه‌های سوپراکسید با عمر کوتاه تولید می‌کند که به ترکیبات پایدارتر تبدیل می‌شوند.

واکنش‌های اکسیداتیو عمدتاً توسط گروهی از مونواکسیژنازهای کبدی انجام می‌شوند که در مرحله نهایی یک هموپروتئین سیتوکروم P₄₅₀, NADPH، سیتوکروم P₄₅₀ ردوکتاز و O₂ مولکولی نقش دارد. بیش از ۱۰۰ ایزوآنزیم P₄₅₀ (CYP-۴۵۰) متفاوت از نظر میل اتصالی به سوبستراهای مختلف (داروها)، شناسایی شده است. ایزوآنزیم‌های CYP-۴۵۰ مهمی که در متابولیسم داروها در بدن انسان نقش دارند، همراه با سوبسترا، مهارکننده و القاکننده آنها در جدول ۲.۱ فهرست شده‌اند.

بیوترانسفورماسیون به تغییر شیمیایی دارو در بدن اطلاق می‌شود. به این ترتیب ترکیبات غیرقطبی (محلول در چربی) به ترکیبات قطبی (نامحلول در چربی) تبدیل می‌شوند تا در مجاری کلیوی باز جذب نشوند؛ بنابراین دفع خواهند شد. بیوترانسفورماسیون برای بیشتر داروهای هیدروفیل از جمله جنتامایسین و نئوستیگمین اتفاق نمی‌افتد بنابراین بدون تغییر دفع می‌شوند.

محل اصلی متابولیسم داروها، کبد بوده و بقیه نواحی شامل کلیه، روده، ریه و پلاسما می‌باشد. بیوترانسفورماسیون داروها به موارد زیر منجر می‌شود:

غیرفعال شدن: بیشتر داروها و متابولیت‌های فعال آنها توسط متابولیسم غیرفعال شده یا فعالیت آنها کاهش می‌یابد؛ به عنوان مثال لیدوکائین، ایبوپروفن، پاراستامول، کلرامفنیکل، پروپرانولول و متابولیت فعال آن ۴ - هیدروکسی پروپرانولول.

متابولیت فعال از داروی فعال: بسیاری از داروها به طور نسبی به یک یا چند متابولیت فعال تبدیل می‌شوند (به کادر زیر مراجعه کنید)؛ اثرات مشاهده شده ناشی از داروی مادر و متابولیت‌های فعال آن است.

فعالسازی داروی غیرفعال: تعداد اندکی از داروها غیرفعال بوده و بایستی در بدن به یک یا چند متابولیت فعال تبدیل شوند. چنین دارویی را پیش‌دارو می‌نامند (به کادر زیر مراجعه کنید). این دارو ممکن است نسبت به شکل فعال دارای مزیت‌هایی باشند که عبارتند از: پایداری بیشتر، فراهمی زیستی بهتر یا سایر خواص فارماکوکینتیک مطلوب و عوارض جانبی و سمیت کمتر. برخی از پیش‌داروها به صورت انتخابی در محل اثر فعال می‌شوند.

داروی فعال	متابولیت فعال
آلوپورینول	آلوگزانتین
پروکائین آمید	N-استیل پروکائین آمید
پریمیدون	فنوباربیتون، فنیل متیل مالون آمید
سفتوآکسیم	داستیل سفوتاکسیم
دiazپام	دسمتیل - ديازپام، اکسازپام
ایمپیرامین	دسپیرامین
آمیتریتیلین	نورتریپتیلین
کدئین	مورفین
مورفین	مورفین - ۶ - گلوکوکورونید
اسپیرونولاکتون	کانرون
لوزارتان	E ۳۱۷۴

هیدرولیز: این واکنش شکسته شدن مولکول دارو با گرفتن مولکول آب می‌باشد.

الکل + اسید → استراز آب + استر

به طور مشابه، آمیدها و پلی‌پتیدها توسط آمیدازها و پپتیدازها هیدرولیز می‌شوند. هیدرولیز در کبد، روده، پلاسما و دیگر بافتها رخ می‌دهد؛ به عنوان مثال استرهای کولین، پروکائین، لیدوکائین، پروکائین‌آمید، ایندومتاسین، پتیدین و اکسی‌توسین.

