

۷	مقدمه
۹	پیشگفتار
۱۱	بخش اول اصول پایه
۱۱	فصل ۱: مقدمه: ماهیت داروها و ساخت داروها و قوانین مربوط به آن
۳۶	فصل ۲: گیرنده‌های داروها و فارماکودینامیک
۶۳	فصل ۳: فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک: انتخاب منطقی مقدار مصرف داروها و سیر زمانی اثر دارو
۸۱	فصل ۴: بیوترانسفورماسیون داروها
۱۰۴	فصل ۵: فارماکوژنومیک
۱۲۳	بخش دوم داروهای سیستم عصبی خودکار
۱۲۳	فصل ۶: کلیات فارماکولوژی سیستم عصبی خودکار
۱۴۴	فصل ۷: داروهای محرک گیرنده‌های کولینرژیک و مهارکننده کولین استراز
۱۶۶	فصل ۸: داروهای مسدود کننده کولینرژیک
۱۸۳	فصل ۹: داروهای محرک گیرنده‌های آدرنرژیک و داروهای مقلد سمپاتیک
۲۰۷	فصل ۱۰: داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آدرنرژیک
۲۲۹	بخش سوم داروهای قلبی عروقی - کلیوی
۲۲۹	فصل ۱۱: داروهای ضد فشارخون
۲۵۷	فصل ۱۲: گشادکننده‌های عروقی درمان آنژین صدری
۲۸۱	فصل ۱۳: داروهای مورد استفاده در نارسایی قلب
۳۰۱	فصل ۱۴: داروهای مورد استفاده در آریتمی‌های قلبی
۳۳۴	فصل ۱۵: داروهای دیورتیک
۳۶۳	بخش چهارم داروهای با اثرات مهم بر عضله صاف
۳۶۳	فصل ۱۶: هیستامین، سروتونین و آکالوتیدهای ارگوت
۳۹۱	فصل ۱۷: پپتیدهای مؤثر بر عروق
۴۱۶	فصل ۱۸: ایکوزانوئیدها: پروستاگلاندین‌ها، ترمبوکسان‌ها، لکوترین‌ها و ترکیبات وابسته
۴۲۸	فصل ۱۹: اکسید نیتریک
۴۴۶	فصل ۲۰: داروهای مورد مصرف در آسم
۴۷۱	بخش پنجم داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی
۴۷۱	فصل ۲۱: مقدمه‌ای بر فارماکولوژی داروهای سلسله اعصاب مرکزی
۴۸۹	فصل ۲۲: داروهای آرامبخش - خواب‌آور
۵۰۸	فصل ۲۳: الکل‌ها
۵۲۳	فصل ۲۴: داروهای ضد تشنج
۵۶۰	فصل ۲۵: بیهوش کننده‌های عمومی

فصل ۲۶: داروهای بی‌حس‌کننده موضعی.....	۵۸۳
فصل ۲۷: شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی.....	۶۰۰
فصل ۲۷: کنترل دارویی پارکینسونیسم و دیگر اختلالات حرکتی.....	۶۲۱
فصل ۲۹: داروهای آنتی‌سایکوتیک لیتیم.....	۶۴۴
فصل ۳۰: داروهای ضدافسردگی.....	۶۶۹
فصل ۳۱: آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی.....	۶۹۴
فصل ۳۲: موارد مورد سوءاستفاده.....	۷۲۰

بخش ششم داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های خون، التهاب و نقرس..... ۷۳۹

فصل ۳۳: داروهای مورد استفاده در سیتوپنی‌ها؛ فاکتورهای رشد خونساز.....	۷۳۹
-----------------------------------------------------------------------	-----

نمایه ۷۶۱

مقدمه

در ادامه روال سال‌های گذشته، ترجمه چاپ چهاردهم کتاب فارماکولوژی کاتزونگ تقدیم می‌گردد. به‌همراه ناشر و مترجمین کتاب امیدواریم این خدمت فرهنگی مورد استفاده طالبان و علاقه‌مندان رشته فارماکولوژی در تمام سطوح آموزشی و بالینی قرار گیرد. در مقدمه اصل انگلیسی کتاب که ترجمه آنرا ملاحظه خواهید فرمود، آقای دکتر کاتزونگ بطور مشروح تغییرات تکمیلی چاپ جدید را شرح داده و مزایای آنرا بر شمرده‌اند که از تکرار آن خودداری می‌شود. هدف اصلی تجدید و چاپ‌های مکرر «فارماکولوژی کاتزونگ» رسیدن به تألیف یک کتاب جامع کلاسیک رشته فارماکولوژی بوده و تجربه ۳۵ ساله نویسندگان شاهد توفیق ایشان در رسیدن به این هدف می‌باشد. کتاب مجموعه‌ای است جامع بدین معنی که در برگیرنده تمام فصول فارماکولوژی می‌باشد. در سرفصل ابتدائی و نیز در هر فصل بطور مستقل، مبانی و اصول فارماکولوژی آورده شده و سپس داروهای اصلی هر فصل و متعاقباً اطلاعات فارماکولوژی بالینی داروها شرح داده شده است. ترتیب عرضه فصول مختلف از یک روند و منطق کلاسیک تبعیت کرده ولی استقلال هر فصل حفظ شده به نحوی که احتیاجات آموزشی خواننده تک فصل‌های متفاوت بخوبی برآورده می‌شود. مزیت دیگر حفظ استقلال فصول، سهولت استفاده از مطالب مربوط به هر فصل در مورد آموزش به روش INTEGRATED می‌باشد. اجازه می‌خواهم که به دو نکته دیگر هم اشاره کنم. سرشت بشر علاقمندی به تغییر است و نهایت آن پیشرفت. تجربه پیشرفت نشان می‌دهد که سرعت آن بیش از ادوار گذشته است. نشانه‌های جذابی از پیشرفت را می‌توان در تهیه کتاب هم مشاهده کرد. دانش و فن‌آوری الکترونیک در این زمینه تغییرات شگرفی داده است. باید با این تغییرات همراه بود. در این مسیر نسخه الکترونیکی کتاب کاتزونگ هم آماده شده و در دسترس می‌باشد. و اما نکته دوم: از حدود نیم قرن پیش صاحب‌نظران آموزش پزشکی معتقد شدند که بهتر است برای «اداره کردن هر بیماری» (MANAGEMENT)، یک روش واحد، که طبیعتاً بهترین روش است را تدوین کرده و در اختیار صاحبان حرفه قرار دهند. نتیجه عملی چنین نظری تهیه «گایدلاین»‌های متعدد گردید. عده‌ای معتقدند که مطالبه و کاربرد گایدلاین‌ها احتیاجات آموزشی را برآورده می‌کند اما اکثریت صاحب‌نظران می‌گویند پایه آموزش باید کتاب درسی اصلی و کمک عملی، استفاده از گایدلاین باشد. سخن کوتاه، به سیاق گذشته لازم می‌دانم تشکر خود را از طرف مدرسان و دانشجویان فارماکولوژی به جناب آقای دکتر ارجمند، مدیر محترم انتشارات ارجمند و نیز مترجمین گرامی و سخت کوش چاپ چهاردهم کاتزونگ تقدیم نمایم - امید است استفاده از کتاب حاضر سهمی مؤثر در ارائه خدمات مثبت بهداشتی درمانی داشته باشد.

