

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Pharmacodynamic



Dr Safaeian

PhD in Pharmacology

Isfahan University of Medical Sciences



فارماکودینامیک

■ عملکرد دارو بر بدن را فرآیند فارماکودینامیک می نامند که به معنی مطالعه مکانیسم عمل دارو است.

□ نظریه های عمل دارو:

■ واکنش دارو - گیرنده (**receptor**)

■ واکنش دارو - آنزیم

■ واکنش دارویی غیراختصاصی



1. Drug-Receptor Interaction

- اکثر داروها از طریق اتصال به یک گیرنده عمل می کنند. اتصال دارو به گیرنده تنها اولین قدم از یک سری اتفاقات پیچیده بعدی است.
- گیرنده (Receptor): یک ملکول خاص یا جایگاه سلولی فعال در سیستم بیولوژیک است که دارو با آن واکنش داده و نقش تنظیمی و آثار فارماکولوژیک ایجاد می کند.

Drug-Receptor Interaction

**Extracellular
Compartment**



Unbound Endogenous Activator (Agonist) of Receptor

Cell Membrane



Inactive Cell Surface Receptor

**Intracellular
Compartment**

- برای آنکه یک دارو بتواند با گیرنده اش واکنش بدهد، ملکول آن باید اندازه، بارالکتریکی، شکل و ترکیب اتمی مناسب داشته باشد. شکل ملکول دارو همانند کلید و قفل، باید مکمل محل گیرنده اش باشد.



Drug-Receptor Interaction

- **اثر بخشی (Efficacy):** فعالیت یا توانایی ذاتی یک دارو در ایجاد فعالیت بیولوژیک پس از اتصال آن با گیرنده
- **قدرت فارماکولوژیک (Potency):** قدرت یا توانمندی اثر یک دارو است که با غلظت یا مقدار مصرفی دارو ارتباط دارد. بطور مثال آموکسی سیلین ۵۰۰ میلیگرم پوتنسی ۲ برابر آموکسی سیلین ۲۵۰ میلیگرم دارد.



Types of Receptor

1. گیرنده های درون سلولی
2. آنزیمهای غشایی
3. کانالهای یونی
4. گیرنده های جفت شوندۀ با پروتئین **G**



Types of Receptor

1. **گیرنده های درون سلولی:** بعضی مواد محلول در چربی مانند هورمونهای تیروئیدی، استروئیدی، ویتامین **D** از غشاء سلولی عبور کرده و با ورود به هسته و اتصال به ژن خاص موجب تحریک نسخه برداری آن میشوند.
2. **آنزیمهای غشایی:** بعضی مواد مانند انسولین با اتصال به بخش خارج سلولی گیرنده (آنزیم) موجب فعال شدن آنزیم (تیروزین کیناز) میشوند.

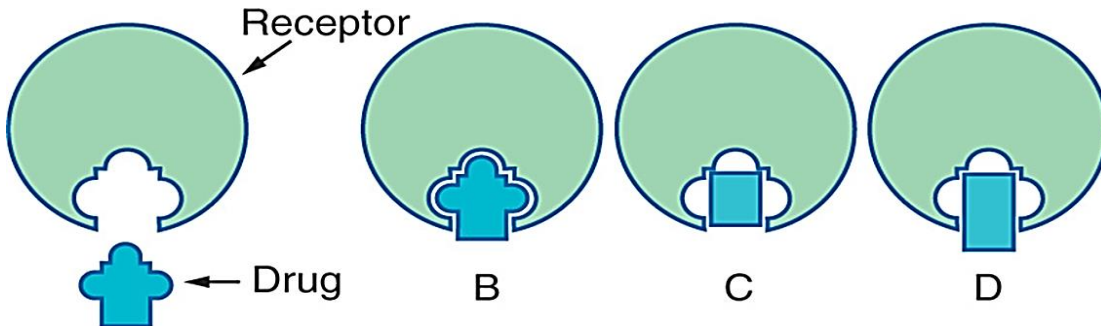
Types of Receptor

۳. **کانالهای یونی:** بسیاری از مواد اندوژن (استیل کولین و گابا) و داروها با اتصال به کانالهای یونی و تنظیم میزان جریان یونها از میان کانالهای غشاء اثر میکنند.

۴. **گیرنده های جفت شونده با پروتئین G:** بسیاری از مواد با اتصال به گیرنده غشائی موجب فعالیت پروتئین G در سمت سیتوپلاسمی غشاء و تغییر غلظت یک **پیام رسان ثانویه** مانند کلسیم در داخل سلول میشوند.