مقدار نسبی سیتوکروم‌های مختلف CYP-۴۵۰ بین گونه‌ها و حتی افراد یک گونه متفاوت است. این تفاوت‌ها عمدتاً ناشی از تفاوت در میزان متابولیسم داروها بین گونه‌ها و افراد داخل یک گونه مختلف می‌باشد.

احیا: این واکنش عکس عمل اکسیداسیون بوده و مستلزم آنزیم‌های سیتوکروم P-۴۵۰ می‌باشد تا در جهت مخالف عمل کنند. داروهایی که عمدتاً احیا می‌شوند عبارتند از: کلرامفنیکل، هالوتان و وارفارین.

جدول ۲.۱. ایزوآنزیم‌های اصلی CYP۴۵۰ متابولیزه کننده دارو در انسان همراه با سوبسترا، مهارکننده‌ها و القاکننده‌ها

ایزوآنزیم CYP۴۵۰	داروی متابولیزه شده	مهارکننده‌ها	القاکننده‌ها
CYP۲A۴ CYP۳A۵	لوزارتان، کاربامازپین هیدروکورتیزون پاراستامول، دیازپام بوسپیرون، میفپریستون ریتوناویر، ساکوئیناویر سیمواستاتین، کوئینیدین وراپامیل، لیدوکائین داسپسون، نویراپین	اریترومایسین کلاریترومایسین کتوکونازول ایتراکونازول وراپامیل ریتوناویر فلوکستین آب گریپفروت	باربیتوراتها فنیوتوئین کاربامازپین ریفامپین گلوکوکورتیکوئیدها نویراپین
CYP۲D۶	متوپرولول، دبریزوکوئین نبیولول، آمیتریپتیلین کلومیپرامین، فلوکستین پاروکستین، ونلافاکسین هالوپریدول، کلوزاپین ریسپریدون، کدئین پروپافنون، فلکائینید	کوئینیدین فلوکستین پاروکستین	فنوباربیتون ریفامپین
CYP۲C۸ CYP۲C۹	فنیوتوئین، کاربامازپین وارفارین، تولبوتاماید رپاگلینید، پیوگلیتازون دیکلوفناک، ایبوپروفن لوزارتان	فلوکسامین فلوکونازول جمیفیبروزیل تریمتوپریم	فنوباربیتون کاربامازپین ریفامپین
CYP۲C۱۹	امپرازول، لانزوپرازول آمیتریپتیلین، سیتالوپرام فنی‌توئین، دیازپام پروپرانولول، کلپیدوگرل	امپرازول فلوکونازول	کاربامازپین ریفامپین
CYP۱A۱ CYP۱A۲	تئوفیلین، کافئین پاراستامول، وارفارین کاربامازپین	فلوکسامین فلوکستین	هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک دود سیگار ریفامپین کاربامازپین
CYP۲E۱	الکل، هالوتان پاراستامول*	دیسولفیرام فومپیزول	الکلیسم مزمن ایزونیازید
CYP۲B۶	افاویرنز، نویراپین سیکلو فسفامید، متادون سرترالین، کلپیدوگرل	پاروکستین سرترالین کلپیدوگرل	فنوباربیتون سیکلو فسفامید

* متابولیت سمی N-استیل-p-بنزوکوئینون آمین (NABQI) تولید می‌کند.

واکنش‌های سنتزی

این واکنش‌ها شامل کونژوگ شدن دارو یا متابولیت فاز ۱ آن با یک سوپسترای درونزاد است که معمولاً از کربوهیدرات یا اسیدآمینه مشتق می‌شود و یک اسید آلی قطبی که یونیزاسیون بالایی داشته و به راحتی از طریق ادرار یا صفرا دفع می‌شود، ایجاد می‌کند.

کونژوگاسیون با گلوکورونید: مهمترین واکنش سنتزی می‌باشد که توسط گروهی از ترانسفرازهای UDP گلوکورونوزیل انجام می‌شود. داروهای حاوی گروه هیدروکسیل یا کربوکسیلیک اسید به راحتی با گلوکورونیک اسید که از گلوکز مشتق می‌شود، کونژوگ می‌شوند. این داروها عبارتند از: کلرامفنیکل، آسپرین، دیازپام، مورفین و مترونیدازول. نه تنها داروها بلکه سوپسترای درونزاد مانند بیلی-روبین، هورمون‌های استروئیدی و تیروکسین از این مسیر استفاده می‌کنند. گلوکورونیداسیون باعث دفع دارو از طریق صفرا می‌شود. گلوکورونیدهای دارویی دفع شده از طریق صفرا می‌توانند توسط باکتری‌های موجود در روده هیدرولیز شوند و داروی آزاد شده باز جذب می‌شود و دچار سرنوشت مشابهی خواهد داشت. چرخه انتروهپاتیک اثر داروها از جمله قرصهای ضدبارداری خوراکی را طولانی می‌کند.

