

فهرست مطالب

بخش اول - اصول پایه ۱۱

- فصل ۱ - مقدمه: ماهیت داروها و ساخت داروها و قوانین مربوط به آن ۱۱
- فصل ۲ - گیرنده‌های داروها و فارماکودینامیک ۴۱
- فصل ۳ - فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک: انتخاب منطقی مقدار مصرف داروها و سیر زمانی اثر دارو ۷۳
- فصل ۴ - بیوترانسفورماسیون داروها ۹۵
- فصل ۵ - فارماکونومیک ۱۲۱

بخش دوم - داروهای سیستم عصبی خودکار ۱۴۵

- فصل ۶ - کلیات فارماکولوژی سیستم عصبی خودکار ۱۴۵
- فصل ۷ - داروهای محرک گیرنده‌های کولینرژیک و مهارکننده کولین‌استراز ۱۶۹
- فصل ۸ - داروهای مسدود کننده کولینرژیک ۱۹۴
- فصل ۹ - داروهای محرک گیرنده‌های آدرنرژیک و داروهای مقلد سمپاتیک ۲۱۳
- فصل ۱۰ - داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آدرنرژیک ۲۴۱

بخش سوم - داروهای قلبی عروقی - کلیوی ۲۶۷

- فصل ۱۱ - داروهای ضد فشارخون ۲۶۷
- فصل ۱۲ - گشادکننده‌های عروقی و درمان آنژین صدری ۳۰۲
- فصل ۱۳ - داروهای مورد استفاده در نارسایی احتقانی قلب ۳۲۹
- فصل ۱۴ - داروهای مورد استفاده در آریتمی‌های قلبی ۳۵۳
- فصل ۱۵ - داروهای دیورتیک ۳۹۰

بخش چهارم - داروهای با اثرات مهم بر عضله صاف ۴۲۳

- فصل ۱۶ - هیستامین، سروتونین و آلكالوئیدهای ارگوت ۴۲۳
- فصل ۱۷ - پپتیدهای مؤثر بر عروق ۴۵۷

فصل ۱۸ - ایکوزانوئیدها: پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها، لکوترین‌ها و ترکیبات وابسته. ۴۸۵

فصل ۱۹ - اکسید نیتریک ۵۱۰

فصل ۲۰ - داروهای مورد مصرف در آسم ۵۱۹

بخش پنجم - داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی ۵۴۷

فصل ۲۱ - مقدمه‌ای بر فارماکولوژی داروهای سلسله اعصاب مرکزی ۵۴۷

فصل ۲۲ - داروهای آرامبخش - خواب‌آور. ۵۶۹

فصل ۲۳ - الکل‌ها ۵۹۱

فصل ۲۴ - داروهای ضد تشنج ۶۰۹

فصل ۲۵ - بیهوش‌کننده‌های عمومی. ۶۴۹

فصل ۲۶ - داروهای بی‌حس‌کننده موضعی ۶۷۶

فصل ۲۷ - شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی. ۶۹۷

فصل ۲۸ - کنترل دارویی پارکینسونیسم و دیگر اختلالات حرکتی ۷۲۱

فصل ۲۹ - داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیم. ۷۴۷

فصل ۳۰ - داروهای ضد افسردگی. ۷۷۷

فصل ۳۱ - آگونیس‌ها و آنتاگونیس‌های اویپوئیدی. ۸۰۷

فصل ۳۲ - داروهای مورد سوءمصرف ۸۳۸

نمایه ۸۵۹

ترجمه چاپ سیزدهم کتاب فارماکولوژی کاتزونگ تقدیم می‌گردد. در ادامه روش چاپ‌های گذشته شاهد معرفی پیشرفت‌های جدید این رشته پویای پزشکی هستیم. در مقدمه نویسندگان به فصولی که در آن تجدیدنظر کلی صورت گرفته، اشاره شده است و این بدان معنی است که محتوای کتاب مورد تجدیدنظر قرار گرفته و کاملاً «به روز» شده است. در تعقیب این فلسفه که دانش را باید «به روز» کرد، به یک نمونه اشاره می‌کنم: پروتئومیکس. متعاقب به سرانجام رسیدن طرح ژنوم انسان، بحث شناخت ساختار و اعمال پروتئین‌های بدن مطرح شد که تاکنون به نتایج جالبی منجر شده است. با فرض اینکه بسیاری از اثرات داروها بدن‌بال تغییر در ساختار و اعمال پروتئین‌ها (پروتئومیکس) صورت می‌گیرد، اهمیت این مبحث نوین در فارماکولوژی روشن می‌شود. در چاپ جدید کاتزونگ سهم مناسبی به این بحث اختصاص داده شده است.

همانند چاپ‌های گذشته نویسندگان اعتقاد دارند که آموزش فارماکولوژی با آوردن مثال‌های عملی و ملموس بالینی بهره‌وری بیشتری خواهد داشت. در چاپ جدید تعداد و حجم چنین مثال‌هایی افزایش محسوس یافته است. مثال‌هایی با دید مطلقاً کاربردی. در اینجا و بر سیاق چاپ‌های گذشته لازم می‌دانم تشکر خود را از طرف مدرسان رشته فارماکولوژی و دانشجویان این رشته به جناب آقای دکتر ارجمند مدیر محترم انتشارات ارجمند در جهت انتشار ترجمه فارماکولوژی کاتزونگ و بطور کلی چاپ و نشر کتب معتبر پزشکی تقدیم نمایم. همینطور از مترجمان محترم و عزیز چاپ سیزدهم که این مهم را با دقت و علاقه به انجام رسانده‌اند سپاسگزاری می‌کنم، همراه آرزوی توفیق و بهفروزی.

ما مدرسان این رشته باور داریم که کمک‌های آموزش «به روز» فارماکولوژی و انتشار و چاپ مطالب این رشته به تقویت و ارتقای خدمات بهداشتی - درمانی، بدیهی و بارز بوده و یقیناً سهم قابل ملاحظه‌ای در عرضه مناسب و سنجیده خدمات مربوط به سلامت داشته و خواهد داشت.

با آرزوی توفیق و بهفروزی

دکتر بیژن جهانگیری

استاد فارماکولوژی

دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

در ویراست سیزدهم «فارماکولوژی پایه و بالینی»، تغییرات مهمی که از ویراست یازدهم آغاز شده بودند، ادامه یافته است، و استفاده گسترده از تصاویر تمام رنگی و پوشش کاملی بر ناقل‌ها، فارماکوژنومیک، و داروهای جدید ارائه شده است. مطالعات موردی به چندین فصل اضافه شده و اکنون پاسخ پرسش‌های مطرح شده در مطالعات موردی، در پایان هر فصل دیده می‌شود. این کتاب همانند ویراست‌های قبلی، به گونه‌ای طراحی شده است تا یک درس‌نامه فارماکولوژی جامع، موثق، و خواندنی را برای دانشجویان رشته‌های مرتبط با سلامت فراهم آورد. برای همگام بودن با تغییرات سریع عرصه فارماکولوژی و درمان، بازنگری مکرر ضروری است؛ چرخه بازنگری ۲ تا ۳ ساله‌ای که برای این متن چاپ شده وجود دارد، از کوتاه‌ترین چرخه‌ها در این رشته بوده و در دسترس بودن نسخه آنلاین، روزآمد بودن آن را حتی بیشتر نیز کرده است. علاوه بر تصاویر تمام رنگی، ویژگی‌های جدید دیگری نیز اضافه شده‌اند. این کتاب، ویژگی‌های تخصصی نیز دارد که آن را به مرجعی مفید برای پزشکان و دستیاران تبدیل کرده است.