با آرزوی توفیق و بهفروزی

دکتر بیژن جهانگیری

استاد فارماکولوژی

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تأکید شده است. انتخاب موضوع و ترتیب ارائه مطالب، براساس انبوه تجربیات کسب شده در تدریس این مطالب به هزاران دانشجوی رشته‌های پزشکی، داروسازی، دندان پزشکی، بیماری‌های پاه، پرستاری، و سایر دانشجویان علوم مرتبط با سلامت صورت گرفته است.

ویژگی‌های عمده‌ای که این کتاب را به ویژه در برنامه‌های درسی منسجم، کارآمد می‌سازد، عبارت‌اند از گفتارهایی که به طور 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، به سهولت بتواند 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.
- بازنگری‌های عمده در مورد فصل‌های مربوط به ایمونوفارماکولوژی، داروهای ضد صرع، ضد روان‌پریشی، ضد افسردگی، ضد دیابت، ضد التهاب، و ضد ویروسی، پروستاگلاندین‌ها، 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 می سال ۲۰۱۷
- تصاویر جدید پرشمار و تمام رنگی، اطلاعاتی به مراتب بیشتر را درباره سازوکارهای دارویی و اثرات آنها فراهم آورده، به تبیین مفاهیم مهم کمک می‌کنند.

در ویراست چهاردهم «فارماکولوژی پایه و بالینی»، همانند ویراست‌های قبلی استفاده گسترده از تصاویر تمام رنگی و پوشش کاملی بر ناقل‌ها، فارماکولوژیک، و داروهای جدید ارائه شده است. به علاوه به‌طور گسترده‌ای به داروهای با مولکول بزرگ در فارماکوپیی و تعداد زیادی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال جدید و سایر عوامل بیولوژیکی پرداخته شده است. مطالعات موردی به چندین فصل اضافه شده و 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، مؤثق، و خواندنی را برای دانشجویان رشته‌های مرتبط با سلامت فراهم آورد. برای همگام بودن با تغییرات سریع عرصه‌ی 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. 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 کشف داروها، فارماکودینامیک، فارماکوکینتیک و فارماکوژنومیک؛ 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 به ویژه 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 مبحث درباره گروه‌های دارویی و پرتوتیپ آنها

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، چک، ژاپنی، کره‌ای، ترکی و اوکراینی، کرواسی، چینی، لیتوانی 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 دنانویچی هنریکوئز) اعلام می‌کنم. به علاوه از آلیس کمپ و کترین کاتزونگ بابت نمونه‌خوانی ماهرانه‌اش از ویراست نخست کتاب سپاس‌گزارم.

پیشنهادات و اظهارنظرات دربارهٔ «فارماکولوژی پایه و بالینی» همواره مورد استقبال قرار خواهند گرفت، و می‌توانید آنها را برای من و به نشانی ناشر ارسال کنید.

یک منبع آموزشی مهم و مرتبط با این کتاب، همانا «فارماکولوژی کاتزونگ و تروز: مروری بر امتحان مورد»، (تروا، ا.ج.، کاتزونگ ب.ج.، و مسترز س.ب.: انتشارات مک گراوهیل) است. این کتاب، مروری موجز را بر فارماکولوژی ارائه داده تو بیش از یک هزار پرسش و پاسخ نمونهٔ امتحانی را در اختیار می‌گذارد؛ و به ویژه برای دانشجویانی مفید است که خود را برای شرکت در امتحانات شبیه به مورد آماده می‌کنند. یک منبع به مراتب فشرده‌تر از اطلاعات مناسب برای مرور مطالب، عبارت است از «نقشهٔ راه USMLE: فارماکولوژی، ویراست دوم» (کاتزونگ ب.ج.، تروز ا.ج.: انتشارات مک گراوهیل، ۲۰۰۶). یک منبع بسیار مناسب و کاربردی جهت مسمومیت‌های ناشی از داروها و سایر مواد در مسمومیت ناشی از دوز زیاد داروها (اولسون ک. ر.، ویراست هفتم، مک گراوهیل، ۲۰۱۷) در دسترس است.

