

<b>بخش ۱. اصول پایه.....</b>	<b>۱۱</b>
فصل ۱ مقدمه .....	۱۱
فصل ۲ فارماکودینامیک.....	۳۰
فصل ۳ فارماکوکینتیک.....	۴۳
فصل ۴ متابولیسم داروها .....	۵۴
فصل ۵ فارماکوژنومیک .....	۶۲
<b>بخش ۲. داروهای اتونوم.....</b>	<b>۶۸</b>
فصل ۶ کلیات فارماکولوژی اتونوم .....	۶۸
فصل ۷ داروهای فعال‌کننده گیرنده‌های کولینرژیک و داروهای مهارکننده کولین‌استراز.....	۸۴
فصل ۸ داروهای مسدودکننده گیرنده‌های کولینرژیک و بازتولیدکننده‌های کولین‌استراز.....	۹۵
فصل ۹ مقلدهای سمپاتیک .....	۱۰۴
فصل ۱۰ مهارکننده‌های گیرنده‌های آدرنرژیک .....	۱۱۶
<b>بخش ۳. داروهای قلبی - عروقی.....</b>	<b>۱۲۷</b>
فصل ۱۱ داروهای ضد فشارخون .....	۱۲۷
فصل ۱۲ داروهای مورد استفاده در درمان آنژین صدری.....	۱۴۱
فصل ۱۳ داروهایی که در نارسایی قلب به کار می‌روند.....	۱۵۴
فصل ۱۴ داروهای ضد آریتمی .....	۱۶۷
فصل ۱۵ دیورتیک‌ها و سایر داروهایی که بر کلیه اثر می‌گذارند .....	۱۸۳
<b>بخش ۴. داروهای با اثر مهم بر عضله صاف.....</b>	<b>۱۹۸</b>
فصل ۱۶ هیستامین، سروتونین، و آکالوئیدهای ارگوت .....	۱۹۸
فصل ۱۷ پپتیدهای مؤثر بر عروق.....	۲۱۲
فصل ۱۸ پروستاگلاندین‌ها و سایر ایکوزانوئیدها .....	۲۲۱
فصل ۱۹ اکسید نیتریک (دهنده‌ها و مهارکننده‌ها).....	۲۳۱
فصل ۲۰ داروهای مورد استفاده در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی.....	۲۳۶

<b>بخش ۵. داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی.....</b>	<b>۲۴۸</b>
فصل ۲۱ مقدمه‌ای بر فارماکولوژی دستگاه عصبی مرکزی.....	۲۴۸
فصل ۲۲ داروهای آرامبخش - خواب‌آور.....	۲۵۸
فصل ۲۳ الکل‌ها.....	۲۶۸
فصل ۲۴ داروهای ضد تشنج.....	۲۷۷
فصل ۲۵ داروهای بیهوشی عمومی.....	۲۸۸
فصل ۲۶ بی‌حس‌کننده‌های موضعی.....	۲۹۹
فصل ۲۷ شل‌کننده‌های عضله اسکلتی.....	۳۰۶
فصل ۲۸ داروهای مربوط به پارکینسونیسم و سایر اختلالات حرکتی.....	۳۱۶
فصل ۲۹ داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیم.....	۳۲۷
فصل ۳۰ داروهای ضد افسردگی.....	۳۳۸
فصل ۳۱ مسکن‌های اپیوئیدی و آنتاگونیست‌های آنها.....	۳۴۹
فصل ۳۲ داروهای مورد سوء مصرف.....	۳۶۱
<b>بخش ۶. داروهای مؤثر بر خون، التهاب، و نقرس.....</b>	<b>۳۷۲</b>
فصل ۳۳ داروهای مؤثر در سیتوپنی‌ها؛ فاکتورهای رشد خونساز.....	۳۷۲
فصل ۳۴ داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی.....	۳۸۴
فصل ۳۵ داروهای مورد استفاده در دیس‌لیپیدمی.....	۴۰۱
فصل ۳۶ داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، استامینوفن، داروهای ضد آرتريت روماتوئید و ضدنقرس.....	۴۱۳
<b>بخش ۷. داروهای مؤثر بر دستگاه غدد درون‌ریز.....</b>	<b>۴۲۷</b>
فصل ۳۷ هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز.....	۴۲۷
فصل ۳۸ هورمون‌های تیروئیدی و داروهای ضد تیروئید.....	۴۳۹
فصل ۳۹ کورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌ها.....	۴۴۷
فصل ۴۰ هورمون‌های گونادها و مهارکننده‌های آنها.....	۴۵۶
فصل ۴۱ هورمون‌های لوزالمعده، داروهای ضد دیابت، و گلوکاگون.....	۴۷۱
فصل ۴۲ داروهای مؤثر بر حفظ تعادل (هومئوستاز) معدنی استخوان.....	۴۸۴
<b>بخش ۸. داروهای ضد میکروبی.....</b>	<b>۴۹۶</b>
فصل ۴۳ آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی.....	۴۹۷
فصل ۴۴ تتراسیکلین‌ها، ماکروئیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها، و اکسازولیدینون‌ها.....	۵۰۹
فصل ۴۵ آمینوگلیکوزیدها.....	۵۲۰
فصل ۴۶ سولفونامیدها، تری‌متوپریم، و فلوروکینولون‌ها.....	۵۲۷
فصل ۴۷ داروهای ضد مایکوپلازما.....	۵۳۶
فصل ۴۸ داروهای ضد قارچ.....	۵۴۶

فصل ۴۹	پیشگیری و دارودرمانی ضد ویروسی	۵۵۵
فصل ۵۰	آنتی بیوتیک‌های متفرقه و ضد عفونی‌کننده‌های ادرار	۵۷۳
فصل ۵۱	کاربردهای بالینی آنتی بیوتیک‌ها	۵۸۲
فصل ۵۲	داروهای ضد تک‌یاخته	۵۹۰
فصل ۵۳	داروهای ضد کرم	۶۰۳
فصل ۵۴	شیمی‌درمانی سرطان	۶۱۱
فصل ۵۵	ایمونوفارماکولوژی	۶۲۹
<b>بخش ۹. سم‌شناسی</b>		
فصل ۵۶	سم‌شناسی محیطی و شغلی	۶۴۶
فصل ۵۷	فلزات سنگین	۶۵۴
فصل ۵۸	نحوه برخورد با بیمار مسموم	۶۶۲
<b>بخش ۱۰. عناوین ویژه</b>		
فصل ۵۹	داروهایی که در بیماری‌های گوارشی به کار می‌روند	۶۷۱
فصل ۶۰	فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌های غذایی	۶۸۴
فصل ۶۱	تداخلات دارویی	۶۹۱
ضمیمه ۱	راهنمایی برای بهبود امتحان دادن (تست زدن)	۶۹۹
ضمیمه ۲	کلمات کلیدی برای داروهای کلیدی	۷۰۴
ضمیمه ۳	آزمون ۱	۷۲۲
ضمیمه ۴	آزمون ۲	۷۴۶
نمایه		۷۷۰

با کمال افتخار ترجمه ویراست دوازدهم کتاب خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی کاتزونگ - ترور منتشر شده در سال ۲۰۱۹ تقدیم می‌گردد.