اطلاعات، مطابق با توالی مورد استفاده در بسیاری از دوره‌های درسی فارماکولوژی و برنامه‌های درسی منسجم، سازماندهی شده است: اصول پایه؛ داروهای مؤثر بر دستگاه خودمختار؛ داروهای قلبی - عروقی - کلیوی؛ داروهای دارای اثرات مهم بر عضلات صاف؛ داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی؛ داروهای مورد استفاده جهت درمان التهاب، نقرس، و بیماری‌های خونی؛ داروهای مؤثر بر غدد درون‌ریز؛ داروهای شیمی‌درمانی؛ سم‌شناسی؛ و موضوعاتی اختصاصی. این توالی، اطلاعات جدیدی را بر پایه اطلاعاتی بنا می‌سازد که از قبل درک شده بودند. برای مثال، ارائه فارماکولوژی دستگاه عصبی خودمختار در ابتدای کتاب، به دانشجویان امکان می‌دهد تا اولاً مطالب فیزیولوژی و علم اعصاب که در مباحث دیگری آموخته‌اند را با مطالب فارماکولوژی که اکنون می‌آموزند، یکپارچه سازند و ثانیاً آنان را آماده می‌کند تا اثرات داروهای دیگر بر دستگاه خودمختار را درک کنند. این امر به‌ویژه در مورد گروه‌های دارویی قلبی - عروقی و دستگاه عصبی مرکزی مهم است. با این حال، از این فصل‌ها به خوبی می‌توان در دوره‌ها و برنامه‌های درسی که این موضوعات را با توالی متفاوتی ارائه می‌دهند نیز استفاده کرد.

در هر فصل، به جای تأکید بر ارائه جزئیاتی تکراری درباره هر یک از داروها، بر بحث درباره گروه‌های دارویی و پروتوتیپ آنها تأکید شده است. انتخاب موضوع و ترتیب ارائه مطالب، براساس انبوه تجربیات کسب شده در تدریس این مطالب به هزاران دانشجوی رشته‌های پزشکی، داروسازی، دندان‌پزشکی، بیماری‌های پا، پرستاری، و سایر دانشجویان علوم مرتبط با سلامت صورت گرفته است.

ویژگی‌های عمده‌ای که این کتاب را به‌ویژه در برنامه‌های درسی منسجم، کارآمد می‌سازد، عبارت‌اند از گفتارهایی که به‌طور اختصاصی به انتخاب بالینی و استفاده از داروها در بیماران و پایش اثرات آنها می‌پردازند؛ به عبارت دیگر، فارماکولوژی بالینی، بخشی جدایی‌ناپذیر از این درس‌نامه است. فهرست فرآورده‌های تجاری موجود در بازار، و از جمله نام‌های تجاری و ژنریک و فرمولاسیون‌های مربوط به مقدار مصرف، در پایان هر فصل ارائه شده‌اند تا پزشک یا دستیار مربوطه در هنگام تجویز یا نوشتن دستورات دارویی در پرونده بیمار، به‌سهولت بتواند به آنها رجوع کند.

بازنگری‌های مهم انجام شده در این ویراست عبارت هستند از:

- افزوده شدن فصلی در خصوص فارماکوژنومیک که در تمامی جنبه‌های فارماکولوژی حائز اهمیت است. توسعه داروها و تنظیم مقررات آنها که قبلاً در فصل ۵ بود به فصل ۱ منتقل شده است.
 - در انتهای اکثر فصل‌ها، جدول نام ژنریک - نام تجاری ارائه شده است؛ این جدول‌ها، مرجع سریعی از اکثر داروهای مهم را فراهم می‌آورند.
 - تصاویر جدید پر شمار و تمام رنگی، اطلاعاتی به مراتب بیشتر را درباره سازوکارهای دارویی و اثرات آنها فراهم آورده، به تبیین مفاهیم مهم کمک می‌کنند.
 - بازنگری‌های عمده در مورد فصل‌های مربوط به داروهای مقلد سمپاتیک، دیورتیک، ضد روان‌پریشی، ضد افسردگی، ضد دیابت، ضد التهاب، ضد ویروسی، پروستاگلاندین‌ها، اکسیدینتریک، هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز، و ایمونوفارماکولوژی، سم‌شناسی و میانجی‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی.
 - ادامه پوشش گسترده مفاهیم کلی مرتبط با ناقل‌های دارویی، سازوکارهای گیرنده‌ای، و گیرنده‌هایی که به تازگی کشف شده‌اند.
 - توصیفی بر داروهای جدید عرضه شده به بازار تا ماه اوت سال ۲۰۱۴
- یک منبع آموزشی مهم و مرتبط با این کتاب، همانا «فارماکولوژی کاتزونگ و ترور: مروری بر امتحان بورس» ویراست دهم (ترور، ا.ج، کاتزونگ ب.ج، و مسترز س.ب.: انتشارات مک گراوهیل، ۲۰۱۳) است. این کتاب، مروری موجز را بر فارماکولوژی ارائه داده و بیش از یک هزار پرسش و پاسخ نمونه امتحانی را در اختیار می‌گذارد؛ و به ویژه برای دانشجویانی مفید است که خود را برای شرکت در امتحانات شبیه به بورس آماده می‌کنند. یک منبع به مراتب فشرده‌تر از اطلاعات مناسب برای مرور مطالب، عبارت است از «نقشه راه USMLE: فارماکولوژی، ویراست دوم» (کاتزونگ ب.ج، ترور ا.ج.: انتشارات مک گراوهیل، ۲۰۰۶).
- ویراست حاضر، سی و دومین سالگرد انتشار «فارماکولوژی پایه و بالینی» قلمداد می‌شود. استقبال گسترده از دوازده ویراست نخست، حکایت از آن دارد که این کتاب، نیاز مهمی را برآورده می‌سازد. ما معتقد هستیم که ویراست سیزدهم، این نیاز را حتی با موفقیتی بیش از پیش نیز برآورده خواهد ساخت. ترجمه‌های این ویراست به زبان‌های اسپانیایی، پرتغالی، ایتالیایی، فرانسه، اندونزیایی، ژاپنی، کره‌ای، ترکی و اوکراینی نیز در دسترس هستند. ترجمه به زبان‌های دیگر نیز در دست اجرا است؛ برای کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید با ناشر تماس بگیرید.
- من مراتب قدردانی خود را از تلاش‌های قبلی و کنونی نویسندگان همکار و نیز همکاری‌های ارزشمند کارکنان لینچ مدیکال پابلیکیشنز، اپلتون اند لینچ، و مک گراوهیل، و همچنین زحمات ویراستاران خود در این ویراست (دونا فراستو و راشل دنانچی هنریکوئز) اعلام می‌کنم. به علاوه از آلیس کمپ و کاترین کاتزونگ بابت نمونه‌خوانی ماهرانه‌اش از ویراست نخست کتاب سپاسگزارم.
- پیشنهادات و اظهار نظرات درباره «فارماکولوژی پایه و بالینی» همواره مورد استقبال قرار خواهند گرفت، و می‌توانید آنها را برای من و به نشانی ناشر ارسال کنید.

دکتر برترام ج. کاتزونگ

سان فرانسیسکو

دسامبر سال ۲۰۱۱

مقدمه: ماهیت داروها و ساخت داروها و قوانین مربوط به آن

Bertram G. Katzung, MD, PhD

مطالعه موردی

بیمارستان مجبور می‌شوند او را ببندند تا از بخش اورژانس بیرون نرود و در ترفیک خیابان به خودش آسیب نزنند. فشارخون او $160/100$ mmHg، ضربان قلب ۱۰۰، درجه حرارت 39°C و تعداد تنفس ۳۰ در دقیقه است. در دستانش، شواهد بسیاری از تزریقات وریدی دیده می‌شوند. بقیه معاینه فیزیکی نکته‌ی خاصی ندارد. بعد از ارزیابی، آرامبخش، مایعات، مدر و کلرید آمونیوم تزریقی تجویز می‌شود. منظور از دادن کلرید آمونیوم چیست؟

مرد ۲۶ ساله‌ای به دلیل رفتار عجیبی که طی چند روز اخیر داشته است، توسط دوستانش به بخش اورژانس بیمارستان شهر آورده می‌شود. او مصرف‌کننده شناخته شده مت‌آمفتامین است و در ۴۸ ساعت اخیر چیزی نخورده و خوابیده است. او یکی از دوستانش را تهدید کرده که به او شلیک خواهد کرد چون اعتقاد دارد که علیه او نقشه کشیده است. در هنگام پذیرش، او بسیار بی‌قرار است، کمتر از وزن متعارف به نظر می‌رسد و قادر نیست شرح حال منسجمی بدهد. مسئولان

فعال کردن یا مهارکردن روندهای طبیعی بدن، با سیستم‌های زنده تعامل می‌کنند. این مواد ممکن است موادی شیمیایی باشند که به منظور به دست آوردن یک تأثیر درمانی مفید به