ویراست حاضر، سی و پنجمین سالگرد انتشار «فارماکولوژی پایه و بالینی» قلمداد می‌شود. استقبال گسترده از سیزده ویراست نخست، حکایت از آن دارد که این کتاب، نیاز مهمی را برآورده

دکتر برترام ج. کاتزونگ

سان فرانسیسکو
ژوئن سال ۲۰۱۷



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

Bertram G.Katzung, MD, PhD

مطالعه موردی

اورژانس تماس می‌گیرد. در بخش اورژانس بیمارستان، نمونه‌های خون وریدی و شریانی از بیمار گرفته می‌شود و وضعیت راه‌های هوایی، تنفس و جریان خون وی ارزیابی می‌شود. راه وریدی برای بیمار برقرار می‌شود و شست‌وشوی معده - روده برای وی آغاز می‌شود. بعد از آماده شدن نتیجه آنالیز گازهای خون، برای بیمار سدیم بی‌کربنات تجویز می‌شود. هدف از تجویز سدیم بی‌کربنات چیست؟

زن ۷۸ ساله‌ای به دلیل شک به مصرف دوز بالای آسپرین به بیمارستان آورده شده است. وی آسپرین را جهت تسکین درد زانوهایش برای سال‌های طولانی مصرف می‌کرده است بدون آن که اتفاق خاصی بیفتد، اما در طول سال گذشته، علائم بسیاری از کاهش شناختی از خود بروز داده است. پرستارش متوجه گیجی، تنفس سریع و عمیق (هیپرونتیلیه) و استفراغ کردن وی می‌شود در حالی که یک بطری خالی قرص آسپرین در کنار او دیده و سریع با

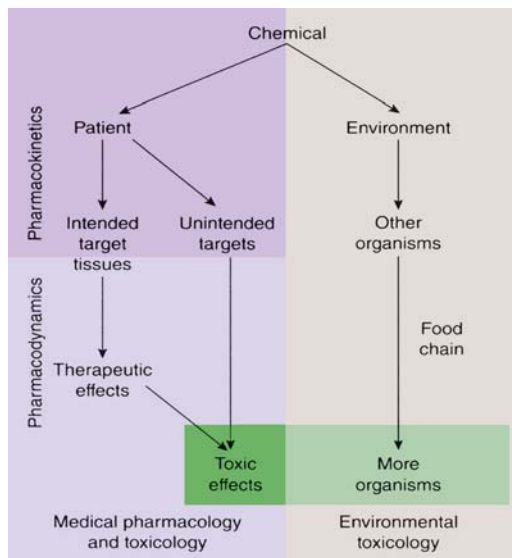
می‌دهد. فارماکولوژی پزشکی دانش مواد مورد استفاده در پیش‌گیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها است. **سم‌شناسی** (toxicology) شاخه‌ای از فارماکولوژی است که با آثار نامطلوب مواد شیمیایی بر روی سیستم‌های زنده، از سلول‌های منفرد گرفته تا انسان و اکوسیستم پیچیده سروکار دارد (شکل ۱-۱). ماهیت داروها - مشخصات فیزیکی و برهم‌کنش‌های آنها با سیستم‌های بیولوژیک در بخش ۱ این فصل بحث خواهد داشت. به تولید داروهای جدید و تنظیم مقررات از جانب سازمان‌های دولتی در بخش ۲ فصل پرداخته می‌شود.

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

در حدود اواخر قرن هفدهم، تکیه بر مشاهده و آزمایش کم کم جایگزین نظریه پردازی در فیزیولوژی و علم پزشکی شد. زمانی که ارزش این روش‌ها در مطالعه بیماری‌ها روشن شد، پزشکان بریتانیای کبیر و سایر کشورها شروع به اعمال متدها در بررسی اثرات داروهای متداولی کردند که در طبابت‌شان استفاده می‌نمودند. به این ترتیب *material 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 هیچ‌یک 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.

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 (به خصوص مفهوم **کارآزمایی‌های بالینی شاهددار**) وارد پزشکی گردید.

حدوداً در دهه ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰، گسترش اساسی تلاش‌های تحقیقاتی در تمام زمینه‌های زیست‌شناسی آغاز شد. همگام با عرضه مفاهیم و تکنیک‌های جدید، اطلاعات مربوط به عمل داروها و سوبسترای زیستی این اعمال یعنی **گیرنده دارو** جمع‌آوری می‌شدند. در طول ۶۰ سال اخیر بسیاری از گروه‌های دارویی جدید و اعضای جدید گروه‌های قدیمی‌تر معرفی شدند. در چهار دهه آخر شاهد رشد سریع‌تر اطلاعات و فهم مبانی مولکولی عمل داروها بوده‌ایم. اکنون مکانیسم‌های مولکولی عمل بسیاری از داروها مشخص شده‌اند، 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.



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.

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 هیچ‌یک 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 این که 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.

1- Francois Magendie
2- Claude Bernard

■ 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 مولکول دارو به صورت یک **آگونیست** (فعال کننده) یا **آنتاگونیست** (مهارکننده) بر روی یک مولکول 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 **گزنیوتیک**). سموم^۲ نیز نوعی دارو هستند که تقریباً فقط اثرات مضر دارند. با این حال، پاراسلوس (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.

ماهیت فیزیکی داروها

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

داروها ممکن است در دمای اتاق جامد (مثل آسپیرین، آتروپین)، 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 فصل ۳، جدول ۳-۳ فهرست شده‌اند. دسته‌های متنوعی از ترکیبات آلی، یعنی کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، چربی‌ها و مواد متشکله از آنها در فارماکولوژی شرح داده می‌شوند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد،

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

متأسفانه مصرف‌کنندگان دارو، هنوز هم در معرض مقادیر زیادی از اطلاعات نادرست، ناقص و یا غیرعلمی در مورد آثار فارماکولوژیک مواد شیمیایی قرار دارند. این امر به استفاده بیهوده از داروهای گران‌قیمت، غیرموثر و گاهی زیان‌آور، و همچنین به رشد صنعت غول‌آسای «مراقبت‌های بهداشتی جایگزین»^۱ منجر شده است. علاوه بر این، دستکاری فرایندهای قانونی در ایالات متحده باعث شده تا بسیاری از مواد تبلیغ شده برای بهداشت - نه اختصاصاً به عنوان «دارو» - نتوانند استانداردهای «داره 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.