در مقدمه ویرایش قبل (ویرایش یازدهم) نوشته بودم که یک استاد سوم یعنی آقای دکتر کروئیدرینگ - هال، به دو استاد قبلی نویسندگان کتاب پیوسته‌اند و اضافه کرده بودم که ایشان تعلق خاطر و توجهی خاص و موجه به امر آموزش و خصوصاً آموزش فارماکولوژی دارند. اثرگذاری ایشان در ویرایش دوازدهم کاملاً بارز و محسوس بوده و در تمام فصول دیده می‌شود. در این مورد دو نکته قابل ذکر و یادآوری می‌باشد:

۱- نویسندگان معتقدند آموزش باید در هدفمندی خود اصرار و ابرام داشته باشد. به عبارت دیگر، نوشتن هر فصل یا تدریس هر مبحث باید دقیقاً و لزوماً به یک هدف معین در فراگیری منتهی شده و به اطلاعات دانشجوی افزوده شود. با تکیه بر این نظر، نویسندگان اعتقاد دارند که ترجیحاً دانشجوی باید به منابع مفصل هم مراجعه نماید (از جمله کتاب اصلی فارماکولوژی کاتزونگ).

۲- علاوه بر مورد فوق، نویسندگان اعتقاد دارند که امتحان، نوعی آموزش بوده و آن هم باید به یادگیری بیانجامد و به همین علت بحثی جداگانه و مستقل به سؤالات و امتحانات اختصاص داده شده است. به روال گذشته، در ویراست جدید هم آخرین اطلاعات به‌روز شده مطرح و عرضه شده است که مزیتی است درخور توجه و تحسین.

در آخر وظیفه خود می‌دانم از زحمات ارزشمند همکاران گرامی دکتر حسین خلیلی و دکتر رضوان قاسمی پور و از مساعی مؤسسه معتبر انتشاراتی «کتاب ارجمند» در ادامه انتشار ترجمه ویراست جدید کتاب خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی که از درسنامه‌های معتبر فارماکولوژی است تشکر و سپاسگزاری نمایم. امیدوارم استفاده از مطالب کتاب سهمی مؤثر در ارتقای بهداشت و درمان کشور و نیز گسترش دانش فارماکولوژی داشته باشد.

با آرزوی بهروزی و توفیق

اسفند ماه ۱۳۹۷

**دکتر بیژن جهانگیری**

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

این کتاب برای کمک به دانشجویان در مرور مفاهیم داروشناسی و آمادگی برای امتحانات پایان دوره و آزمون‌های تخصصی طراحی شده است. ویرایش دوازدهم این کتاب با هدف هر چه مؤثرتر بودن آن در این راستا مورد بازنگری قرار گرفته است. در این ویراست نیز مانند ویراست‌های قبلی، حفظ استانداردهای دقت و روزآمد بودن مطالب کتاب نسبت به کتاب اصلی **فارماکولوژی پایه و بالینی** مورد توجه بوده است. در این کتاب، موضوعات فارماکولوژی مطابق با اکثر کتاب‌ها و دوره‌های این درس مرور گردیده است. فصول مقدمه‌ای اصلی (مانند فارماکولوژی سیستم اتونوم و فارماکولوژی CNS) برای جمع‌بندی بهتر مطالب فیزیولوژی و بیوشیمی در این کتاب آمده است. رویکرد مبتنی بر فصول، استفاده از این کتاب همراه با کتب متن اصلی مفصل‌تر را تسهیل کرده است، توصیه می‌کنیم برای مرور مؤثرتر مفاهیم از چند رویکرد استفاده شود. (ضمیمه ۱ حاوی خلاصه‌ای از استراتژی‌های یادگیری و دادن آزمون است که بیشتر دانشجویان آن را مفید دانسته‌اند).

۱. هر فصل حاوی بحثی کوتاه درباره مفاهیم اصلی است که مطالب اصلی و گروه‌های اصلی دارویی را شامل می‌شود و با شکل‌ها و جدول‌های توضیح‌دهنده همراه است می‌باشد. شکلها همگی رنگی بوده و بسیاری از آنها در این ویراست به این کتاب اضافه شده‌اند. به دانشجویان توصیه می‌شود قبل از تلاش برای پاسخ دادن به سؤالات پایان هر فصل، مطالب فصل را کامل بخوانند. اگر بخشی از مطالب مشکل یا گیج‌کننده بود، توصیه می‌شود به یک کتاب متن کاملتر مانند **فارماکولوژی پایه و بالینی، ویراست چهاردهم** مراجعه کنید.
۲. در ابتدای هر فصل، "مروری بر مطالب" قرار دارد که به شکل خلاصه در یک دیاگرام مطالب فصل را ارائه می‌کند. ما توصیه می‌کنیم دانشجویان مطالب هر طرح ابتدای فصل را از حفظ برای خود تکرار کنند.
۳. فهرستی از "کلماتی که زیاد در آن فصل تکرار می‌شوند" و تعاریف آنها در ابتدای هر فصل آمده است. از درک این مفاهیم اطمینان حاصل کنید.
۴. در بسیاری از فصول کتاب، سؤالات "حفظ مهارت" وجود دارد که به دانشجویان در مرور مطالب فصول قبل و برقراری ارتباط بین مطالب جدید و قبلی کمک می‌کند. ما پیشنهاد می‌کنیم دانشجویان ابتدا پاسخ این پرسش‌ها را سعی کنند که خود بیابند و سپس به پاسخ در انتهای فصل مراجعه کنند.
۵. هر یک از ۶۱ فصل این کتاب حاوی تا ۱۰ "پرسش" است که در انتهای فصل، پاسخ تشریحی آنها آمده است. برای یادگیری مؤثرتر، شما باید هر مجموعه سؤالات را مانند یک آزمون واقعی پاسخ دهید. پس از آنکه همه پرسش‌ها را پاسخ دادید، پاسخ‌ها را مرور کنید. هنگام مرور پاسخ‌ها مطمئن شوید که علت درست یا نادرست بودن پاسخ‌ها را کاملاً درک کرده‌اید.
۶. در هر فصل "فهرستی" از وظایف مهم ارائه شده است که باید پس از پایان مطالعه آن فصل بتوانید آنها را انجام دهید.
۷. هر فصل با "جدول خلاصه دارویی" پایان می‌پذیرد که مهم‌ترین داروهای آن فصل، اطلاعاتی راجع به آنها، مکانیسم اثرشان، کاربردهای بالینی، فارماکوکینتیک، تداخلات دارویی و مسمومیت‌های ناشی از آنها را

ارائه می‌نماید.