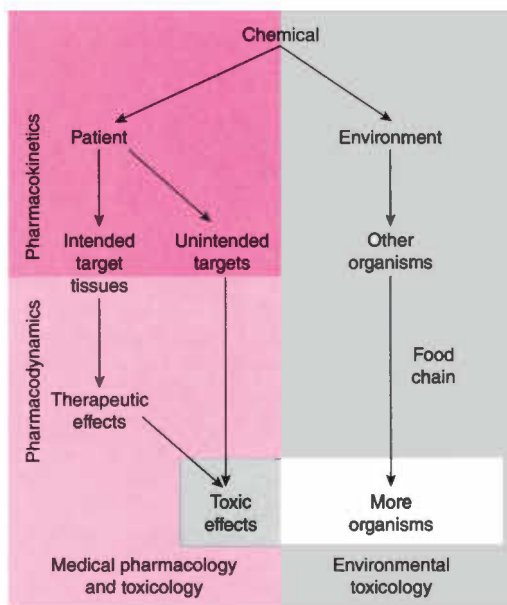
فارماکولوژی را می‌توان چنین تعریف نمود: مطالعه‌ی موادی که از طریق فرایندهای شیمیایی به ویژه با اتصال به مولکول‌های تنظیم‌کننده (regulatory molecules) و

و کار دارد (شکل ۱-۱). ماهیت داروها - مشخصات فیزیکی و برهم‌کنش‌های آن‌ها با سیستم‌های بیولوژیک در بخش ۱ این فصل بحث خواهد شد. به تولید داروهای جدید و تنظیم مقررات از جانب سازمان‌های دولتی در بخش ۲ فصل پرداخته می‌شود.

تاریخچه فارماکولوژی

بدون شک مردم ماقبل تاریخ آثار مفید یا سمی بسیاری از مواد گیاهی و حیوانی را شناخته بودند. در نوشته‌های قدیمی تعداد زیادی از معجونهای دارویی فهرست شده‌اند با آن که تعداد کمی از آنها هنوز هم به عنوان داروهای مفید شناخته می‌شوند ولیکن اکثر آنها فاقد ارزش، یا در واقع، زیانبار بوده‌اند. در ۱۵۰۰ سال اخیر، تلاش‌های گهگاهی برای وارد نمودن روشهای منطقی به حیطه علم پزشکی صورت گرفته است لکن هیچ یک از آنها موفق نبوده‌اند، چرا که طرز تفکری حاکم بوده که مدعی توضیح تمام نکات زیست‌شناسی و بیماری بدون نیاز به آزمایش کردن مشاهدات بوده است. این مکاتب تصورات عجیب و غریبی را ترویج می‌دادند از جمله اینکه بیماریها به علت افزایش صفرا یا خون در بدن به وجود می‌آیند و یا زخمها را می‌توان از طریق گذاشتن مرهم بر روی سلاخی که آن را به وجود آورده درمان کرد و غیره.

در حدود اواخر قرن هفدهم، و یا الگوبرداری از علوم فیزیکی، تکیه بر مشاهده و آزمایش کم‌کم جایگزین نظریه‌پردازی در پزشکی شد، زمانی که ارزش این روشها در مطالعه بیماری‌ها روشن شد، پزشکان بریتانیای کبیر و سایر کشورهای شروع به اعمال متدها در بررسی اثرات داروهای متداولی کردند که در طبابت‌شان استفاده می‌نمودند. به این ترتیب *materia medica*، یعنی علم تهیه فرآورده‌های دارویی و استفاده طبی از داروها به عنوان شکل ابتدایی فارماکولوژی شروع به بسط و گسترش کرد. با تمام اینها، باز هم هیچ یک از مکانیسم‌های عمل داروها شناخته نشده بودند، زیرا روشی برای خالص کردن داروی فعال از میان مواد خام مورد استفاده وجود نداشت و از آن بدتر اینکه روشی برای آزمودن فرضیه‌های مربوط به ماهیت عمل داروها در دست نبود.



شکل ۱-۱. حوزه‌های اصلی مطالعه در فارماکولوژی. عملکرد مواد شیمیایی در دو حوزه بزرگ قابل تقسیم است. حوزه اول (سمت چپ) مربوط به فارماکولوژی بالینی و سم‌شناسی است که به منظور فهم عملکردهای داروها به عنوان مواد شیمیایی روی جانداران مختلف به خصوص انسان‌ها و حیوانات اهلی در نظر گرفته می‌شود که هر دو اثر سمی و سودمند را شامل شده است. فارماکوکینتیک با جذب، توزیع و دفع داروها سروکار دارد. فارماکودینامیک به عملکرد داروها روی جاندار مربوط می‌شود. حوزه دوم (سمت راست) سم‌شناسی محیطی است و به اثرات مواد شیمیایی روی تمام جانداران و بقای آنها در گروه‌ها و به عنوان گونه‌ها مربوط می‌شود.

بیمار داده می‌شوند و یا موادی باشند که به خاطر اثرات سمی بر روی روندهای تنظیم‌کننده داخل بدن انگل‌هایی که بیمار را آلوده می‌کنند، به کار بروند. این کاربردهای هدفمند درمانی، نقش خاص فارماکولوژی پزشکی را نشان می‌دهد. فارماکولوژی پزشکی دانش مواد مورد استفاده در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها است. سم‌شناسی (toxicology) شاخه‌ای از فارماکولوژی است که با آثار نامطلوب مواد شیمیایی بر روی سیستم‌های زنده، از سلول‌های منفرد گرفته تا انسان و اکوسیستم‌های پیچیده سر

طرقی که پروتئین‌های گیرنده تکامل پیدا کرده‌اند شده است. کشف این امر که تکه‌های کوچک RNA می‌توانند به صورت کاملاً انتخابی در ساخت پروتئین دخالت داشته باشند سبب شد تا استفاده از RNAهای کوچک مداخله‌گر (siRNA) و میکروRNAها (miRNA) به عنوان عوامل درمانی مورد بررسی قرار گیرند. به طور مشابه، زنجیره‌های کوتاه نوکلئوتیدی که الیگونوکلوئوتیدهای غیرالگو (ANO) نام دارند و جهت تکمیل RNA یا DNA طبیعی ساخته می‌شوند، می‌توانند با رونویسی RNA و بیان ژن‌ها تداخل داشته باشند. (ممکن است این اهداف داخل سلولی، حرکت اصلی بعدی در پیشرفت به سوی درمان را فراهم سازند).

مبانی و مفاهیم علمی کاربرد داروها به طور روزافزونی به حیطه درمانهای دارویی روزمره کشیده می‌شوند، ولی مردم مصرف‌کننده دارو، هنوز هم در معرض مقادیر زیادی از اطلاعات نادرست، ناقص و یا غیرعلمی در مورد آثار دارماکولوژیک مواد شیمیایی قرار دارند. این امر به استفاده بیهوده از داروهای گران‌قیمت، غیر مؤثر و گاهی زیان‌آور، و همچنین به رشد صنعت غول‌آسای "مراقبت‌های بهداشتی جایگزین"^۲ منجر شده است. متأسفانه، دستکاری فرآیندهای قانونی در ایالات متحده باعث شده تا بسیاری از مواد تبلیغ شده برای بهداشت - نه اختصاصاً به عنوان «دارو» - نتوانند استانداردهای «اداره غذا و دارو» را که در بخش دوم همین فصل توصیف شده، کسب کنند. برعکس، عدم درک مبانی علمی پایه در زیست‌شناسی و آمار، و فقدان تفکر نقادانه در مورد موضوعات مربوط به بهداشت عمومی باعث نفی و رد علم پزشکی توسط بخشی از جامعه شده، به طوری که تصور شود که تمام آثار نامطلوب دارویی نتیجه اشتباه پزشکان است.