اصول اساسی که دانشجویان باید به خاطر داشته باشند عبارتند از: (۱) تمام مواد می‌توانند در شرایط خاصی سمی باشند (۲) در گیاه‌شناسی شیمی گیاهان دارویی و عصاره‌های گیاهی "nutraceuticals" تفاوتی با مواد شیمیایی موجود در داروهای صناعی ندارند به جز این که داروهای گیاهی ناخالصی بیش‌تری دارند، (۳) تمام مکمل‌های غذایی و تمام درمان‌هایی که به عنوان ارتقادهنده سلامتی شناخته 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، تمام ترکیبات غذایی و دارویی باید از طریق همان **کارآزمایی‌های تصادفی شاهداری** که ترکیبات صناعی قرار می‌گیرند بررسی شوند.

الیگونوکلئوتیدها به شکل قطعات کوچک RNA وارد کارآزمایی بالینی شده و در آستانه ورود به بخش درمانی هستند. برخی داروها 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، پروتئینی با وزن مولکولی بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ دارند. حد پایین این طیف باریک را نیز به اختصاصی بودن عملکرد دارو تعیین می‌کند. احتمالاً برای این‌که دارو فقط به یک نوع گیرنده به خوبی بچسبد، مولکول 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 انتخابی، به نظر می‌رسد که مولکول دارو در اکثر موارد باید حداقل وزن مولکولی ۱۰۰ را داشته باشد. 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 مولکولی 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 آنفوزیون 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 (آسپیرین) و آنزیم هدف آن در پلاکت‌ها (سیکلوآکسیژناز) تشکیل می‌شود، به آسانی شکسته نمی‌شود. تأثیر آسپیرین 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 خیلی فعال تشکیل می‌دهند عبارت است از: عوامل آکیله‌کننده DNA که در شیمی‌درمانی 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 یون‌هایی 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 واکنش‌های داروهای با حلالیت بالا در 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 کوتاه‌اثر 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.

تعداد کمی از مواد 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 از طریق پیوندهایی که شرح دادیم، بدهد. در بهترین حالت، همان‌طور که یک کلید مکمل قفل است، شکل دارو نیز باید مکمل محل گیرنده‌اش باشد. به علاوه، **پدیده 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 جفت‌هایی انانتیومری وجود دارند.

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 داروهای 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 داروهای که قبلاً آثار 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 داروهای 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 پیشنهاداتی جهت منطقی‌تر شدن روش‌های نام‌گذاری شده است. به خوانندگان علاقمند توصیه می‌کنیم که به کوشش‌های کمیته نام‌گذاری گیرنده‌ها و گروه‌بندی داروها^۱ که زیرمجموعه 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.

1- Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification

2- Alexander SP et al: The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16 Overview. Br J Pharmacol 2015; 172: 5729.

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

شکل کارودیلول	گیرنده‌های آلفا (nmol/L, K _d [*])	گیرنده‌های بتا (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.

داروهای که دارای دو مرکز غیرقرینه هستند، چهار دیاسترومر (diastereomer) دارند. به عنوان مثال می‌توان از آفدرین که یک داروی سمپاتومیمتیک می‌باشد نام برد. در اکثریت موارد، یکی از این انانتیومرها بسیار مؤثرتر از انانتیومر آینه‌ای آن است که این امر به بهتر چسبیدن دارو به مولکول گیرنده مربوط می‌شود. اگر چنین فرض شود که محل گیرنده مانند یک دستکش است و مولکول 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، کارودیلول که با گیرنده‌های آدرنژیک وارد واکنش می‌شود دارای یک مرکز غیرقرینگی است و بنابراین دو انانتیومر دارد (جدول ۱-۱). یکی از این انانتیومرها یعنی ایزومر (-) S، یک مسدودکننده 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 انانتیومرها 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 راسمیک داروها به عمل آمده‌اند تا با انانتیومرهای جداگانه. در حال حاضر فقط درصد

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 دربرمی‌گیرند که در انتخاب 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