۸. برای دستیابی به آمادگی برای امتحانات تشریحی باید راهبردهای شرح داده شده در ضمیمه I را در صورتی که قبلاً مطالعه نکرده‌اید، مرور کنید. سپس فهرست داروها را در ضمیمه II: **کلمات کلیدی برای داروهای اصلی** مرور کنید. به دانشجویان همچنین توصیه می‌شود هنگام مطالعه هر فصل به این ضمیمه مراجعه کنند تا بدین ترتیب داروها را در خارج از مطالب هر فصل بیابند (در هر فصل فقط مجموعه‌ای از داروهای مرتبط با هم مرور می‌گردد).

۹. پس از آنکه اکثر یا تمامی فصول کتاب را مطالعه کردید و داروهای اصلی را بخوبی آموختید، باید امتحانات مربوط به آزمون‌های ضمیمه III و IV را پاسخ دهید که هر یک حاوی ۱۰۰ پرسش است. در پایان این پرسش‌ها، پاسخ تشریحی کوتاهی در مورد هر سؤال همراه با شماره فصل مربوط به آن سؤال آمده است. ما توصیه می‌کنیم کل آزمون یا بخشی از پرسش‌ها را بصورت یک آزمون واقعی پاسخ دهید: پرسش‌های یک مجموعه را کاملاً پاسخ دهید و سپس به سراغ پاسخ‌ها بروید. هنگام مرور پاسخ‌ها مطمئن شوید علت درست یا نادرست بودن هر پاسخ را درک کرده‌اید. در صورت نیاز به فصل مربوط به آن سؤال مراجعه کنید و مطالب کلیدی و مفاهیم زیربنایی مربوط به آن پرسش را دوباره مرور نمایید.

ما توصیه می‌کنیم این کتاب به همراه یک کتاب اصلی و مفصل مطالعه شود. کتاب **فارماکولوژی پایه و بالینی**، ویراست چهاردهم (Mc Graw-Hill, 2018) با ترتیب فصول این کتاب مطابقت دارد. با این حال، این کتاب جهت تکمیل مطالب هر کتاب فارماکولوژی مناسب است. دانشجویی که کتاب **فارماکولوژی: آزمون‌ها و مرور سؤالات** را بطور کامل مطالعه کرده است، عملکرد بهتری در امتحانات و تسلط بیشتری بر فارماکولوژی خواهد داشت.

از آنجایی که این کتاب بصورت موازی با کتاب **فارماکولوژی پایه و بالینی** نوشته شده است، تفاسیر مؤلف را در مورد مطالب سایر فصول کتاب را نیز شامل می‌شود. در اینجا لازم می‌دانیم از سایر مؤلفین، اساتید و دانشجویانی که اکثر آنچه ما در مورد تدریس می‌دانیم، از آنها آموخته‌ایم، تشکر کنیم.

از زحمات ارزشمند گروه ویراستاران این کتاب شامل پیتر بویل، و مایکل ویتز تشکر می‌کنیم. مؤلفان همچنین از زحمات کاتارین کاتزونگ برای کمک به تصحیح چاپ این کتاب و ویراست‌های قبلی آن قدردانی می‌کنند.

**دکتر برترام ج. کاتزونگ**

**دکتر ماریک کروئیدرینگ - هال**

**دکتر آنتونی جی. ترور**

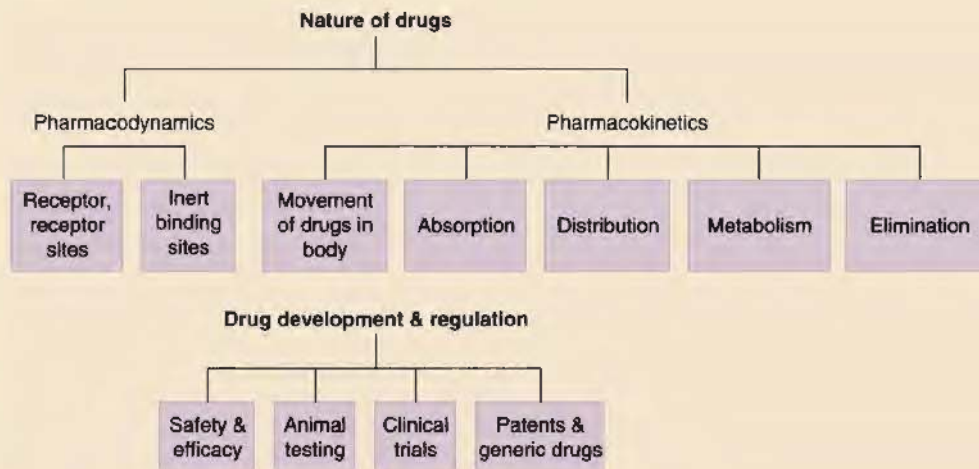
# بخش ۱ اصول پایه

## فصل



## مقدمه

فارماکولوژی دانشی است که با تأثیر مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. فارماکولوژی پزشکی به آن حوزه از فارماکولوژی اطلاق می‌شود که در ارتباط با مصرف مواد شیمیایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها (به ویژه در انسان) می‌باشد. سم‌شناسی حوزه‌ای از فارماکولوژی است که با اثرات نامطلوب مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. فارماکوکینتیک اثرات داروها را توصیف می‌کند مثل جذب، دفع و غیره. فارماکودینامیک به اثرات دارو بر روی بدن همچون مکانیسم عمل و تأثیرات درمانی و سمی داروها اشاره دارد. بخش نخست این فصل مقدماتی درباره اصول اساسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک طرح می‌کند که در فصل‌های آتی از آنها استفاده خواهد شد. بخش دوم فصل، تولید داروهای جدید و تنظیم آنها را مرور می‌نماید.





## ■ ماهیت داروها

داروهای متداول به یکی از اشکال زیر هستند: یون‌های غیرآلی، مولکول‌های آلی غیرپیپتیدی، پپتیدهای کوچک و پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها. این داروها برخی در گیاهان یا حیوانات یافت می‌شوند، و برخی از آنها صنایع یا نیمه‌صنایع هستند. بسیاری از داروهای یافت شده در طبیعت، **آلکالوئید** هستند که عبارت است از مولکول‌هایی که pH قلیایی محلول (معمولاً به علت گروه‌های آمین در ساختارشان) دارند. بسیاری از مولکول‌های زیستی مهم درون‌زاد و داروهای برون‌زاد فعالیت نوری دارند یعنی حاوی یک یا چند مرکز نامتقارن می‌باشند و می‌توانند به صورت انانتیومر در آیند. انانتیومرهای داروهای دارای فعالیت نوری گهگاه بیش از ۱۰۰۰ برابر از نظر میل اتصالی به جایگاه‌های گیرنده زیستی خود متفاوت هستند. به علاوه، ممکن است این انانتیومرها در بدن با سرعت‌های متفاوتی متابولیزه شده و عواقب بالینی مهمی در پی داشته باشند.

### الف) اندازه و وزن مولکولی

وزن مولکولی داروها، از ۷ (لیتیم) تا بیش از ۵۰,۰۰۰ (آنزیم‌های ترومبولیتیک، آنتی‌بادی‌ها، سایر پروتئین‌ها) متغیر است. با این حال، اکثر داروها وزن مولکولی بین ۱۰۰ و ۱۰۰۰ دارند. داروهایی که وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰ دارند به ندرت انتخابی عمل می‌کنند، در حالی که داروهایی که وزن مولکولی بالای ۱۰۰۰ دارند اغلب جذب و توزیع خوبی در بدن ندارند. بیشتر داروهای پروتئینی ("بیولوژیک") به صورت تجاری در محیط‌های کشت سلولی، باکتری و مخمر با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب تولید می‌شوند.