دو اصل اساسی که دانشجویان باید به خاطر داشته باشند عبارتند از اول: تمام مواد می‌توانند در شرایط خاصی سمی باشند «nutraceuticals» در گیاه‌شناسی (گیاهان دارویی و عصاره‌های گیاهی) تفاوتی با مواد شیمیایی موجود در داروهای صنعتی ندارند به جز اینکه داروهای گیاهی ناخالصی بیشتری دارند، و دوم: تمام مکمل‌های غذایی و تمام درمان‌هایی که به عنوان ارتقادهنده سلامتی شناخته

در اواخر قرن هجدهم و اوایل قرن نوزدهم، فرانسوا ماژندی^۱ و شاگردش کلود برنارد^۲ ابداع روش‌های فارماکولوژی و فیزیولوژی تجربی را آغاز کردند. پیشرفتهای دانش شیمی و توسعه بیشتر دانش فیزیولوژی در قرنهای ۱۸ و ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ موجب پیدایش مبنایی برای درک چگونگی اثر داروها بر روی اعضا و بافتهای بدن شد. از آن سو، پیشرفتهای واقعی در فارماکولوژی پایه در این زمان با ارائه ادعاهای غیرعلمی از جانب تولیدکنندگان دارو و فروشندگان آنها ("داروهای مجاز و انحصاری بی‌ارزش = patent medicines") همراه بود. ارزیابی دقیق ادعاهای درمانی امکان‌پذیر نشد مگر از حدود ۶۰ سال پیش که مفهوم درمانهای منطقی (بخصوص مفهوم کارآزمایی‌هایی بالینی شاهددار) وارد پزشکی گردید.

حدوداً در همان زمان، گسترش اساسی تلاش‌های تحقیقاتی در تمام زمینه‌های زیست‌شناسی آغاز شد. همگام با عرضه مفاهیم و تکنیک‌های جدید، اطلاعات مربوط به عمل داروها و سوسترای زیستی این اعمال یعنی گیرنده‌دارو جمع‌آوری می‌شدند. در طی این نیم قرن بسیاری از گروههای دارویی جدید و اعضای جدید گروههای قدیمی‌تر معرفی شدند. در سه دهه آخر شاهد رشد سریعتر اطلاعات و فهم مبانی ملکولی عمل داروها است. اکنون مکانیسم‌های ملکولی عمل بسیاری از داروها مشخص شده‌اند، گیرنده‌های بسیاری جداسازی، ساختمان آنها مشخص شده و دودمان‌سازی شده‌اند، درحقیقت، استفاده از روشهای شناسایی گیرنده‌ها (در فصل ۲ توضیح داده شده) موجب کشف بسیاری از گیرنده‌های "یتیم" شده است، یعنی گیرنده‌هایی که هیچ لیگاندی برای آنها مشخص نشده و عملکرد آنها را تنها می‌توان حدس زد. مطالعات در مورد محیط مولکولی موضعی گیرنده‌ها نشان داده‌اند که گیرنده‌ها و عمل‌کننده‌ها به صورت جداگانه عمل نمی‌کنند و به طور قوی تحت تأثیر گیرنده‌های دیگر پروتئینهای تنظیمی همراه می‌باشند.

فارماکوژنومیک یا علم ارتباط بین ساختار ژنتیکی هر فرد با پاسخ وی به داروهای خاص، در حال تبدیل شدن به یکی از حوزه‌های مهم درمان‌ها (به فصل ۵ مراجعه شود) است. رمزگشایی ژنوم بسیاری از گونه‌ها (از باکتری‌ها تا انسان‌ها) منجر به شناسایی ارتباطات ناپیدای‌های گیرنده‌ها و

1- Francois Magendie 2- Claude Bernard
3- alternative health care

محل اثر مورد نظر تجویز می‌شود (مثلاً یک قرص خورده می‌شود تا سردرد برطرف شود). بنابراین یک داروی مناسب باید خصوصیات لازم برای انتقال از محل تجویز به محل اثر را نیز داشته باشد. بالاخره یک داروی کاربردی باید با سرعت مناسبی در بدن غیرفعال یا از بدن دفع شود تا طول اثر مناسبی داشته باشد.

ماهیت فیزیکی داروها

داروها ممکن است در دمای اتاق جامد (مثل آسپیرین، آترویین)، مایع (مثل نیکوتین، اتانول) و یا گازی باشند (مثل اکسید نیترو). این عوامل غالباً بهترین راه تجویز و مصرف دارو را تعیین می‌کنند. راههای متداول مصرف داروها در جدول ۳-۳ فهرست شده‌اند. دسته‌های متنوعی از ترکیبات آلی، یعنی کربوهیدراتها، پروتئینها، چربیها و مواد متشکله از آنها در فارماکولوژی شرح داده می‌شوند. همان طور که قبلاً اشاره شد، الیگونوکلوئیدها به شکل قطعات کوچک RNA وارد کارآزمایی بالینی شده و در آستانه ورود به بخش درمانی هستند.

برخی داروهای مفید یا خطرناک، عناصر غیرآلی هستند، از جمله لیتیم، آهن و فلزات سنگین. بسیاری از داروها، بازها یا اسیدهای ضعیف هستند. این واقعیت نقش مهمی را در مورد طریقه انتقال دارو در بدن ایفا می‌کند، زیرا تفاوت‌های pH در قسمت‌های مختلف بدن، درجه یونیزاسیون چنین داروهایی را تغییر می‌دهد (به قسمت‌های بعدی همین فصل نگاه کنید).

اندازه دارو

اندازه مولکولی داروها از خیلی کوچک (یون لیتیم با وزن مولکولی ۷) تا بسیار بزرگ (مثل alteplase [t-PA] که پروتئینی با وزن مولکولی ۵۹۰۵۰ است) متغیر است. ولی، اکثر داروها وزن مولکولی بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ دارند. حد پایین این طیف باریک را نیاز به اختصاصی بودن عملکرد دارو تعیین می‌کند. احتمالاً برای اینکه دارو فقط به یک نوع گیرنده به‌خوبی بچسبد، ملکول آن باید از لحاظ شکل، بار الکتریکی و غیره، به حد کافی منحصر به فرد باشد تا این خصوصیات از اتصال آن به سایر گیرنده‌ها ممانعت کند. برای دستیابی به چنین اتصال انتخابی‌ای، بنظر می‌رسد که

می‌شوند باید واجد استانداردهای مشابهی از شواهد تأثیرگذاری و بی‌خطر بودن باشند، به عبارت دیگر، هیچ جدایی مصنوعی نباید بین طب علمی و طب "جایگزین" یا "تکمیلی" وجود داشته باشد. به طور ایده‌آل، تمامی ترکیبات غذایی و دارویی باید از طریق همان کارآزمایی‌های تصادفی شاهدداری که ترکیبات صناعی قرار می‌گیرند بررسی شوند.

اصول کلی فارماکولوژی

ماهیت داروها

به طور کلی دارو ماده‌ای است که از طریق اعمال شیمیایی‌اش موجب تغییری در عملکرد بیولوژیک می‌شود. در اکثر موارد ملکول دارو به صورت یک آگونیست (فعال‌کننده) یا آنتاگونیست (مهارکننده) بر روی یک ملکول خاص در سیستم بیولوژیک که نقش تنظیمی بازی می‌کند (یعنی گیرنده) اثر می‌کند. ماهیت گیرنده‌ها در فصل ۲ به طور کاملتری مورد بحث قرار گرفته است. در موارد بسیار کمی، داروهایی که تحت عنوان آنتاگونیست‌های شیمیایی شناخته می‌شوند مستقیماً با سایر داروها وارد واکنش می‌شوند، در حالی که تعداد اندکی از داروها (داروهای اسموتیک) تقریباً صرفاً با مولکولهای آب واکنش می‌کنند. داروها ممکن است در بدن ساخته شوند (مثل هورمون‌ها) یا موادی شیمیایی باشند که در بدن ساخته نمی‌شوند (یعنی گزنوبیوتیک) [xenos] یک کلمه یونانی به معنای بیگانه و خارجی است]. سموم (poisons) نیز نوعی دارو هستند که تقریباً فقط و فقط اثرات مضر دارند. پاراسلسوس (۱۵۴۱-۱۴۹۳) پزشک معروف قرن شانزدهم می‌گوید: «دوز سم را می‌سازد». به این معنا که تمام مواد می‌توانند مضر باشند، به شرطی که با دوز اشتباه مصرف شوند. توکسین‌ها معمولاً به سمومی اطلاق می‌شود که منشأ بیولوژیک دارند، یعنی به وسیله گیاهان یا حیوانات ساخته می‌شوند (برعکس سموم غیرآلی مانند سرب و آرسنیک که منشأ بیولوژیک ندارند).