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

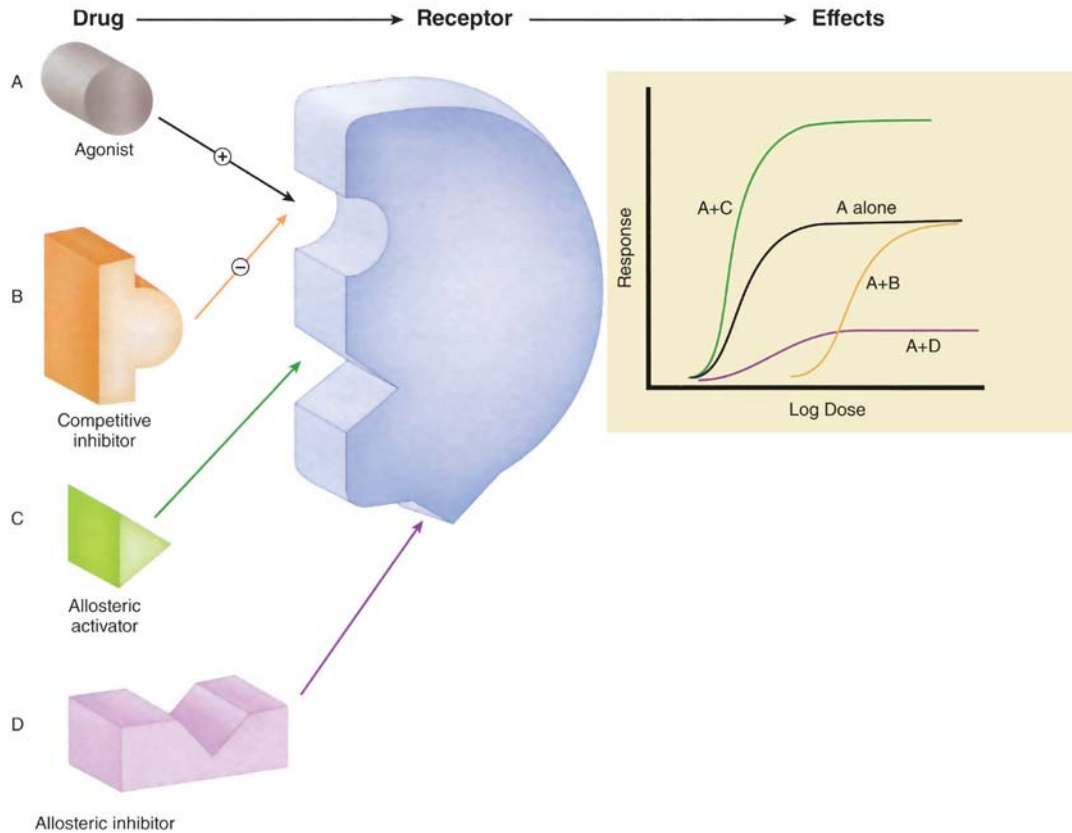
داروهای **آگونیست** به صورتی به گیرنده متصل شده و آن را **فعال** می‌کنند که چه مستقیم و چه غیرمستقیم موجب ظاهر شدن اثر مربوطه شوند (شکل ۲A-۱). در مواردی که در سطح ساختمان مولکولی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، فعال شدن گیرنده سبب تغییر در شکل فضایی آن می‌شود. بعضی از گیرنده‌ها در درون مولکول خودشان حاوی قسمت

عمل‌کننده^۱ 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^۲ با یک مولکول عمل‌کننده^۳ 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، مسدودکننده‌های 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 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 **آلوستریک (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 آلوستریک غلبه کرد.

ب) آگونیست‌هایی که مولکول‌های اتصال‌دهنده^۴ خود را مهار می‌کنند

بعضی داروها مولکول‌هایی را که مسوول پایان دادن عمل یک آگونیست درون‌زاد هستند، مهار می‌کنند و به این ترتیب از داروهای آگونیست تقلید می‌کنند. مثلاً مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز با کند کردن تخریب استیل‌کولین درون‌زاد، اثرات مقلد گیرنده‌های کولینرژیک را اعمال می‌کنند، یعنی اثری بسیار شبیه به عملکرد مولکول‌های آگونیست کولین استراز. درحالی‌که مهارکننده‌های کولین استراز به گیرنده‌های کولینرژیک متصل نمی‌شوند یا به طور تصادفی وصل می‌شوند (فصل ۷). از آنجا که این مواد اثرات لیگاندی آگونیست‌های آزاد شده‌ی فیزیولوژیک را تقویت می‌کنند، گاهی اثرات آنها انتخابی‌تر از اثرات آگونیست‌های برون‌زاد است و سمیت کمتری نیز ایجاد می‌کند.

1- effector machinery
2- coupling molecules
3- effector molecule
4- Binding molecules



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 این که 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 اتصالات سبب جایجایی منحنی به طرف چپ می‌شود.

آن را تثبیت می‌کنند و سبب می‌شوند که درصد بالایی از کل گیرنده‌ها به شکل R_{iD} 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 داروها و آگونیست، اگر با غلظت کافی برای اشباع گیرنده‌ها تجویز شوند، می‌توانند سیستم‌های گیرنده - عمل‌کننده خود را تا حد اکثر توان آنها فعال کنند؛ یعنی تقریباً همه گیرنده‌های موجود را به حالت R_{iD} درمی‌آورند. این داروها را **آگونیست کامل** (full) می‌نامند. دسته دیگری از داروها که **آگونیست‌های نسبی**

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_{iA}) وجود داشته باشد. براساس ملاحظات ترمودینامیک، حتی در غیاب آگونیست، برخی از گیرنده‌ها گاهی به شکل R_{iA} 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_{iA} دارند و

1- constitutive activity

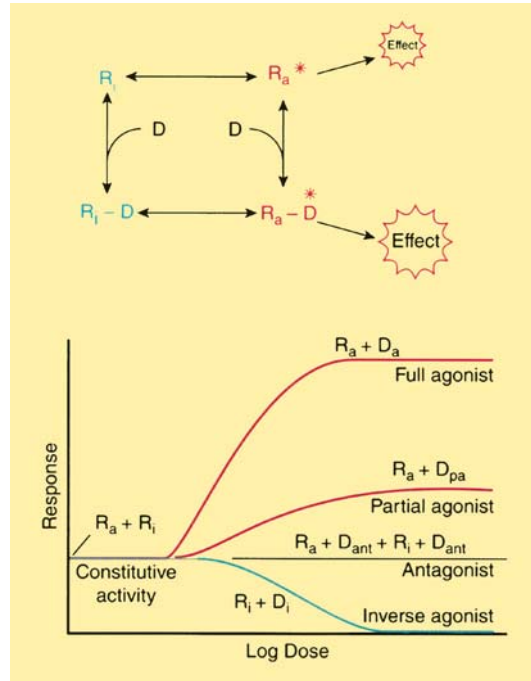
آگونیست‌های کامل نیست، و لذا بخش قابل ملاحظه‌ای از گیرنده‌ها به شکل R_i-D وجود دارند. اصطلاحاً گفته می‌شود که این داروها **کارایی سرشتی**^۱ پایینی دارند. به این ترتیب پیندولول (Pindolol) یک "آگونیست نسبی" گیرنده‌های بتا آدرنژیک است که ممکن است به صورت آگونیست (در صورت نبود آگونیست کامل) و یا آنتاگونیست (در صورتی که آگونیست کاملی مانند اپی نفرین 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 نگه‌داشتن نسبت‌های دو شکل گیرنده متصل به دارو (R_i و R_a) با همان مقادیر نسبی که در غیاب هر دارویی وجود دارد. در این حالت هیچ تغییری در فعالیت گیرنده مشاهده نمی‌شود، و انگار که داروی هیچ اثری ندارد. مع‌هذا، وجود آنتاگونیست در جایگاه گیرنده، مانع از دسترسی آگونیست‌های 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 H_1 و H_2 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



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_a ، 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 یزوفورم 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.