### ب) پیوند دارو - گیرنده

داروها با انواع پیوندهای شیمیایی به گیرنده‌ها متصل می‌شوند. این پیوندها عبارتند از: پیوندهای کووالانسی بسیار قوی (که معمولاً به تأثیر برگشت‌ناپذیر می‌انجامد)، پیوندهای ضعیف‌تر الکترواستاتیک (مثلاً بین یک کاتیون و یک آنیون)، و پیوندهای بسیار ضعیف‌تر (مانند پیوندهای هیدروژنی، واندروالسی و آب‌گریز).

## اصول فارماکودینامیک

### الف) گیرنده‌ها

اثرات داروها به واسطه اثر مولکول‌های لیگاند دارو بر گیرنده‌ی دارو در بدن اعمال می‌شود. بسیاری از گیرنده‌ها، مولکول‌های درشت تنظیم‌کننده‌ی هستند که فرآیندهای زیست - شیمیایی (مثل آنزیم‌های دخیل در سوخت و ساز گلوکز) یا فیزیولوژیک (گیرنده‌های کانال یونی، ناقل‌های برداشت مجدد عصب رسانه، و ناقل‌های یون) مهم را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

اگر اتصال دارو به گیرنده منجر به فعال شدن آن گردد، دارو را **آگونیست** و اگر منجر به مهار گیرنده شود دارو را **آنتاگونیست** می‌گویند. برخی داروها با مهار آنزیم‌های متابولیک مانند مولکول‌های آگونیست عمل می‌کنند: مانند مهارکننده‌های استیل کولین استراز چنانچه از شکل ۱-۱ بر می‌آید، یک گیرنده ممکن است چندین جایگاه اتصال داشته باشد. اندازه‌گیری کمی اثرات اتصال دارو به گیرنده به صورت تابعی از دوز، **منحنی‌های دوز - پاسخ** را به دست می‌دهد که اطلاعاتی از ماهیت تعامل دارو با گیرنده فراهم می‌آورند. پدیده‌های دوز- پاسخ به تفصیل در فصل ۲ شرح داده شده‌اند. برخی داروها خودشان آنزیم هستند (مثل آنزیم‌های ترومبولیتیک، آنزیم‌های پانکراس). این داروها روی گیرنده‌های درون‌زاد اثر نمی‌کنند اما روی مولکول‌های سوبسترا اثر می‌گذارند.

### ب) جایگاه‌های اتصالی خنثی و گیرنده

چون اکثر مولکول‌های دارویی بسیار کوچک‌تر از مولکول‌های گیرنده‌شان هستند (در مبحث بعدی توضیح داده خواهد شد)، اغلب مناطق خاصی از مولکول گیرنده نواحی موضعی برای اتصال دارو ایجاد می‌کند. چنین نواحی را **جایگاه‌های گیرنده** یا **جایگاه‌های شناسایی** می‌نامند. به علاوه، داروها در بدن به سایر مولکول‌هایی که نقش تنظیمی ندارند نیز متصل می‌شوند بدون اینکه اثرات قابل توجهی ایجاد کنند. چنین جایگاه‌های اتصالی را **جایگاه‌های اتصالی خنثی** می‌نامند. در برخی بخش‌های بدن (مثل پلاسما) جایگاه‌های اتصالی خنثی نقش مهمی در تعدیل غلظت دارو ایفا می‌کنند زیرا داروی متصل به طور مستقیم در ایجاد شیب غلظتی که موجب انتشار می‌گردد دخالت نمی‌کند. **آلبومین و آروزاموکونید<sup>۱</sup>** (α<sub>1</sub>-گلیکوپروتئین اسید) دو پروتئین مهم پلاسما با ظرفیت بالای اتصال به دارو می‌باشند.



## عبارات برای یادگیری

داروها	موادی که در سطح شیمیایی (مولکولی) بر سیستم‌های زنده اثر می‌کنند و فعالیت آنها را تغییر می‌دهند.
گیرنده دارو	عناصر مولکولی در بدن که دارو با اتصال به آن، تأثیر خود را بروز می‌دهد.
مرحله توزیع	مرحله حرکت دارو از محل ورود به بدن تا رسیدن به بافتها.
مرحله حذف	مرحله غیرفعال‌سازی دارو یا حذف آن از بدن توسط متابولیسم یا دفع.
اندوسیتوز	جذب مواد از غشای سلولی از طریق دربر گرفتن آن توسط غشا و سپس کشیده شدن به داخل سلول که در آنجا می‌تواند پردازش یا آزاد شود.
اگزوسیتوز	بیرون راندن مواد از وزیکول‌های داخل سلول به فضای خارج سلولی
نفوذ	حرکت یک مولکول (مثل دارو) از خلال محیط زیستی
فارماکودینامیک	اثرات یک دارو در بدن، شامل تعامل با گیرنده، پدیده دوز - پاسخ، و مکانیسم‌های اثر درمانی و سمی.
فارماکوکینتیک	اثرات بدن روی دارو، شامل جذب، توزیع، متابولیسم و حذف. حذف یک دارو ممکن است در اثر متابولیسم یا دفع باشد. گاه از واژه توزیع زیستی (biodisposition) برای توصیف فرآیندهای متابولیسم و دفع استفاده می‌شود.
ناقل	یک مولکول تخصص‌یافته در غشا که معمولاً پروتئین است و دارو، مولکولهای میانجی (transmitter) یا سایر مولکولها را از غشایی که به آن نفوذپذیر نیست عبور می‌دهد مثل $Na^+ / K^+ ATPase$ ، ناقل برداشت مجدد سروتونین و غیره.
موتازن	یک اثر بر روی خصوصیات وراثتی سلول یا ارگانیسم - جهش در DNA. معمولاً در میکروارگانیسم‌ها با پشت Ames بررسی می‌شود.
کارسینوژن	یک اثر القاکننده‌ی خصوصیات بدخیمی
تراژون	یک اثر بر روی رشد رحمی یک ارگانیسم که منجر به ساختار یا عملکرد غیرطبیعی می‌شود؛ به طور کلی اثری نمی‌باشد.
دارونما (placebo)	یک داروی ساختگی غیرفعال که تا حد امکان مشابه فرمولاسیون تحقیقاتی فعال است اما اثر درمانی ندارد.
مطالعه یک سوکور	یک مطالعه بالینی که در آن محققان - اما نه افراد - می‌دانند که چه کسانی داروی فعال و چه کسانی دارونما گرفته‌اند.
مطالعه دوسوکور	یک مطالعه بالینی که در آن نه بیماران و نه محققان نمی‌دانند که چه کسانی دارونما گرفته‌اند، که توسط فرد سوم حفظ می‌شود.
IND (۱)	معافیت داروی جدید تحقیقاتی. یک درخواست برای تأیید FDA برای انجام مطالعه دارویی در انسانها؛ به داده‌های حیوانی نیاز دارد.
NDA (۲)	درخواست داروی جدید، تلاش برای اخذ تأیید FDA برای عرضه به بازار داروی جدید برای کاربرد بالینی معمول؛ نیازمند اطلاعات داده‌های بالینی و حیوانی می‌باشد.
فازهای ۱، ۲ و ۳	سه بخش مطالعه بالینی معمولاً قبل از ارائه یک NDA به FDA
مطالعات بالینی	
کنترل مثبت	یک درمان استاندارد شناخته شده، در کنار دارونما استفاده شود، تا برتری (Superiority) یا عدم برتری (Inferiority) داروی جدید در ارتباط با داروهای در دسترس دیگری ارزیابی گردد.
داروهای Orphan	داروهای تولید شده برای بیمارهایی که در آنها تعداد قابل انتظار بیمار، کم است. برخی کشورها مزایای تجاری خاصی را به شرکت‌هایی که برای بیماری‌های ناشایع تولید دارو می‌کنند، می‌بخشند.