برای آنکه یک دارو بتواند با گیرنده‌اش واکنش بدهد، ملکول آن باید اندازه، بار الکتریکی، شکل و ترکیب اتمی مناسب داشته باشد. به علاوه، غالباً یک دارو در محلی دور از

چربی با چربیهای غشای سلولی، و همچنین احتمالاً در واکنش داروها با دیواره‌های داخلی دسته‌های گیرنده‌ای "receptor pockets" می‌باشد.

در عمل، ماهیت اختصاصی یک پیوند دارو - گیرنده اهمیت کمتری دارد و آنچه مهمتر است این حقیقت است که داروهایی که از طریق پیوندهای ضعیف به گیرنده‌شان متصل می‌شوند عموماً نسبت به داروهایی که پیوندهای قویتری ایجاد می‌کنند، بسیار انتخابی‌تر عمل می‌کنند. دلیل این امر این است که در مورد پیوندهای ضعیف چنانچه قرار باشد واکنشی بین دارو و گیرنده صورت گیرد، دارو باید دقیقاً متناسب با گیرنده خودش باشد و تنها انواع محدودی از گیرنده‌ها هستند که چنین جایگاه کاملاً مناسبی را برای ساختمان دارویی خاص داشته باشند. بنابراین اگر ما بخواهیم برای یک گیرنده خاص یک داروی بسیار انتخابی و کوتاه اثر طراحی کنیم باید از مولکولهای خیلی فعال که پیوند کووالان تشکیل می‌دهند اجتناب کرده و در عوض مولکولهایی را برگزینیم که پیوندهای ضعیفتری تشکیل می‌دهند.

بعضی مواد هستند که از لحاظ شیمیایی تقریباً به طور کامل خنثی می‌باشند ولی اثرات فارماکولوژیک قابل توجهی دارند. به عنوان مثال، گزنون که یک گاز بی‌اثر است در فشارهای بالا اثر بیهوش‌کننده دارد.

شکل دارو

شکل مولکول یک دارو باید چنان باشد که اجازه اتصال آن را به محل گیرنده‌اش بدهد. در بهترین حالت، همان طور که یک کلید مکمل قفل است، شکل دارو نیز باید مکمل محل گیرنده‌اش باشد. به علاوه، پدیده‌ی ایزومری فضایی (stereoisomerism یا chirality) در زیست‌شناسی آن چنان شایع است که بیشتر از نیمی از داروهای مفید، مولکولهای chiral هستند (ایزومر فضایی دارند) و به صورت جفتهای انانتیومری وجود دارند. داروهایی که دارای دو مرکز غیرقرینه هستند، چهار دیاسترومر (diastereomer) دارند. به عنوان مثال می‌توان از افسدرین که یک داروی سمپاتومیمتیک می‌باشد نام برد. در اکثریت موارد، یکی از این انانتیومرها بسیار مؤثرتر از انانتیومتر آینه‌ای آن است که این امر به بهتر چسبیدن دارو به ملکول گیرنده مربوط می‌شود. اگر چنین فرض شود که محل گیرنده مانند یک

مولکول دارو در اکثر موارد باید حداقل وزن مولکولی ۱۰۰ داشته باشد. حد بالای محدوده فوق را عمدتاً نیاز داروها برای انتقال و جابجایی در بدن (مثلاً از محل مصرف به محل اثر) تعیین می‌کند. داروهایی که از وزن ملکولی ۱۰۰۰ بزرگتر باشند نمی‌توانند به آسانی در بین قسمتهای مختلف بدن منتشر شوند (به قسمت نفوذپذیری نگاه کنید). بنابراین، داروهای خیلی بزرگ (معمولاً پروتئینها) باید مستقیماً در قسمتی که اثر می‌کنند به کار روند. در مورد *alteplase* که یک آنزیم حل‌کننده لخته است، دارو را از طریق انفوزیون داخل وریدی یا داخل شریانی مستقیماً وارد قسمت عروقی می‌کنند.

فعالیت دارو و پیوندهای دارو - گیرنده

داروها به وسیله نیروها یا پیوندهای شیمیایی با گیرنده‌ها واکنش می‌دهند. این نیروها یا پیوندها سه نوع عمده هستند: کووالان، الکتروستاتیک، و هیدروفوبیک. پیوندهای کووالان خیلی قوی‌اند و در بسیاری از موارد، در شرایط بیولوژیک برگشت‌ناپذیرند. بنابراین، پیوند کووالانی که بین گروه استیل استیل سالیسیلیک اسید (آسپرین) و آنزیم هدف آن در پلاکت‌ها (سیکلو اکسیژناز) تشکیل می‌شود، به آسانی شکسته نمی‌شود. تأثیر آسپرین در مهار تجمع پلاکتها تا مدتها بعد از ناپدید شدن اسید استیل سالیسیلیک آزاد از جریان خون (حدود ۱۵ دقیقه) باقی می‌ماند و تنها با ساخت آنزیم جدید در پلاکت‌های جدید مرتفع می‌شود که این فرایند چند روز طول می‌کشد. مثال دیگری از داروهایی که پیوند کووالان قوی تشکیل می‌دهند عبارت است از: عوامل آلیله کننده DNA که در شیمی درمانی سرطانها برای قطع کردن روند تقسیم سلولی تومور به کار می‌روند.

پیوند الکتروستاتیک در واکنش‌های دارو - گیرنده بسیار شایعتر از پیوند کووالان است. پیوندهای الکتروستاتیک از اتصالات نسبتاً قوی بین یونهای که دائماً باردار هستند تا پیوندهای هیدروژنی ضعیفتر و واکنش‌های دوقطبی القایی خیلی ضعیف مثل نیروهای واندروالس و پدیده‌های مشابه آن، متغیرند. پیوندهای الکتروستاتیک ضعیف‌تر از پیوندهای کووالان هستند.

پیوندهای هیدروفوبیک معمولاً خیلی ضعیف هستند و اهمیت آنها احتمالاً در واکنش داروهای با حلالیت بالا در

جدول ۱-۱. ثابتهای تفکیک (K_d) انانتیومرها و مخلوط راسمیک Carvedilol.

| شکل کارودیلول | گیرنده‌های آلفا ($\text{nmol/L}, K_d^*$) | گیرنده‌های بتا ($\text{nmol/L}, K_d$) |
|--------------------|--|---|
| انانتیومر R(+) | ۱۴ | ۴۵ |
| انانتیومر S(-) | ۱۶ | ۰/۴ |
| انانتیومر R,S(+/-) | ۱۱ | ۰/۹ |

* K_d غلظتی است که برای اشباع ۵۰٪ گیرنده‌ها لازم است و با میل ترکیبی دارو نسبت به گیرنده‌ها، نسبت عکس دارد.

راسمیک داروها به عمل آمده‌اند تا با انانتیومرهای جداگانه. در حال حاضر فقط درصد کمی از داروهای کایرال مورد مصرف در کارهای بالینی به صورت ایزومر فعال وارد بازار می‌شوند و بقیه به صورت مخلوطهای راسمیک هستند. در نتیجه بسیاری از بیماران داروهایی را دریافت می‌کنند که بیش از ۵۰٪ آنها را داروی با فعالیت کم‌تر، غیرفعال یا سمی تشکیل می‌دهد. در حال حاضر تعدادی از داروها به هر دو شکل راسمیک و ایزومر فعال و خالص در دسترس می‌باشند. متأسفانه، این موضوع که تجویز انانتیومر فعال و خالص در مقایسه با ترکیب راسمیک باعث کاهش اثرات جانبی می‌شود به خوبی اثبات نشده است.

طراحی منطقی داروها

طراحی منطقی داروها به معنی این است که براساس اطلاعات مربوط به گیرنده بیولوژیک دارو، ساختمان مولکولی مناسبی برای آن پیش‌بینی شود. تا همین اواخر جزئیات هیچ گیرنده‌ای تا آن حد شناخته نشده بود که اجازه چنین طراحی‌ای را بدهد. در عوض، داروها از طریق آزمونهای تصادفی مواد شیمیایی یا تغییر و تبدیل داروهایی که قبلاً آثاری از آنها شناخته شده بوده، ساخته می‌شدند. با وجود این، فهم مشخصات گیرنده‌های بسیاری طی ۳ دهه‌ی اخیر این نگرش را تغییر داده است. تعداد کمی از داروهایی که امروزه مورد مصرف واقع می‌شوند براساس آگاهی از ساختمان سه بعدی محل گیرنده آنها طراحی شده‌اند. در حال حاضر برنامه‌های کامپیوتری در دسترس هستند که قادرند ساختمانهای دارویی را مکرراً بهبود دهند تا حالت کاملاً مناسب (fit) با گیرنده‌های مورد نظر بگیرند. با افزایش دانش ما در مورد ساختمان گیرنده‌ها، طراحی منطقی داروها رایج‌تر می‌شود.