استیل‌اسیون: ترکیبات دارای گروه آمینو یا هیدرازین به کمک استیل کوآنزیم A کونژوگ می‌شوند؛ برای مثال سولفونامیدها، ایزونیاژید، PAS، داپسون و هیدرالازین. ژن‌های متعددی -N استیل ترانسفرازها (NATs) را کنترل می‌کنند و میزان استیل‌اسیون، پلی مورفیک ژنتیکی (استیل‌تورهای آهسته و سریع) را نشان می‌دهد. **متیل‌اسیون:** آمینها و فنولها می‌توانند توسط متیل ترانسفرازها متیله شوند؛ متیونین و سیستئین به عنوان دهنده متیل عمل می‌کنند. داروهایی که متیله می‌شوند عبارتند از: آدرنالین، هیستامین، نیکوتینیک اسید و متیل دوبا.

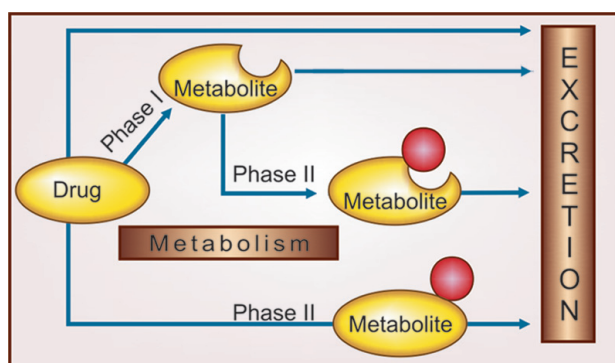
کونژوگاسیون با سولفات: ترکیبات فنولی و استروئیدها توسط سولفو ترانسفرازها (SULTs) مانند کلرامفنیکل، استروئیدهای آدرنال و استروئیدهای جنسی سولفات می‌شوند.

کونژوگاسیون با گلیسین: آسپرین، نیکوتینیک اسید و سایر داروهای دارای گروه کربوکسیلیک اسید با گلیسین کونژوگ می‌شوند اما مسیر اصلی متابولیسم محسوب نمی‌شود.

کونژوگاسیون با گلاتاتینون: توسط گلاتاتینون -S- ترانسفراز (GST) انجام می‌شود تا یک مرکاپتورات ایجاد شود و یک مسیر فرعی محسوب می‌شود. با این حال می‌تواند واسطه‌های واکنش‌پذیر کوئینون یا اپوکسید را غیرفعال کند که در طول متابولیسم برخی از داروها مانند پاراستامول ایجاد می‌شوند. هنگامی که مقدار زیادی از

این واسطه‌ها ایجاد شود (هنگام مسمومیت یا پس از القای آنزیم)، میزان ذخایر گلاتاتینون کاهش می‌یابد و ترکیبات سمی تولید می‌شوند که سبب آسیب کبدی، کلیوی و سایر بافت‌ها خواهند شد. **سنتز ریبونوکلئوزید و یا نوکلئوتید:** این واکنش برای فعالسازی بسیاری از آنتی‌متابولیت‌های پورین و پیریمیدین که در شیمی درمانی سرطان استفاده می‌شوند، حائز اهمیت است.

بیشتر داروها همزمان یا به صورت متوالی، همانطور که در شکل ۲۰۱۰ نشان داده شده است، توسط چندین مسیر متابولیزه می‌شوند. به این ترتیب، انواع متابولیت‌های یک دارو ممکن است تولید شود.



شکل ۲۰۱۰. متابولیسم همزمان و یا ترتیبی یک دارو توسط واکنشهای فاز I و فاز II.