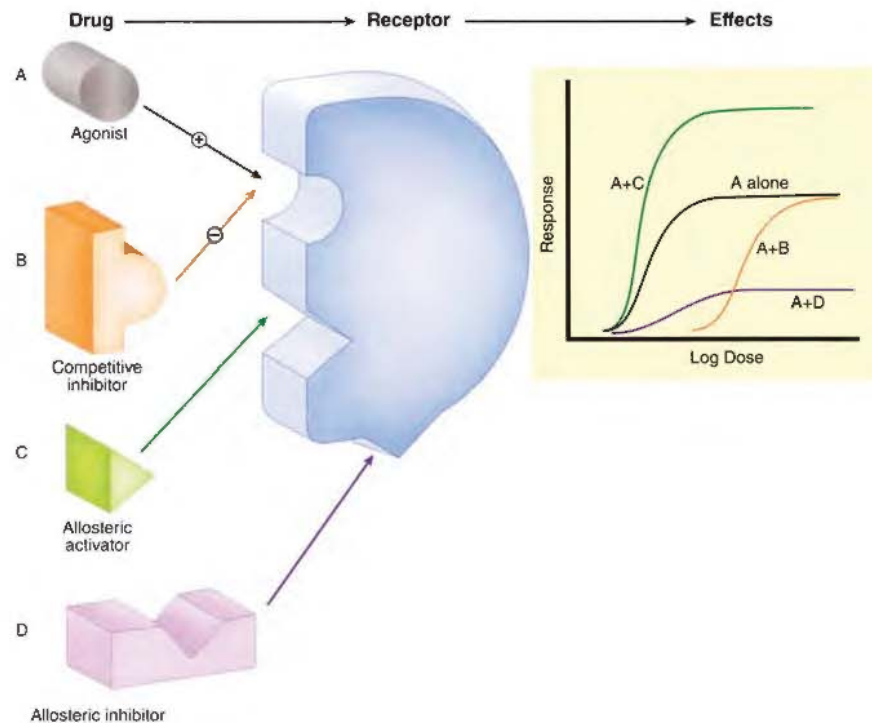
1. IND: Investigational New Drug Exemption

2. NDA: New Drug Application

فرایندها تعیین منطقی دوز دارو را ممکن می‌سازند.

## اصول فارماکوکینتیک

اکثر داروها برای ایجاد اثرات درمانی مفید باید جذب، توزیع، و حذف شوند. اصول فارماکوکینتیک با اندازه‌گیری کمی این حرکت داروها در بدن یک مولکول دارویی (مانند یک آرامبخش بنزودیازپینی) برای



شکل ۱-۱ ساز و کارهای بالقوه تعامل داروها با گیرنده. اثرات احتمالی ناشی از این تعامل‌ها در منحنی‌های دوز-پاسخ در سمت راست تصویر نشان داده شده‌اند. فرایند اتصال مرسوم آگونیست (داروی A) -گیرنده منحنی دوز-پاسخ "A alone" را به دست می‌دهد. B یک داروی آنتاگونیست فارماکولوژیک است که با آگونیست بر سر اتصال به جایگاه گیرنده رقابت می‌کند. منحنی دوز-پاسخ به دست آمده از افزایش دوز A در حضور غلظت ثابتی از B با منحنی "A+B" نشان داده شده است. داروهای C و D روی جایگاه‌های متفاوتی از مولکول گیرنده اثر می‌کنند؛ آنها فعال‌کننده‌ها یا مهارکننده‌های آلوستریک (allosteric) هستند. توجه داشته باشید که مهارکننده‌های آلوستریک با داروی آگونیست بر سر اتصال به گیرنده رقابت نمی‌کنند و ممکن است به طور قابل برگشت یا غیرقابل برگشت اتصال یابند.

۱. حناکتر به اندازه پروتئین‌های کوچک) را بین خون و فضای خارج عروقی میسر می‌سازد. این یک فرآیند غیرفعال<sup>۱</sup> است و از قانون Fick تبعیت می‌کند (به ادامه<sup>۲</sup> مطلب توجه کنید). مویرگ‌های مغز، بیضه‌ها، و برخی اعضای دیگر فاقد منافذ آبی بوده و این بافت‌ها کمتر در معرض داروها می‌باشند.

۲. انتشار در چربی - انتشار در چربی به حرکت غیرفعال مولکول‌ها از خلال غشاهای و سایر ساختارهای لیپیدی گفته می‌شود. همانند انتشار در آب، این فرآیند نیز از قانون Fick تبعیت می‌کند.

رسیدن به گیرنده خود و اعمال اثر بیولوژیک، باید از محل تجویز (مانند دستگاه گوارش) به محل اثر (مانند مغز) برسد.

### الف) نفوذ

نفوذ، به حرکت مولکول‌های دارو به داخل و در درون محیط بیولوژیک گفته می‌شود. نفوذ متشکل از فرآیندهای متعددی است که مهم‌ترین آنها به شرح زیر است.

۱. انتشار آبی - انتشار آبی به حرکت مولکول‌ها در فضاهای آبی خارج و داخل سلولی گفته می‌شود. دیواره اکثر مویرگ‌ها منافذ کوچک مملو از آب دارد که امکان انتشار آبی مولکول‌هایی

1- passive

پیش‌بینی می‌کند؛ گرادیان (شیب) غلظت ( $C_1 - C_2$ ) و ضریب تراوایی دارو و مساحت و ضخامت سد غشایی برای محاسبه این سرعت به کار می‌روند:

$$(۱) \quad \text{سرعت} = \frac{\text{ضریب تراوایی} \times \text{مساحت} \times (C_1 - C_2)}{\text{ضخامت}}$$

این رابطه یک تأیید کمی است برای این یافته که هرچه سطح یک عضو بیشتر باشد، جذب دارو سریع‌تر خواهد بود (مثلاً روده باریک در مقایسه با معده). به علاوه، هرچه ضخامت سد غشایی کمتر باشد، جذب دارو سریع‌تر خواهد بود (مثلاً ریه در مقایسه با پوست).