نامگذاری گیرنده‌ها

موفقیت قابل توجه روشهای جدیدتر و کارآمدتر در شناسایی و مشخص ساختن خصوصیات گیرنده‌ها (به فصل ۲ مراجعه کنید) موجب مطرح شدن سیستم‌های مختلف و گهگاه گیج‌کننده برای نامگذاری آنها شده است و خود این امر نیز منجر به ارائه شدن پیشنهادهای جهت منطقی‌تر شدن روشهای نامگذاری شده است. به خوانندگان علاقمند توصیه

دستکش است و ملکول دارو برای بروز تأثیراتش باید آن محل را پر کند، بسیار واضح خواهد بود که چرا یک داروی چپ‌گرد، بر روی گیرنده چپ دست مؤثرتر از انانتیومر راست‌گرد آن دارو است.

انانتیومری که بر روی یک نوع از گیرنده اثر بیشتری دارد ممکن است بر نوع دیگری از گیرنده، مثلاً آن نوعی که مسئول اثر دیگر دارو است، اثر بیشتری نداشته باشد. به عنوان مثال، carvedilol که با گیرنده‌های آدرنرژیک وارد واکنش می‌شود دارای یک مرکز غیرقرینگی است و بنابراین دو انانتیومر دارد (جدول ۱-۱). یکی از این انانتیومرها یعنی ایزومر (-) (S)، یک مسدود قوی گیرنده بتا می‌باشد. اثر ایزومر (+) (R) آن بر روی گیرنده بتا ۱۰۰ برابر ضعیفتر است ولی قدرت هر دو ایزومر برای مسدود کردن گیرنده آلفا تقریباً یکسان است. کتامین یک داروی بیهوشی وریدی است و انانتیومر (+) آن در مقایسه با انانتیومر (-)، داروی بیهوشی بسیار قویتر با خواص سمی کمتر می‌باشد. متأسفانه هنوز هم این دارو به صورت مخلوط راسمیک آن مصرف می‌شود.

نهایتاً چون آنزیمها معمولاً از نظر فضایی به صورت انتخابی عمل می‌کنند (stereoselective هستند)، یک انانتیومر از دارو در برابر آنزیمهای متابولیزه‌کننده آن حساستر از سایر انانتیومرهایش می‌باشد و در نتیجه طول اثر یک انانتیومر ممکن است کاملاً با طول اثر سایر انانتیومرها تفاوت داشته باشد. به همین ترتیب، ناقل‌های دارویی نیز ممکن است به طور انتخابی عمل کنند.

متأسفانه اکثر مطالعاتی که بر روی تأثیر بالینی و حذف داروها در انسان صورت گرفته، با استفاده از مخلوطهای

توجه کنید که در نهایت مکانیسم عمل‌کننده سبب تغییر در عملکرد می‌شود. عمل‌کننده می‌تواند بخشی از مولکول گیرنده و یا یک مولکول مجزا باشد. همان‌طور که در فصل ۲ اشاره شد، تعداد بسیار زیادی از گیرنده‌ها از طریق مولکول‌های جفت‌کننده با عمل‌کننده‌های خود ارتباط برقرار می‌کنند.

الف) انواع واکنش‌های دارو - گیرنده

داروهای آگونیست به صورتی به گیرنده متصل شده و آن را فعال می‌کنند که چه مستقیم و چه غیرمستقیم موجب ظاهر شدن اثر مربوطه شوند (شکل ۲A-۱). در مواردی که در سطح ساختمان مولکولی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، فعال شدن گیرنده سبب تغییر در شکل فضایی آن می‌شود. بعضی از گیرنده‌ها در درون مولکول خودشان حاوی قسمت عمل‌کننده^۳ هستند و بنابراین، اتصال دارو به آنها موجب بروز اثر به صورت مستقیم می‌شود (مثلاً باز شدن یک کانال یونی یا فعال شدن فعالیت آنزیمی). بعضی دیگر از گیرنده‌ها از طریق یک یا چند مولکول جفت‌کننده^۴ با یک مولکول عمل‌کننده^۵ مجزا متصل هستند. پنج نوع اصلی از سیستم‌های ارتباط دارو - گیرنده - عمل‌کننده، در فصل ۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند. داروهای آنتاگونیست فارماکولوژیک با اتصال به یک گیرنده، با سایر مولکول‌ها رقابت می‌کنند و مانع اتصال سایر مولکول‌ها به آن می‌شوند. به عنوان مثال، مسددهای گیرنده استیل‌کولین از قبیل آتروپین، آنتاگونیست هستند، چرا که مانع دسترسی استیل‌کولین و سایر داروهای آگونیست مشابه آن به محل گیرنده استیل‌کولین می‌شوند و موجب تثبیت گیرنده در وضعیت غیرفعال خود (و یا در وضعیتی غیر از حالت فعال شده به وسیله استیل‌کولین) می‌گردند. این داروها آثار استیل‌کولین و داروهای مشابه محل آن را در بدن کاهش می‌دهند (شکل ۲B-۱) ولی با افزایش مقدار آگونیست

می‌کنیم که به کوشش‌های کمیته نامگذاری گیرنده‌ها و گروه‌بندی داروها^۶ که زیر مجموعه اتحادیه بین‌المللی فارماکولوژی (IUPHAR) است (که در شماره‌های مختلف مجلات فارماکولوژی گزارش شده است) و همچنین به راهنمای گیرنده‌ها و کانال‌ها^۲ مراجعه نمایند. در فصول این کتاب از این منابع بیشتر جهت نامگذاری گیرنده‌ها استفاده شده است.

تأثیرات متقابل دارو و بدن

تأثیرات متقابل دارو و بدن را برای راحتی به دو دسته تقسیم می‌کنند: عملکرد دارو بر بدن را فرایندهای فارماکودینامیک می‌نامند (شکل ۱-۱) که در فصل ۲ جزئیات بیشتری مربوط به آن آورده شده است. این خصوصیات، گروهی که دارو در آن قرار می‌گیرد را تعیین می‌کند و غالباً نقش مهمی را در اینکه آیا آن گروه برای درمان علامت یا بیماری خاصی مناسب هست یا نه بازی می‌کند. اعمال بدن بر روی دارو، فرایندهای فارماکوکینتیک نامیده می‌شوند و در فصل‌های ۳ و ۴ مورد بحث قرار می‌گیرند. فرایندهای فارماکوکینتیک، جذب، انتشار و دفع داروها را در بر می‌گیرند که در برگزیدن و تجویز داروی خاصی برای یک بیمار خاص (مثلاً کسی که نارسایی کلیه دارد) اهمیت بالینی فراوانی دارند. در پاراگراف‌های بعدی با فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک به طور مختصر آشنا می‌شویم.