(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 می‌کند 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

1- intrinsic efficacy

تبدیل به داروی فعال می‌گردد. چنین پیش‌سازهای شیمیایی **پیش‌دارو** (prodrug) نام دارند.

تنها در شرایط معدودی می‌توان دارو را مستقیماً در بافت هدف به کار برد، مثلاً تجویز یک داروی موضعی برای التهاب‌های پوستی یا مخاطی. اغلب به این شکل است که دارو وارد یک قسمت از بدن مثلاً روده شده و بعد از آن به محل عمل خود در قسمت دیگری از بدن مثلاً مغز در موارد داروهای ضد تشنج برسد. این امر مستلزم آن است که دارو از محل تجویزش به درون خون **جذب** شود (absorption)، سپس به محل عملش **توزیع** شود (distribution) و در موانع مختلفی که قسمت‌های متعدد بدن را از یکدیگر جدا می‌کنند **نفوذ** نماید (permeation). در مورد دارویی که به صورت خوراکی و به منظور تأثیر در سیستم عصبی مرکزی داده شود این موانع عبارتند از: بافت‌هایی که جدار روده را تشکیل می‌دهند، دیواره مویرگ‌های مشروب‌کننده روده، و "سد خونی - مغزی" که در واقع دیواره مویرگ‌های مشروب‌کننده مغز می‌باشد. سرانجام بعد از بروز اثر، دارو باید از طریق مکانیسم‌های غیرفعال‌سازی متابولیک یا دفع از بدن یا هر دوی اینها، با سرعتی قابل قبول از بدن **حذف** شود (elimination).

الف) نفوذ

نفوذ داروها از طریق چند مکانیسم صورت می‌گیرد. انتشار غیرفعال در محیط آبی یا چربی شایع است اما روندهای فعال نیز در به حرکت درآوردن بسیاری از داروها نقش مهمی دارند، به ویژه در مورد داروهایی که بزرگی مولکول‌شان در حدی است که به راحتی انتشار نمی‌یابند (شکل ۴-۱). **حامل‌های** دارویی می‌توانند در تسهیل انتقال و نفوذ مثلاً با قراردادن ماده‌ی فعال درون لیپوزوم‌ها و در تنظیم رهایش مانند ترکیبات آهسته رهش بسیار مهم باشند. روش‌های جدیدتر تسهیل انتقال داروها با متصل کردن آنها به **نانو ذرات** در حال بررسی هستند.

۱. انتشار آبی - این نوع از انتشار در فضاهای (کمپارتمان‌های) آبی بزرگ بدن (فضای بین بافتی، سیتوزول و غیره) و از میان اتصالات محکم غشاهای اپی‌تلیومی و در آندوتلیوم فرش‌کننده عروق خونی^۱ از طریق منفذهای آبی بزرگ موجود که حتی در برخی از

تنها تا زمانی وجود دارد که دارو گیرنده را اشغال کرده باشد و بعد از جدا شدن دارو از گیرنده، اثر دارو نیز به صورت خودکار خاتمه می‌یابد. با وجود این، در بسیاری از موارد، بعد از جدا شدن 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).

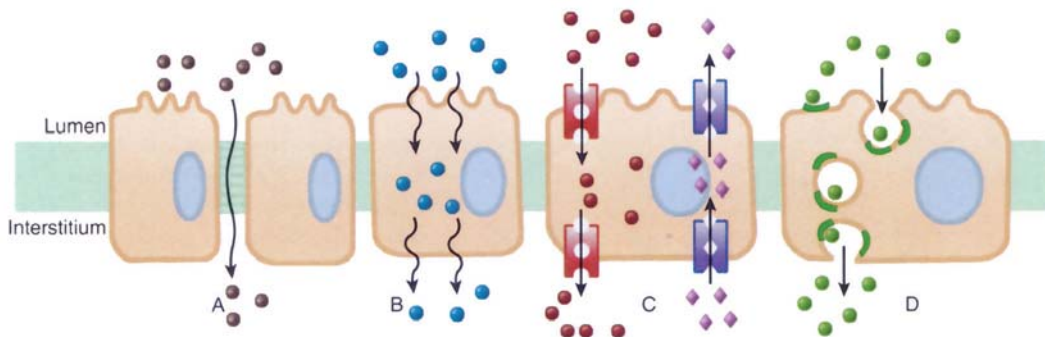
ث) گیرنده‌ها و جایگاه‌های اتصال خنثی

برای این که یک مولکول 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 مولکول غیرتنظیمی از قبیل آلبومین پلاسما منجر به تغییر قابل توجهی در عملکرد سیستم بیولوژیک نمی‌شود و چنین مولکول‌های درون‌زاد را می‌توان **جایگاه‌های اتصال خنثی** نامید. البته در هر حال چنین اتصالاتی کاملاً هم بی‌اهمیت نیست زیرا انتشار دارو در بدن را تحت تأثیر قرار داده و مقدار داروی آزاد موجود در گردش خون را تعیین می‌کند. هر دوی این عوامل از لحاظ فارماکوکینتیک حایز اهمیت هستند (فصل ۳ را نگاه کنید).