### پ) حلالیت داروها در آب و چربی

۱. میزان حلالیت - حلالیت یک دارو در آب، اغلب تابعی از بار الکترواستاتیک (میزان یونیزه شدن، قطبیت) مولکول است، زیرا مولکول‌های آب به عنوان دوقطبی‌هایی رفتار می‌کنند که به مولکول‌های باردار دارو جذب می‌شوند و یک پوسته آبی دور آنها تشکیل می‌دهند. در مقابل، حلالیت یک مولکول در چربی، با بار آن رابطه معکوس دارد.

بسیاری از داروها، باز ضعیف یا اسید ضعیف هستند. برای چنین مولکول‌هایی، pH محیط، درصد مولکول‌های باردار (یونیزه) و غیرباردار (غیریونیزه) را تعیین می‌کند. اگر  $pK_a$  دارو و pH محیط مشخص باشد، کسر مولکول‌های یونیزه را با استفاده از معادله هندرسن - هاسلباخ می‌توان تعیین کرد:

$$(۲) \quad \log \left( \frac{\text{شکل پروتون‌دار}}{\text{شکل بدون پروتون}} \right) = pK_a - pH$$

منظور از "پروتون‌دار" همراه بودن با یک پروتون (یعنی یک یون هیدروژن) می‌باشد؛ این قانون هم در مورد اسیدها و هم در مورد بازها صادق است.

۲. یونیزه شدن اسیدها و بازهای ضعیف - وقتی بازهای ضعیف پروتون‌دار می‌شوند، به شکل یونیزه درمی‌آیند و لذا قطبی‌تر و در آب محلول‌تر می‌شوند. اسیدهای ضعیف وقتی پروتون‌دار می‌شوند، یونیزه نمی‌شوند و لذا در آب نامحلول‌تر می‌شوند.

واکنش‌های زیر، خلاصه‌ای از مطالب بالا هستند:

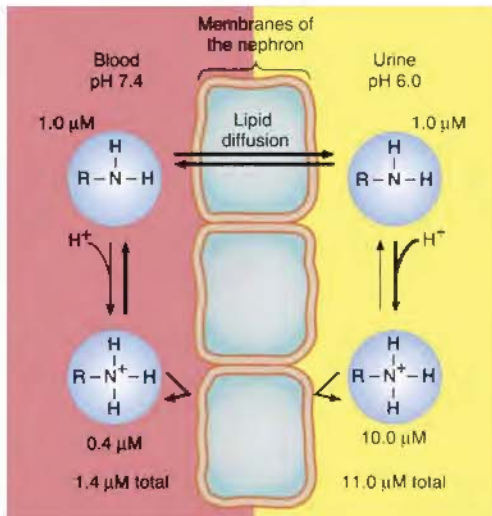
۳. انتقال توسط ناقل‌های اختصاصی - داروهایی که به راحتی از غشاها عبور نمی‌کنند، احتمالاً توسط همان مکانیسم‌هایی که مواد درونزاد مشابه را حمل می‌کنند، از غشاها عبور داده می‌شوند. بسیاری از این مولکول‌های ناقل شناسایی شده‌اند و بسیاری از آنها در انتقال داروها مهم بوده یا جایگاه تأثیر دارو هستند. برخلاف انتشار در آب و چربی، انتقال توسط ناقل از قانون Fick تبعیت نمی‌کند و محدود به ظرفیت است. مثال‌های مهم آن شامل ناقل‌های یونی (مثل  $Na^+/K^+$  ATPase)، ناقل‌های عصب‌رسانه‌ها (ناقل‌های سروتونین، نوراپی‌نفرین)، ناقل‌های متابولیت‌ها (مثل گلوکز، اسیدهای آمینه)، و ناقل‌های مولکول‌های بیگانه (Xenobiotics) مانند داروهای ضد سرطان می‌باشند.

پس از رهاسازی، نوروترانسمیتر آمینی (دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین) و برخی ناقل‌های دیگر مجدداً وارد چرخه پایانه عصبی توسط مولکول‌های انتقال می‌شوند. مهارکننده‌های اختصاصی این ناقل‌ها، ارزش بالینی دارند؛ به عنوان مثال، بسیاری از داروهای ضد افسردگی مانع از بازگشت مجدد عصب‌رسانه‌های آمینی به داخل پایانه عصبی می‌شوند که از آن آزاد شده بودند.

۴. آندوسیتوز - آندوسیتوز از طریق اتصال مولکول مورد نظر به اجزای اختصاصی (گیرنده‌ها) در غشاء سلولی و متعاقباً چین خوردن و به داخل رفتن آن بخش از غشاء روی می‌دهد. سپس محتویات وزیکول حاصله، به داخل سیتوپلاسم سلول آزاد می‌شود. آندوسیتوز امکان ورود ترکیبات بسیار بزرگ یا بسیار نامحلول در چربی را به داخل سلول فراهم می‌کند. به عنوان مثال، مولکول‌های بزرگی نظیر پروتئین‌ها ممکن است با این مکانیسم به سلول وارد شوند. مواد کوچکتر قطبی نظیر ویتامین B<sub>12</sub> و آهن، با پروتئین‌های اختصاصی ترکیب می‌شوند (ویتامین B<sub>12</sub> با فاکتور داخلی و آهن با ترانسفرین) و چنین کمپلکس‌هایی با این مکانیسم به سلول وارد می‌شوند. چون ماده‌ای که قرار است انتقال داده شود باید با یک گیرنده غشایی ترکیب شود این نوع انتقال می‌تواند بسیار گزینشی باشد. آگزوسیتوز عکس این فرآیند است، یعنی بیرون راندن ماده محصور در کپسولی از جنس غشاء از سلول. اکثر عصب‌رسانه‌ها بوسیله فرآیند آگزوسیتوز از سلول رها می‌شوند.

### ب) قانون Fick در رابطه با انتشار مواد

قانون Fick سرعت حرکت مولکول‌ها از خلال یک سد را



**شکل ۲-۱** کاربرد اصل هندرسن هاسلباخ برای دفع دارو در ادرار. از آن جایی که شکل غیر یونیزه به آسانی از سدهای لیپیدی نفرون عبور می‌کند، غلظت این شکل از دارو در خون و ادرار به تعادل خواهد رسید؛ در مقابل شکل یونیزه به این آسانی انتشار نمی‌یابد. پروتون‌دار شدن در داخل خون و ادرار بر اساس معادله هندرسن - هاسلباخ روی می‌دهد. در این مثال، از پیریمتامین، یک باز ضعیف ( $pK_a = 7$ ) استفاده شده است. در pH خون، به ازاء هر  $1 \mu\text{mol}$  شکل فاقد پروتون، فقط  $0.4 \mu\text{mol}$  شکل پروتون‌دار وجود دارد. به این ترتیب، هرگاه غلظت شکل فاقد پروتون  $1 \mu\text{mol/L}$  باشد، غلظت تام خونی  $1.4 \mu\text{mol/L}$  خواهد بود. اگر pH ادرار ۶ باشد، به ازاء هر  $1 \mu\text{mol}$  شکل فاقد پروتون (قابل انتشار)،  $10 \mu\text{mol}$  شکل یونیزه (غیرقابل انتشار) وجود خواهد داشت. لذا غلظت تام ادراری ( $11 \mu\text{mol/L}$ ) در حدود ۸ برابر غلظت خونی می‌باشد.