مبانی فارماکودینامیک

اکثر داروها برای اینکه بتوانند اثری از خود بر جای بگذارند باید به یک گیرنده متصل شوند. اما در سطح سلولی، اتصال دارو به گیرنده تنها قدم اول از سری اتفاقات بعدی می‌باشد:

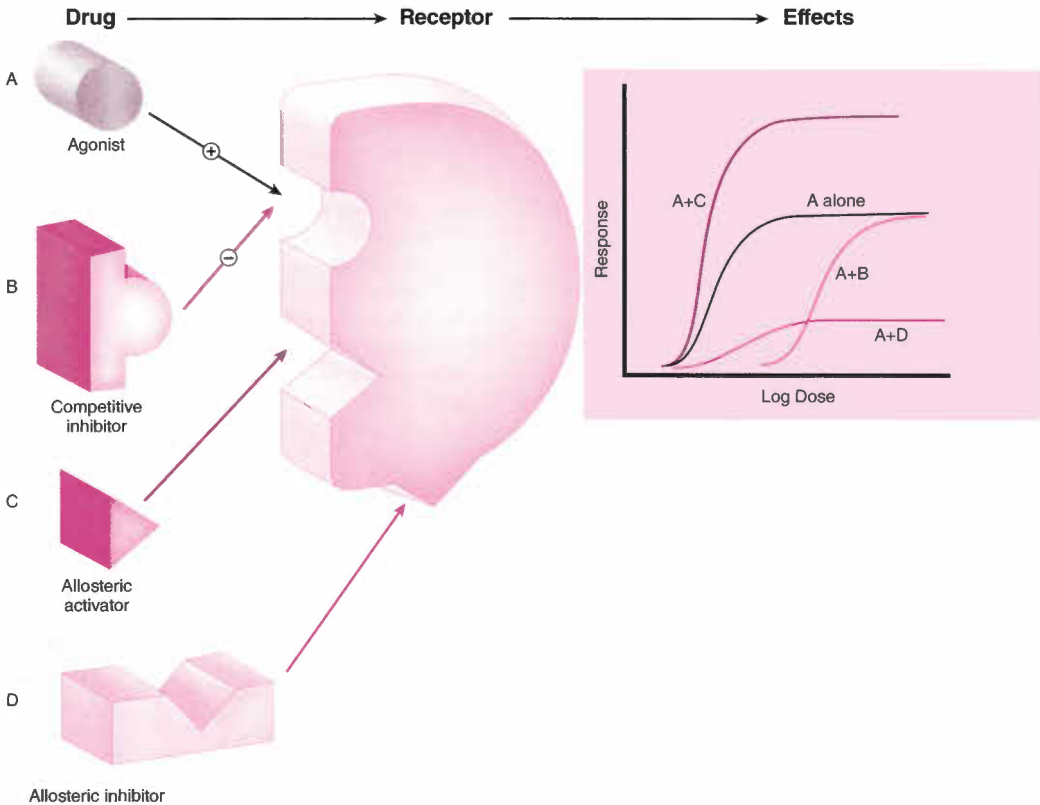
- دارو (D) + گیرنده - عمل‌کننده (R) ← کمپلکس دارو - گیرنده - عمل‌کننده ← اثر
- R+D ← کمپلکس دارو - گیرنده ← مولکول عمل‌کننده ← اثر
- R+D ← کمپلکس D-R ← فعال شدن مولکول جفت‌کننده ← مولکول عمل‌کننده ← اثر
- مهار متابولیسم فعال‌کننده درون‌زاد ← افزایش اثر فعال‌کننده روی مولکول عمل‌کننده ← افزایش اثر

1- Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification

2- Alexander SPH, Mathie A, Peters JA: Guide to receptors and channels (GRAC), 5th ed. Br J Pharmacol 2011; 164 (Suppl 1): S1-S324.

3- effector machinery 4- coupling molecules

5- effector molecule

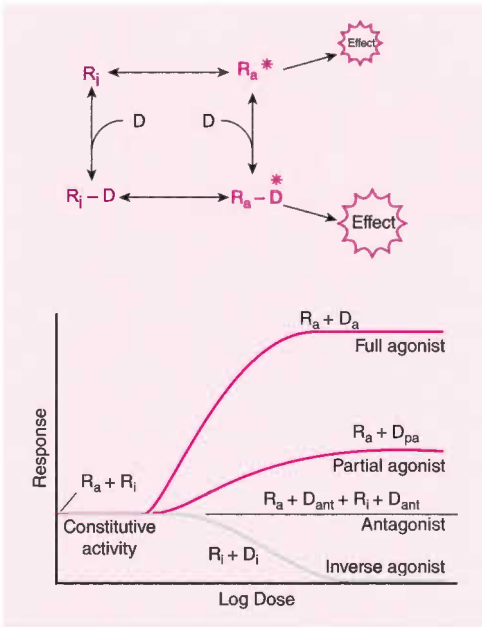


شکل ۲-۱. داروها از راه‌های متعددی با گیرنده‌ها تعامل می‌کنند. اثرات حاصل از این تعامل‌ها، در منحنی‌های مقدار مصرف - پاسخ در سمت راست شکل نشان داده شده‌اند. داروهایی که پاسخ آگونیست (A) را تغییر می‌دهند، ممکن است در جایگاه اتصال آگونیست عمل کنند و با آگونیست رقابت نمایند (مهارکننده‌های رقابتی، B)، و یا اینکه در جایگاه‌های مجزایی اثر کنند (آلوستریک) و پاسخ به آگونیست را افزایش (C) یا کاهش (D) دهند. فعال‌کننده‌های آلوستریک (C) ممکن است کارایی آگونیست یا میل اتصال آن را افزایش دهند. این منحنی، افزایش کارایی را نشان می‌دهد؛ افزایش میل اتصال سبب جابجایی منحنی به طرف چپ می‌شود.

ب) آگونیست‌هایی که مولکول‌های اتصال دهنده خود را مهار می‌کنند

بعضی داروها مولکول‌هایی را که مسؤوول پایان دادن عمل یک آگونیست درون‌زاد هستند مهار می‌کنند و به این ترتیب از داروهای آگونیست تقلید می‌کنند. مثلاً مهارکننده‌های استیل کولین استراز با کند کردن تخریب استیل کولین درون‌زاد، اثرات مقلد گیرنده‌های کولینرژیک را اعمال می‌کنند، یعنی اثری بسیار شبیه به عملکرد مولکول‌های آگونیست کولین استراز. در حالی که مهارکننده‌های کولین

می‌توان بر اثر آنها غلبه کرد. بعضی از آنتاگونیست‌ها بسیار محکم و به شکلی برگشت‌ناپذیر یا ظاهراً برگشت‌ناپذیر به جایگاه گیرنده متصل می‌شوند و با افزایش غلظت آگونیست نمی‌توان آنها را از گیرنده جدا کرد. داروهایی که به مولکول گیرنده مشابهی متصل می‌شوند ولی از اتصال آگونیست جلوگیری نمی‌کنند، اصطلاحاً به صورت آلواستریک (allosteric) عمل می‌کنند و ممکن است اثر مولکول آگونیست را تقویت کنند (شکل ۲C-۱) یا آن را مهار نمایند (شکل ۲D-۱). با افزایش مقدار آگونیست نمی‌توان بر مهار آلواستریک غلبه کرد.



شکل ۳-۱. طرحی از تعامل دارو و گیرنده. گیرنده دارای دو شکل فضایی است. در شکل R_i ، گیرنده غیرفعال است و هیچ اثری ایجاد نمی‌کند، حتی اگر با مولکول دارو ترکیب شود. در شکل R_i^* ، گیرنده (حتی بدون حضور دارو و به دلیل فعالیت سرشتی) می‌تواند مکانیسم‌های بعدی را فعال کند و اثر قابل مشاهده کوچکی را ایجاد نماید. در غیاب دارو، این دو ایزوفورم در حالت تعادلند و شکل R_i^* فراوانتر است. داروهای آگونیست کامل معمول، میل بسیار بیشتری برای اتصال به شکل R_a دارند و لذا در مجموع تمایل به تشکیل کمپلکس R_a-D بیشتر است و اثر قابل مشاهده بیشتری ایجاد می‌کند. آگونیست‌های نسبی برای هر دو شکل R_i و R_a میل متوسطی دارند. براساس این فرضیه، میل اتصال آنتاگونیست‌های معمولی برای هر دو شکل گیرنده مساوی است و فعالیت گیرنده را در حد فعالیت سرشتی نگه می‌دارند. از طرف دیگر، آگونیست‌های معکوس، میل بسیار بیشتری برای اتصال به شکل R_i دارند، و علاوه بر کاهش فعالیت سرشتی، ممکن است اثر فیزیولوژیک معکوسی نیز ایجاد نمایند.

استراز به گیرنده‌های کولینرژیک متصل نمی‌شوند یا به طور تصادفی وصل می‌شوند (فصل ۷). از آنجا که این مواد اثرات لیگندهای آگونیست‌های آزادشده‌ی فیزیولوژیک را تقویت می‌کنند، گاهی اثرات آنها انتخابی‌تر از اثرات آگونیست‌های برونزاد است و سمیت کمتری نیز ایجاد می‌کند.