تنها تعداد کمی از داروها توسط آنزیم‌های متابولیسم واسطه، متابولیزه می‌شوند؛ برای مثال الکل توسط دهیدروژناز، آلپورینول توسط گزانتین اکسیداز، سوکسینیل کولین و پروکائین توسط کولین استراز پلاسمایی و آدرنالین توسط مونوآمین اکسیداز. اکثر داروها توسط آنزیم‌های نسبتاً غیراختصاصی عمل می‌کنند که به جای داروهای اختصاصی به مولکول‌های اختصاصی تمایل دارند. یک آنزیم می‌تواند چندین دارو را متابولیزه کند. آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو به دو دسته تقسیم می‌شوند:

آنزیم‌های میکروزومی: این آنزیم‌ها عمدتاً بر روی شبکه آندوپلاسمی صاف (حاوی میکروتوبول در داخل سلول) کبد، همچنین در کلیه، مخاط روده و ریه‌ها قرار دارند. مونواکسیژنازها، سیتوکروم P₄₅₀ و UGT و هیدرولازهای اپوکسیداز نوع آنزیم‌های میکروزومی محسوب می‌شوند.

این آنزیم‌ها بیشتر اکسیداسیون‌ها، احیاها، هیدرولیز و هم جوشی گلوکورونید را کاتالیز می‌کنند. آنزیم‌های میکروزومی توسط تعدادی از داروها، ترکیبات غذایی خاص و دیگر عوامل قابل القاء هستند. **آنزیم‌های غیرمیکروزومی:** این آنزیم‌ها در سیتوپلاسم و

تمایل دارند به ویژه اگر با کینتیک غیراشباع متابولیزه می‌شوند و یا کینتیک درجه یک به کینتیک درجه صفر تغییر یابد (متابولیسم محدودشده با ظرفیت). برنامه تقویت مهارکننده پروتئاز HIV از اثر مهار قوی CYP3A4 با غلظت پایین ریتوناویر استفاده می‌کند تا دوز سایر مهارکننده‌های پروتئاز مانند آتازاناویر و لوپیناویر که همزمان مصرف می‌شوند، کاهش یابد. مهار متابولیسم دارو وابسته به دوز می‌باشد و می‌تواند سمیت داروی همراه را افزایش دهد (دارویی که متابولیسم آن مهار شده است).

از آنجاکه مهار آنزیم با اثر مستقیم بر روی آنزیم اتفاق می‌افتد، در مقایسه با القای آنزیم، سریعتر رخ می‌دهد (در عرض چند ساعت). متابولیسم داروهایی که به میزان زیادی به میزان جریان خون کبدی وابسته هستند (high hepatic extraction)، متابولیسم محدودشونده توسط جریان خون نامیده می‌شود. پروپرانولول با کاهش جریان خون کبدی، متابولیسم لیدوکائین را کاهش می‌دهد.

داروهایی که آنزیم‌های متابولیزه‌کننده را مهار می‌کنند

آلوپورینول	آمودارون
اومپرازول	پروپوکسین
اریترومایسین	ایزونیازید
کلاریترومایسین	سایمتیدین
کلرآمفنیکل	کوئینیدین
کتوکونازول	مترونیدازول
ایتراکونازول	دیسولفیرام
وراپامیل سولفانامید	سیپروفلوکساسین
فلوکستین	ریتوناویر

القای آنزیم میکروزومال

برخی از داروها، حشره‌کش‌ها و کارسینوژنها با DNA واکنش نشان داده و سنتز پروتئین آنزیمی به ویژه سیتوکروم P-450 و گلوکونیل ترانسفراز را افزایش می‌دهند. بنابراین متابولیسم داروهای القاکننده و یا داروهای همراه نیز افزایش می‌یابد. برخی از داروهای القاکننده اثر انتخابی بر روی ایزوآنزیم‌های CYP450 دارند. برای مثال:

داروهای ضد تشنج (فنی‌توئین، کاربامازپین، فنوباریتون) ریفامپین، گلوکوکورتیکوئیدها ایزوآنزیم CYP3A را القا می‌کنند. فنوباریتون و ریفامپین CYP2B1، CYP2D6 و CYP2C8/9 را القا می‌کنند.

سایر داروهای القاکننده آنزیم، الکلیسم مزمن، نویراپین، گریزئوفلووین و DDT هستند.