می‌گذارد و در شوک، در جذب از دستگاه گوارش نیز مؤثر است. جریان خون زیاد، شیب غلظت بالایی بین داروی ذخیره و خون ایجاد می‌کند و جذب را به حداکثر می‌رساند.

### پ) غلظت

غلظت دارو در محل تجویز، در تعیین شیب غلظت نسبت به خون، با اهمیت است. بر اساس قانون فیک (معادله شماره ۱)،



پروتون باز غیر پروتون‌دار ضعیف (بدون بار، حلالیت بیشتر در چربی)  
باز پروتون‌دار ضعیف (باردار، حلالیت بیشتر در آب)



پروتون اسید غیر پروتون‌دار ضعیف (بدون بار، حلالیت بیشتر در آب)  
اسید پروتون‌دار ضعیف (بدون بار، حلالیت بیشتر در چربی)

رابطه هندرسن - هاسلباخ در مواردی اهمیت بالینی پیدا می‌کند که بخواهیم وضعیت توزیع دارو بین دو فضا با pH متفاوت را تخمین زده یا تغییر دهیم. برای مثال اکثر داروها آزادانه از گلوبول‌ها پالایش می‌شوند، اما داروهای محلول در چربی به سرعت از توپول‌ها باز جذب می‌شوند. اگر سمومیت با دارویی روی دهد که یک اسید ضعیف است مثلاً آسپیرین، دفع آن در ادرار قلیایی سریعتر است. علت آن است که اسید ضعیف در محلول قلیایی به شکل باردار و قطبی درمی‌آید و این شکل نمی‌تواند از توپول کلیوی به آسانی به خون بازگردد؛ یعنی دارو در توپول به دام می‌افتد در مقابل، دفع یک باز ضعیف (مثل پیریمتامین، آمفتامین) در ادرار اسیدی سریعتر است (شکل ۲-۱).

## جذب داروها

### الف) راه‌های تجویز

داروها معمولاً در نقاطی دور از بافت هدف به بدن وارد می‌شوند و لذا باید توسط گردش خون به محل اثر مورد نظر برسند. یک دارو برای ورود به گردش خون، باید از محل تجویز جذب شود (مگر این‌که مستقیماً به گردش خون تزریق شود). سرعت و میزان جذب به راه تجویز دارو بستگی دارد. در حقیقت، هنگامی که برخی داروها از راه‌های خاصی وارد بدن می‌شوند ممکن است مقدار جذب آنها به گردش خون سرتاسری فقط کسر کوچکی از دوز تجویز شده باشد. از تقسیم مقدار جذب شده به گردش خون سرتاسری بر مقدار تجویز شده، فوآهمی‌زیستی<sup>۱</sup> دارو از آن راه تجویز به دست می‌آید. راه‌های متداول تجویز داروها و برخی ویژگی‌های آنها در جدول ۱-۱ لیست شده‌اند.

### ب) جریان خون

جریان خون بر جذب از محل‌های داخل عضلانی و زیرجلدی اثر

1- bioavailability

## جدول ۱-۱ روشهای رایج تجویز دارو.

خوراکی (بلع)	تجویز خوراکی راحت‌ترین راه مصرف داروها است، ولی جذب دارو از این راه غالباً آهسته‌تر است. دارویی که از راه خوراکی تجویز شده، تحت اثر عبور اول (first-pass effect) قرار می‌گیرد، یعنی مقدار قابل توجهی از دارو، قبل از رسیدن به گردش خون سیستمیک، در دیواره روده، گردش خون باب، و کبد متابولیزه می‌شود. اثر عبور اول ممکن است فراهمی زیستی را محدود کند. در راه زیرزبانی، دارو مستقیماً به وریدهای سیستمیک جذب می‌شود و با دور زدن گردش خون باب، متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
دهانی و زیرزبانی (و نه بلع)	در راه زیرزبانی، دارو مستقیماً به وریدهای سیستمیک جذب می‌شود و با دور زدن گردش خون باب، متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
داخل وریدی	در تجویز داخل وریدی، جذب پایدار و کامل روی می‌دهد (طبق تعریف فراهمی زیستی ۱۰۰٪ است). با این حال، این راه می‌تواند خطرناک باشد. جذب از محل تزریق داخل عضلانی، اغلب سریع‌تر و کامل‌تر (فراهمی زیستی بیشتر) از تجویز خوراکی است. اگر دارو زیاد آزاددهنده نباشد می‌توان حجم بالایی را تجویز کرد. در این روش تجویز، متابولیسم عبور اول رخ نمی‌دهد.
داخل عضلانی	جذب از راه زیرجلدی، کندتر از راه داخل عضلانی است. متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
زیرجلدی	در راه رکتال، تا حدودی از اثر عبور اول اجتناب می‌شود. اگر حجم دارو زیاد یا طعم آن ناخوشایند باشد، بهتر است از راه رکتال تجویز شود (تا دهانی یا زیرزبانی).
رکتال (شیاف)	در بیماری‌های تنفسی (مانند آسم)، استنشاق نزدیکترین راه به بافت هدف می‌باشد. در اغلب موارد، دارو از این راه به سرعت جذب می‌شود، (مانند اکثر گازهای هوشبر).
استنشاق	راه موضعی شامل استعمال دارو بر روی پوست یا غشاهای مخاطی چشم، بینی، گلو، مجاری هوایی یا واژن است. هدف از آن، دستیابی به اثر موضعی است.
موضعی (topical)	در این راه، برای رسیدن به اثر سیستمیک، دارو از طریق چسب پوستی تجویز می‌شود. جذب معمولاً بسیار کند است (به دلیل ضخامت پوست)، اما اثر عبور اول وجود ندارد.
چسب پوستی (transdermal)	

1- vehicle

2- compartment

شیب غلظت یک عامل مهم در تعیین سرعت جذب است. غلظت دارو در حامل<sup>۱</sup> اهمیت ویژه‌ای دارد، بخصوص در جذب داروهایی که به طریق موضعی برای بیماریهای پوستی تجویز می‌شوند.

## توزیع داروها

## الف) عوامل مؤثر در توزیع

۱. اندازه بافت - اندازه بافت، شیب غلظت بین خون و بافت را تعیین می‌کند. به عنوان مثال، عضله اسکلتی می‌تواند حجم زیادی از دارو را برداشت کند، زیرا حتی بعد از انتقال حجم زیادی از دارو، به دلیل اندازه زیاد بافت، غلظت در بافت عضلانی پایین می‌ماند (و شیب غلظت بالایی بین خون و بافت ایجاد می‌شود). در مقابل، از آنجایی که مغز کوچکتر است، توزیع مقدار کمتری از دارو به آن، غلظت بافتی را افزایش می‌دهد و وقتی شیب غلظت خون - بافت به صفر برسد، داروی بیشتری برداشت نخواهد شد مگر آن که انتقال فعال صورت گیرد.