مبانی فارماکوکینتیک

در کارهای درمانی بالینی، یک دارو باید بعد از مصرف بتواند از طریق راه‌های مناسب به جایگاه عمل مورد نظر برسد. در بسیاری از موارد، شکل فعال دارو به اندازه کافی در چربی پایدار و محلول هست که بتوان آن را به همین شکل تجویز نمود. ولی در برخی از موارد، پیش‌ساز ماده شیمیایی غیرفعال که به راحتی جذب و توزیع می‌شود تجویز می‌گردد و سپس از طریق فرایندهای بیولوژیک در درون بدن

۱- مویرگ‌های مغز و بیضه‌ها و بعضی از بافت‌های دیگر مشخصاً فاقد منافذی هستند که اجازه انتشار آبی را می‌دهند. همچنین ممکن است حاوی غلظت‌های بالایی از پمپ‌های خارج‌کننده دارو (پمپ‌های MDR؛ به متن مراجعه شود) باشند. بنابراین چنین بافت‌هایی را "محافظت شده = protected" یا "حریم = sanctuary" در برابر بسیاری از داروهای موجود در گردش خون می‌نامند.



شکل ۴-۱. مکانیسم‌های نفوذ دارو. داروها ممکن است به صورت غیرفعال از طریق کانال‌های آبی موجود در پیوستگاه‌های بین سلولی (مثل اتصالات محکم، A) انتشار پیدا کنند، و یا از غشاهای لیپیدی سلول‌ها عبور نمایند (B). برخی داروها که خواص ویژه‌ای دارند، به وسیله حامل‌هایی به سلول‌ها وارد یا از آنها خارج می‌شوند (C). داروهای بسیار نفوذناپذیر نیز به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شوند (جایگاه‌های اتصال سیاه‌رنگ)، به وسیله غشای سلول احاطه می‌شوند (آندوسیتوز)، و سپس به داخل سلول آزاد می‌شوند و یا به واسطه وزیکول‌های غشادار، به خارج از سلول و به فضای خارج سلولی رها می‌شوند (اگزوسیتوز، D).

توسط معادلهٔ هندرسن - هسلباخ نشان داده می‌شود (به قسمت‌های بعدی همین فصل مراجعه شود). شکل ۴B-۱ را ملاحظه کنید.

۳. حامل‌های ویژه - در مورد بسیاری از موادی که برای عملکرد سلول اهمیت دارند و به علت بزرگ یا غیرمحلول بودن در چربی قادر به انتشار غیرفعال از میان غشاهای نیستند (مثل پپتیدها، اسیدهای آمینه و گلوکز)، مولکول‌های حامل ویژه‌ای وجود دارند. این حامل‌ها از راه انتقال فعال یا انتشار تسهیل شدهٔ مواد موجب جابجایی می‌شوند و برخلاف انتشار ساده، انتخابی، اشباع‌پذیر و مهارشدنی هستند و به صورت انتخابی عمل می‌کنند. از آنجایی که بسیاری از داروها شبیه به (و یا خود) پپتیدهای طبیعی، اسیدهای آمینه یا قندها هستند می‌توانند از این حامل‌ها برای عبور از غشاهای استفاده کنند. شکل ۴C-۱ را ملاحظه کنید.

در بسیاری از سلول‌ها، مولکول‌های حاملی با ویژگی انتخابی کمتری در غشا وجود دارند که ویژهٔ دفع مولکول‌های خارجی می‌باشند. یک خانواده بزرگ از چنین ناقل‌هایی که آدنوزین تری فسفات (ATP) متصل و خانواده ABC^۱ نامیده می‌شود. این خانواده مشتمل است بر **گلیکوپروتئین P یا ناقل MDRI^۲** (مقاوم در برابر چند دارو، نوع ۱) که در مغز، بیضه‌ها، دیگر بافت‌ها و در برخی سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو وجود دارند (جدول ۱-۲). مولکول‌های ناقل مشابه از خانواده ABC (پروتئین مرتبط با مقاومت به چند دارو؛ MRP^۴) در دفع برخی داروها

بافت‌ها اجازهٔ عبور مولکول‌هایی با وزن مولکولی ۲۰,۰۰۰ تا ۳۰,۰۰۰ را می‌دهند صورت می‌گیرد. شکل ۴A-۱ را ملاحظه کنید.

انتشار آبی مولکول‌های دارویی معمولاً تابع شیب غلظتی داروست و قانون فیک (Fick's law) چگونگی حرکت آنها از محیط غلیظ به رقیق را شرح می‌دهد (به قسمت‌های بعدی همین فصل نگاه کنید). مولکول‌های دارویی که به پروتئین‌های پلاسمایی بزرگ مثل آلبومین متصل می‌شوند نمی‌توانند از منافذ آبی اکثر رگ‌ها عبور کنند. اگر دارویی بار الکتریکی داشته باشد، جریان یافتن آن تحت تأثیر میدان‌های الکتریکی نیز می‌باشد. از جملهٔ این میدان‌های الکتریکی می‌توان به پتانسیل غشا یا پتانسیل عرض لوله (transtubular potential) در قسمت‌هایی از نفرون اشاره کرد.

۳. انتشار در چربی - به علت فراوان بودن تعداد مواعی که از جنس چربی بوده و قسمت‌های مختلف بدن را از یکدیگر جدا می‌کنند، انتشار در چربی مهم‌ترین عامل مهاری در برابر نفوذ داروهاست. از آنجایی که این مواع چربی، قسمت‌های آبی را از یکدیگر جدا می‌کنند، ضریب نسبت حلالیت در چربی به حلالیت در آب یک دارو^۱ تعیین‌کنندهٔ میزان سهولت حرکت مولکول‌ها در بین محیط‌های چربی و آبی است. در مورد اسیدهای ضعیف و بازهای ضعیف (که می‌توانند براساس تغییرات pH، پروتون بگیرند یا آزاد کنند)، توانایی حرکت مولکول‌ها از محیط آبی به سمت محیط چربی یا برعکس، با تغییر pH محیط تغییر می‌کند، زیرا مولکول‌های باردار مولکول‌های آب را جذب می‌کنند. نسبت شکل حلال در چربی به شکل حلال در آب یک اسید ضعیف یا باز ضعیف

2- ATP-binding cassette

3- multidrug-resistance type 1

4- Multidrug resistance-associated protein

1- Lipid: aqueous partition coefficient

جدول ۲-۱. بعضی از مولکول‌های ناقل که در فارماکولوژی اهمیت دارند.