از آنجاکه ایزوآنزیم‌های متفاوت CYP در متابولیسم داروها نقش

میتوکندری سلول‌های کبدی و سایر بافت‌ها از جمله پلاسما وجود دارند. استرازاها، آمیدازها، برخی از اکسیدازهای فلاوپروتئین و بیشتر کونژوگه‌کننده‌ها غیرمیکروزومی هستند. واکنش‌های کاتالیز شده عبارتند از: برخی از اکسیداسیون‌ها و احیاها، بسیاری از واکنش‌های هیدرولیتیک و تمام کونژوگاسیون‌ها به جز گلوکونیداسیون.

آنزیم‌های غیرمیکروزومی القاذیر نیستند اما بسیاری از آنها پلی‌مورفیسم ژنتیکی (استیل ترانسفراز، سودو کولین استراز) نشان می‌دهند.

بدن نوزاد فاقد آنزیم‌های میکروزومی و غیرمیکروزومی است؛ بنابراین نوزادان به خصوص نوزادان نارس نسبت به برخی از داروها مانند کلرامفنیکل و اپیوئیدها حساس هستند. این کمبود طی چند ماه اول مرتفع می‌شود؛ به ویژه اکسیداسیون و سایر واکنش‌های فاز I نسبت به گلوکونید و سایر کونژوگاسیون‌ها که ۳ ماه یا بیشتر طول میکشد تا به سطح بزرگسالان برسد، سریعتر اتفاق می‌افتد.

میزان و نوع آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو به صورت ژنتیکی کنترل می‌شود و توسط عوامل محیطی نیز تغییر می‌کند. بنابراین تفاوت‌های بین‌گونه‌ای و بین افراد وجود دارد. تفاوت در سرعت متابولیسم دارو شش برابر بیشتر از افراد نرمال و بالغ مشاهده می‌شود. این امر یکی از دلایل اصلی تفاوت در پاسخ افراد به داروها می‌باشد.

پاکسازی هوفن^۱ غیرفعال شده دارو در مایعات بدن به صورت خودبخودی بدون شرکت آنزیم مثل آتراکوریوم را پاکسازی هوفمن می‌نامند.

مهار متابولیسم دارو

تعداد اندکی از داروها به ویژه ترکیبات ضدقارچ آزولی و آنتی‌بیوتیک‌های ملاکروئیدی به گروه هم آهن در CYP-450 متصل شده و متابولیسم برخی از داروها را مهار می‌کنند. همچنین دارویی که از همان آنزیم و کوفاکتور استفاده می‌کند، می‌تواند متابولیسم داروی دیگر را به صورت رقابتی مهار کند. با این حال این تداخل‌ها چندان قابل انتظار نیستند زیرا داروها سوبسترای ایزوآنزیم‌های مختلفی از CYP-450 هستند. دارویی که یک ایزوآنزیم را مهار می‌کند، می‌تواند سوبسترای ایزوآنزیم دیگر باشد؛ برای مثال کوئینیدین عمده‌تاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و CYP2D6 را مهار می‌کند. بسیاری از داروها در غلظت درمانی توسط کینتیک غیراشباع متابولیزه می‌شوند. مهار قابل توجه متابولیسم دارو از نظر بالینی برای داروهایی اتفاق می‌افتد که به همان ایزوآنزیم

1- Hofmann elimination

ضدبارداری خوراکی، کلرآمفنیکل، داکسی‌سایکلین، تتوفیلین و گریزئوفلوین.

مزایای القای آنزیم

- ۱- یرقان غیرهمولیتیک مادرزادی: فنوباربیتون سبب پاکسازی سریع یرقان می‌شود.
- ۲- سندروم کوشینگ: فنی‌توئین می‌تواند تظاهرات آن را کاهش دهد.
- ۳- مسمومیت‌های مزمن
- ۴- بیماری کبدی

متابولیسم گذر اول (پیش سیستمیک)

متابولیسم گذر اول به متابولیسم دارو هنگام عبور از محل جذب به جریان خون سیستمیک اشاره می‌کند. تمام داروهایی که به صورت خوراکی مصرف می‌شوند، در معرض آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دیواره روده و کبد (اولین محلی که بعد از عبور از ورید باب به آنجا می‌رسند) قرار می‌گیرند. با مصرف دارو به صورت زیربانی، پوستی و یا تزریقی می‌توان از متابولیسم گذر اول اجتناب نمود. متابولیسم پیش سیستمیک در پوست (داروی تجویز شده به صورت پوستی) و در ریه (برای دارویی که با هر روش تجویز به جریان خون وریدی می‌رسد) اتفاق می‌افتد. میزان متابولیسم گذر اول داروها متفاوت است (جدول ۲،۲) و شاخص مهمی برای فراهمی زیستی دارو به روش خوراکی می‌باشد.