۲. جریان خون - جریان خون هر بافت، عامل مهمی در تعیین سرعت برداشت دارو است، هرچند جریان خون پس از ایجاد تعادل بر غلظت پایدار دارو در بافت اثر نمی‌گذارد. در نتیجه، بافت‌هایی که خون‌رسانی بهتری دارند (مانند مغز، قلب، کلیه، احشا) معمولاً نسبت به بافت‌هایی که خون‌رسانی کمتری دارند (مانند چربی و استخوان)، زودتر به غلظت‌های بافتی بالا می‌رسند.

۳. حلالیت - میزان حلالیت یک دارو در بافت، بر غلظت دارو در مایع خارج سلولی دور عروق خونی اثر می‌گذارد. اگر دارو در سلول بسیار محلول باشد، غلظت در فضای خارج سلولی دور عروقی پایین‌تر خواهد بود و انتشار از رگ به فضای خارج عروقی تسهیل خواهد شد. به عنوان مثال، برخی اعضا (مانند مغز) محتوای چربی بالایی دارند و لذا غلظت بالایی از داروهای محلول در چربی را در خود حل می‌کنند.

۴. اتصال - اتصال یک دارو به ماکرومولکول‌ها در خون یا یک بافت، غلظت دارو را در آن فضا<sup>۲</sup> افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، وارفارین به شدت به آلبومین پلاسما متصل می‌شود و در نتیجه، انتشار وارفارین به خارج از فضای عروقی، محدود می‌گردد. در مقابل، کلروکین به شدت به پروتئین‌های بافتی خارج عروقی متصل می‌شود و در نتیجه، غلظت پلاسمایی

جدول ۱-۲ میانگین حجم برخی فضاهای بدن یک انسان بالغ.

فضا	حجم (لیتر در هر کیلوگرم وزن بدن)
پلاسما	۰/۰۴
خون	۰/۰۸
آب خارج سلولی	۰/۲
آب کل بدن	۰/۱۶
چربی	۰/۲-۰/۳۵

کلروکین به شدت کاهش می‌یابد.

### ب) حجم ظاهری توزیع و حجم‌های فیزیکی

حجم ظاهری توزیع ( $V_d$ ) یک پارامتر فارماکوکینتیک مهم است که معیارهای فوق‌الذکر در توزیع دارو در بدن را نشان می‌دهد.  $V_d$  رابطه مقدار دارو در بدن نسبت به غلظت پلاسمایی آن را نشان می‌دهد (فصل ۳). در مقابل، حجم فیزیکی فضاهای مختلف بدن، اهمیت کمتری در فارماکوکینتیک دارند (جدول ۱-۲). با این وجود، چاقی نسبت‌های آب کل بدن به وزن بدن و چربی به وزن کل بدن را تغییر می‌دهد و ممکن است در هنگام استفاده از داروهای با حلالیت بالا در چربی حایز اهمیت باشد. یک قانون تخمینی ساده در مورد حجم آب قسمت‌های مختلف بدن در حالت طبیعی بدین صورت است: ۴۰٪ وزن بدن، مایع داخل سلولی، و ۲۰٪ مایع خارج سلولی است؛ بنابراین تقریباً ۶۰٪ وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد.

### متابولیسم داروها

تنظیم دارو واژه‌ای است که گاهی برای اشاره به متابولیسم و حذف داروها استفاده می‌شود. برخی محققین از اصطلاح "Disposition" برای اشاره به مفاهیم توزیع، متابولیسم و حذف دارو استفاده می‌کنند. گاهی متابولیسم دارو سبب خاتمه اثرات آن می‌شود اما سایر اثرات متابولیسم دارو نیز حائز اهمیت هستند. برخی داروها که از راه خوراکی تجویز می‌شوند، قبل از ورود به گردش خون سیستمیک، متابولیزه می‌شوند. این متابولیسم عبور اول<sup>۱</sup> در جدول ۱-۱ به عنوان یکی از دلایل فراهمی‌زیستی پایین مطرح شده است. متابولیسم داروها عمدتاً بر عهده کبد است و به طور مفصل در فصل ۴ شرح داده می‌شود.

### الف) متابولیسم دارو به عنوان مکانیسمی برای فعال کردن یا خاتمه اثر دارو

اثر بسیاری از داروها (مانند داروهای مقلد سمپاتیک، فنوتیازین‌ها) قبل از دفع خاتمه می‌یابد، زیرا به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شوند. تبدیل شدن به یک متابولیت، نوعی حذف است.

**پیش‌داروها** (مانند لوودوپا، مینوکسیدیل) به شکل غیرفعال تجویز می‌شوند و در اثر متابولیسم در بدن، به شکل فعال در می‌آیند. بسیاری از داروها، هم به شکل فعال تجویز می‌شوند و هم متابولیت‌های فعال دارند (مانند مورفین و برخی از بنزودیازپین‌ها).

### ب) حذف دارو بدون متابولیسم

برخی داروها (مانند لیتیم) در بدن تغییر نمی‌یابند؛ این داروها تا زمانی که دفع نشده‌اند، به فعالیت ادامه می‌دهند.

### حذف داروها

علاوه بر دوز، سرعت حذف به دنبال آخرین دوز (ناپدید شدن مولکول فعال از جریان خون یا بدن)، مدت اثر اکثر داروها را تعیین می‌کند. بنابراین اطلاع از سیر زمانی غلظت دارو در پلاسما، در پیش‌بینی شدت و مدت اثر اکثر داروها مؤثر است. توجه کنید که "حذف" (elimination) دارو به معنای "دفع" (excretion) دارو نیست؛ یک دارو ممکن است مدت‌ها قبل از دفع از بدن، به دلیل تغییر مولکولی، حذف شده باشد. برای اکثر داروها و متابولیت‌ها، دفع عمدتاً از راه کلیه است. گازهای هوشبر یک استثناء مهم هستند که عمدتاً از راه ریه دفع می‌شوند. در رابطه با داروهایی که متابولیت فعال دارند (مانند دیازپام)، حذف مولکول اصلی در اثر متابولیسم، به معنای خاتمه اثر دارو نیست. در رابطه با داروهایی که متابولیزه نمی‌شوند، حذف از راه دفع انجام می‌گیرد. برخی از داروها با گیرنده‌های خود به نحو برگشت‌ناپذیری اتصال می‌یابند و لذا ناپدید شدن آنها از جریان خون، به معنای توقف اثر دارو نیست؛ چنین داروهایی ممکن است اثر بسیار طولانی داشته باشند. به عنوان مثال، فنوکسی‌بنزامین که یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر گیرنده‌های آلفا است، در کمتر از ۱ ساعت از گردش خون حذف می‌شود. با این حال، اثر دارو به مدت ۴۸ ساعت ادامه می‌یابد (مدت زمان لازم برای بازگردش گیرنده‌ها).

1- first-pass metabolism