ناقل	عملکرد فیزیولوژیک	اهمیت فارماکولوژیک
NET	بازجذب نوراپی‌نفرین از سیناپس	هدف کوکائین و بعضی از ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای
VMAT	انتقال دوپامین و نوراپی‌نفرین به داخل وزیکول‌های آدرنرژیک در انتهای عصبی	هدف زرزیپین و تترابنزین
MDR1	انتقال بسیاری از گزنیوتیک‌ها به خارج از سلول	افزایش بیان این ناقل سبب ایجاد مقاومت در برابر برخی داروهای ضد سرطان می‌شود، مهار آن، سطح دیگوکسین خون را بالا می‌برد
MRP1	ترشح لکوترین	ایجاد مقاومت در برابر برخی داروهای ضد سرطان و ضد قارچ

MDR1= پروتئین مقاومت در برابر چند دارو -۱؛ MRP1= پروتئین مرتبط با مقاومت در برابر چند دارو -۱؛ NET= ناقل نوراپی‌نفرین؛ SERT= ناقل بازجذب سروتئین؛ VMAT= ناقل مونوآمین وزیکولی.

عصبی موجب جوش خوردن وزیکول ذخیره‌ای به غشای سلولی و بیرون ریختن محتویات آن به فضای خارج سلولی می‌شود (فصل ۶ را ببینید).

ب) قانون انتشار فیک

جریان یافتن غیرفعال مولکول‌ها در جهت گرادیان غلظتی توسط قانون فیک بیان می‌شود:

$$= \text{جریان (برحسب تعداد مولکول‌ها در واحد زمان)} \\ = \frac{C_1 - C_2}{\text{ضخامت}} \times \text{ضریب نفوذپذیری} \times \text{سطح}$$

C_1 غلظت بیش‌تر، C_2 غلظت کمتر، سطح یعنی سطحی که انتشار از آن صورت می‌گیرد، ضریب نفوذپذیری نشانگر تحرک مولکول‌ها در محیطی است که در مسیر انتشار قرار دارد، و ضخامت یعنی طول مسیر انتشار. در مورد انتشار در چربی، ضریب نسبت حلالیت در چربی به حلالیت در آب یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده تحرک مولکول‌های دارو به حساب می‌آید زیرا تعیین می‌کند که دارو با چه سهولتی از محیط آبی وارد غشای چربی می‌گردد.

پ) یونیزاسیون اسیدهای ضعیف و بازهای ضعیف؛ معادله هندرسن - هاسلباخ

بار الکتروستاتیک یک مولکول یونیزه شده موجب جذب مولکول‌های دوقطبی آب شده و به این ترتیب یک مجموعه قطبی نسبتاً محلول در آب و غیرمحلول در چربی به وجود می‌آید، از آنجایی که انتشار در چربی به حلالیت نسبتاً بالای مولکول در چربی بستگی دارد،

یا متابولیت‌های آنها به ادرار و صفرا و در مقاومت برخی تومورها به داروهای شیمی‌درمانی، نقش مهمی ایفا می‌کنند. چندین خانواده ناقل دیگر شناسایی شده‌اند که به ATP متصل نمی‌شوند، اما از گرادیان‌های یونی برای پیش‌برد انتقال استفاده می‌کنند. برخی از اینها (خانواده حامل ذرات محلول؛ SLC^۱) در برداشت ناقل‌های عصبی از غشاهای پایانه عصبی نقش مهمی دارند. این حامل‌ها در فصل ۶ با جزئیات بیش‌تری تشریح شده‌اند.

۴. آندوسیتوز و اگزوسیتوز - بعضی از مواد آن‌قدر بزرگ یا غیرقابل نفوذ هستند که تنها از طریق آندوسیتوز می‌توانند وارد سلول شوند. در این فرآیند ماده به گیرنده‌ای در سطح سلول متصل می‌شود، سپس توسط غشای سلولی احاطه شد و وزیکول تازه تشکیل شده از سمت داخل غشا جدا شده و به درون سلول کشیده می‌شود. سپس با از بین رفتن غشای وزیکول، ماده فوق‌الذکر به درون سیتوزول آزاد می‌شود (شکل ۴D-۱). این فرآیند مسؤوّل انتقال ویتامین B₁₂ می‌باشد که با پروتئین اتصالی خود (فاکتور داخلی) ترکیب شده و بدین طریق از جدار روده وارد خون می‌شود. به طور مشابه، آهن به همراه پروتئین ترانسفرین به درون پیش‌سازهای گلبول قرمز سازنده هموگلوبین انتقال می‌یابد. جهت کارکرد این فرآیند باید گیرنده‌های اختصاصی برای پروتئین‌های انتقالی موجود باشند.

فرآیندی که معکوس فرآیند فوق است یعنی اگزوسیتوز مسؤوّل ترشح بسیاری از مواد از سلول‌ها است. به عنوان مثال، خیلی از ناقل‌های عصبی در درون وزیکول‌های متصل به غشا در پایانه‌های عصبی ذخیره می‌شوند تا از تخریب متابولیک آنها در سیتوپلاسم جلوگیری شود. تحرک مناسب پایانه‌های

1- solute carrier