ویژگی‌های داروهایی که متابولیسم گذر اول بالایی دارند

دوز خوراکی بیشتر از دوز زیربانی و تزریقی است. به دلیل تفاوت در میزان متابولیسم گذر اول، تفاوت‌های فردی قابل توجهی از نظر دوز خوراکی وجود دارد. فراهمی زیستی داروهای خوراکی در افراد مبتلا به بیماری کبدی شدید افزایش می‌یابد. فراهمی زیستی داروهای خوراکی زمانی افزایش می‌یابد که با داروی دیگر بر سر متابولیسم گذر اول رقابت دارند و همزمان باهم مصرف می‌شوند؛ کلرپرومازین و پروپرانولول.

دارند، هر کدام از داروهای القاکننده، ترانسفورماسیون برخی از داروها را افزایش می‌دهند. فنوباربیتون مانند داروهای القاکننده CYP3A و CYP2D6 در متابولیسم تعداد زیادی از داروها نقش دارند زیرا ایزوآنزیم‌های ذکر شده بر روی بسیاری از داروها اثر می‌گذارند. از طرف دیگر هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک متابولیسم تعداد محدودی از داروها (تتوفیلین و وارفارین) را تحت تأثیر قرار می‌دهند زیرا ایزوآنزیم CYP1A تعداد اندکی از داروها را متابولیزه می‌کند. آنزیم‌های کبدی و سایر اندام‌ها در القای آنزیم‌های میکروزومال نقش دارند و سرعت متابولیسم به ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌یابد. ۴ تا ۱۴ روز طول می‌کشد تا القای آنزیم به حداکثر خود برسد و این اثر تا زمانی باقی می‌ماند که داروی القاکننده مصرف می‌شود. سپس آنزیم پس از ۱ تا ۳ هفته به حالت اولیه خود بازمی‌گردد.

توالی القای آنزیم میکروزومال

- ۱- کاهش شدت و یا طول اثر داروهایی که توسط متابولیسم غیرفعال می‌شود؛ عدم بارداری به علت داروهای ضدبارداری خوراکی و عدم اثر داروی ضد HIV به دلیل مصرف همزمان با ریفامپین.
- ۲- افزایش شدت اثر داروهایی که با متابولیسم فعال می‌شوند. سمیت حاد پاراستامول ناشی از یکی از متابولیت‌های آن می‌باشد. سمیت با دوز پایین در بیمارانی اتفاق می‌افتد که داروی القاکننده آنزیم دریافت می‌کنند.
- ۳- تحمل زمانی رخ می‌دهد که دارویی مانند کاربامازپین، ریفامپین القاکننده متابولیسم خود باشد (القای خود). دوز نویراپین را پس از ۲ هفته بایستی دوبار کرد.
- ۴- متابولیسم برخی از سوبستراهای آندوژن (استروئیدها، بیلروبین) نیز سریع است.

- ۵- تشدید پورفیریای حاد متناوب: القای آنزیم با مهار d آمینولولونیک اسید سنتتاز سبب افزایش سنتز پورفیرین می‌گردد.
- ۶- مصرف متناوب داروی القاکننده می‌تواند تنظیم دوز داروی دیگر را که باید منظم مصرف شود، مختل نماید؛ ضدانعقادهای خوراکی، کاهنده قندخون خوراکی، داروهای ضدصرع، داروهای ضد فشارخون.

داروهایی که متابولیسم آنها به شدت تحت تأثیر القای آنزیم قرار می‌گیرد عبارتند از: فنی‌توئین، وارفارین، تولبوتاماید، داروهای ضدبارداری خوراکی، کلرآمفنیکل، داکسی‌سایکلین، تتوفیلین و گریزئوفلوین.

داروهایی که متابولیسم آنها به شدت تحت تأثیر القای آنزیم قرار می‌گیرد عبارتند از: فنی‌توئین، وارفارین، تولبوتاماید، داروهای