پ) آگونیست‌ها، آگونیست‌های نسبی، و آگونیست‌های معکوس

در شکل ۳-۱، طرح مفیدی از نحوه تعامل دارو و گیرنده نشان داده شده است. همان‌طور که می‌بینید، گیرنده می‌تواند به شکل غیرفعال و فاقد عملکرد (R_i) و یا به شکل فعال (R_a) وجود داشته باشد. براساس ملاحظات ترمودینامیک، حتی در غیاب آگونیست، برخی از گیرنده‌ها گاهی به شکل R_a درمی‌آیند و همان اثرات فیزیولوژیکی را ایجاد می‌کنند که در اثر فعال شدن به وسیله آگونیست ایجاد می‌شوند. این اثرات که در غیاب آگونیست رخ می‌دهند، فعالیت سرشتی^۱ نام دارند. آگونیست‌ها، تمایل بسیار بیشتری برای شکل فضایی R_a دارند و آن را تثبیت می‌کنند و سبب می‌شوند که درصد بالایی از کل گیرنده‌ها به شکل R_a-D درآیند و اثرات ناشی از فعال شدن گیرنده‌ها افزایش یابند. شناسایی فعالیت سرشتی به تراکم گیرنده‌ها، غلظت مولکول‌های جفت‌کننده (در صورت وجود)، و تعداد عمل‌کننده‌های موجود در سیستم بستگی دارد.

بسیاری از داروهای آگونیست، اگر با غلظت کافی برای اشباع گیرنده‌ها تجویز شوند، می‌توانند سیستم‌های گیرنده - عمل‌کننده خود را تا حداکثر توان آنها فعال کنند؛ یعنی تقریباً همه گیرنده‌های موجود را به حالت R_a-D درمی‌آورند. این داروها را آگونیست کامل (full) می‌نامند. دسته دیگری از داروها که آگونیست‌های نسبی (partial) نام دارند، به همان گیرنده‌ها متصل می‌شوند و به طریق مشابهی آنها را فعال می‌نمایند، ولی صرف‌نظر از اینکه غلظت این آگونیست‌ها چقدر زیاد باشد، پاسخی که ایجاد می‌کنند به بزرگی پاسخ ناشی از آگونیست‌های کامل نیست. براساس مدل شکل ۳-۱ می‌بینیم که تأثیر آگونیست‌های نسبی در تثبیت شکل فضایی R_a به اندازه تأثیر آگونیست‌های کامل نیست، و لذا بخش قابل ملاحظه‌ای از گیرنده‌ها به شکل R_i-D وجود دارند. اصطلاحاً گفته می‌شود که این داروها کارایی سرشتی^۲

1- constitutive activity 2- intrinsic efficacy

H₁ و H₂، و چند سیستم گیرنده دیگر یافت شده است.

ت) مدت اثر دارو

خاتمه یافتن عمل یک دارو بر روی گیرنده، به یکی از راههای متعددی که وجود دارد صورت می‌گیرد. در بعضی از موارد، اثر دارو تنها تا زمانی وجود دارد که دارو گیرنده را اشغال کرده باشد و بعد از جداسدن دارو از گیرنده، اثر دارو نیز به صورت خودکار خاتمه می‌یابد. با وجود این، در بسیاری از موارد، بعد از جداسدن دارو باز هم اثر دارو باقی می‌ماند، چرا که مثلاً بعضی از مولکولهای جفت‌کننده هنوز در حالت فعالشان باقی مانده‌اند. در مورد داروهایی که با پیوند کووالان به گیرنده متصل می‌شوند، اثر دارو ممکن است تا زمانی که مجموعه دارو - گیرنده تخریب شود و آنزیم‌ها یا گیرنده‌های جدید ساخته شوند، باقی بماند. این مطلب قبلاً در مورد آسپرین توضیح داده شده است. سرانجام، بسیاری از سیستمهای گیرنده - عمل‌کننده دارای مکانیسم‌های حساسیت‌زدایی (desensitization) هستند که از فعالیت بیش از حد آن‌ها وقتی مولکولهای آگونیست به طور مستمر برای مدت طولانی به آنها عرضه شوند ممانعت می‌کنند. (برای جزئیات بیشتر فصل ۲ را نگاه کنید.)

ث) گیرنده‌ها و جایگاههای اتصال خنثی

برای اینکه یک ملکول درون‌زاد (endogenous) بتواند به عنوان یک گیرنده عمل کند باید اولاً برای اتصال با لیگاندهای مورد نظر (مولکولهای دارو) به صورت انتخابی عمل کند، ثانیاً بعد از اتصال با دارو، عملکرد آن به صورتی تغییر کند که عملکرد سیستم بیولوژیک (سلول، بافت و غیره) را دستخوش تغییر نماید. مشخصه انتخابی بودن از این لحاظ ضرورت دارد که از فعال شدن همیشگی گیرنده توسط اتصال خیل عظیم لیگاندهای مختلف اجتناب شود و مشخصه تغییر عملکرد نیز برای بروز اثر فارماکولوژیک، واضحاً لازم است. بدن حاوی مولکولهای بسیاری است که قادرند به داروها متصل شوند ولی تمام این مولکولهای درون‌زاد (endogenous) اثر تنظیمی ندارند. اتصال یک دارو به یک ملکول غیرتنظیمی از قبیل آلبومین پلاسما منجر به تغییر قابل توجهی در عملکرد سیستم بیولوژیک نمی‌شود و چنین مولکولهای درون‌زادی را می‌توان

پایینی دارند. به این ترتیب پیندولول (Pindolol) یک "آگونیست نسبی" گیرنده‌های بتا آدرنژیک است که ممکن است به صورت آگونیست (در صورت نبود آگونیست کامل) و یا آنتاگونیست (در صورتی که آگونیست کاملی مانند اپی‌نفرین حضور داشته باشد) عمل کند. (به فصل ۲ مراجعه کنید.) کارایی سرشتی، مستقل از میل اتصال به گیرنده (که به طور معمول اندازه‌گیری می‌شود) است.

براساس همین مدل، اثر آنتاگونیستی معمولی را می‌توان به این شکل توضیح داد: ثابت نگه داشتن نسبت‌های دو شکل گیرنده متصل به دارو (R_a و R_i) با همان مقادیر نسبی که در غیاب هر دارویی وجود دارد. در این حالت هیچ تغییری در فعالیت گیرنده مشاهده نمی‌شود، و انگار که دارو هیچ اثری ندارد. مع‌هذا، وجود آنتاگونیست در جایگاه گیرنده، مانع از دسترسی آگونیست‌ها به گیرنده می‌شود و از اثر معمول آگونیست جلوگیری می‌کند. این اثر مسدودکننده را می‌توان آنتاگونیسم خنثی (neutral) نامید.

چه اتفاقی خواهد افتاد اگر میل اتصال دارویی برای حالت R_i بسیار بیشتر از تمایل آن برای اتصال به حالت R_a باشد و بخش بزرگی از گیرنده‌ها را به حالت R_i-D درآورد؟ در این حالت چنین دارویی، هرگونه فعالیت سرشتی گیرنده را کاهش خواهد داد و اثراتی ایجاد خواهد کرد که نقطه مقابل اثرات ناشی از آگونیست‌های معمول بر آن گیرنده هستند. این داروها را آگونیست‌های معکوس (inverse) می‌نامند (شکل ۳-۱). یکی از بهترین نمونه‌های مستند این سیستم‌ها، گیرنده - عمل‌کننده γ -آمینوبوتیریک اسید (GABA_A) در دستگاه عصبی است که یک کانال کلر است. این گیرنده به وسیله ناقل درون‌زاد GABA فعال می‌شود و سلول‌های پس‌سیناپسی را مهار می‌کند. آگونیست‌های برون‌زاد مرسوم، نظیر بنزودیازپین‌ها نیز این سیستم گیرنده - عمل‌کننده را تسهیل می‌کنند و اثر مهارشی شبیه به اثر GABA ایجاد می‌کنند که منجر به آرامبخشی به عنوان اثر درمانی آن‌ها می‌شود. با استفاده از آنتاگونیست‌های خنثای مرسوم، نظیر فلومازنیل، می‌توان این اثر آرامبخشی را معکوس کرد. آگونیست‌های معکوس این سیستم گیرنده سبب اضطراب و بی‌قراری می‌شوند که برعکس حالت آرامبخشی است (فصل ۲۲). آگونیست‌های معکوس مشابهی نیز برای گیرنده‌های β آدرنژیک، گیرنده‌های هیستامینی