Drug-Receptor Interaction

- **آگونیست (Agonist):** دارویی که به گیرنده متصل شده و آن را فعال کرده، موجب ظاهر شدن اثر مربوطه می شود.
- **آنتاگونیست (Antagonist):** دارویی که از اثرات بیولوژیک آگونیست جلوگیری کرده یا در آن تداخل ایجاد می کند.
- **آگونیست نسبی یا آگونیست-آنتاگونیست (Partial Agonist):** دارویی که بسته به حضور یا عدم حضور یک آگونیست کامل میتواند به صورت آگونیست یا آنتاگونیست اثر کند، اما پاسخ نسبی و کمتری ایجاد می کند.





Types of Antagonists

□ آنتاگونیستهای فارماکولوژیک:

- **آنتاگونیست رقابتی:** دو داروی آگونیست و آنتاگونیست در اتصال به گیرنده با هم رقابت میکند و هر کدام غلظت بالاتری داشته باشد، میتواند جلوی اثر دیگری را بگیرد.

- **آنتاگونیست غیررقابتی (برگشت ناپذیر):** میل ترکیبی آنتاگونیست با گیرنده ممکن است آنقدر بالا باشد که گیرنده را عملاً بطور کامل از دسترس آگونیست خارج کند (بعلت پیوند کووالان).



2. Drug-Enzyme Interaction

- **آنزیمها (Enzyme):** کاتالیزورهای بیولوژیک هستند که واکنشهای درون بدن را کنترل می کنند.

- بعضی داروها با مهار یک **آنزیم** ویژه پاسخهای فیزیولوژیک بدن را تغییر می دهند. این داروها از نظر ساختمانی شبیه به ملکول **سوبسترای** آنزیم هستند. به این داروها **آنتی متابولیت** می گویند.



3. Non-Specific Drug Interaction

- بعضی داروها شکل ساختمانی ویژه ای ندارند و با اثر بر روی غشاء یا بر روند سلولی و یا با تداخل با عملکرد فیزیولوژیک یا شیمیایی، موجب تغییر عملکرد متابولیک بدن میشوند، مانند:
- داروهای بیهوش کننده عمومی: ترکیبات محلول در چربی هستند که که باعث تغییراتی در خصوصیات چربی غشاء سلولهای عصبی میشوند.
- داروهای ملین اسمتیک: موادی هیدروفیل هستند که آب جذب میکنند و به طریق فیزیکی سبب افزایش دفع میشوند.

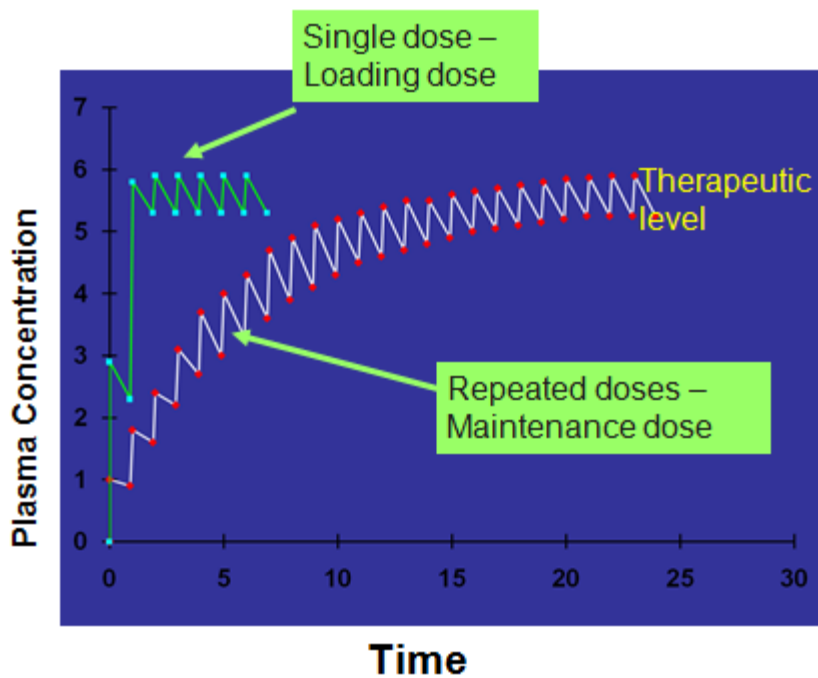
Dose-Response Relationship

✓ **دوز بارگیری (Loading Dose):** یک دوز زیاد اولیه برای رسیدن سریع غلظت پلاسمایی به غلظت هدف.

✓ **دوز نگهدارنده (Maintenance Dose):** دوزهای متعددی که بتدریج غلظت هدف و وضعیت ثابت و یکنواخت را در بدن ایجاد می کند.

✓ **نیمه عمر بیولوژیک ($t_{1/2}$):** زمانی است که مقدار داروی موجود در بدن به نصف مقدار اولیه می رسد.

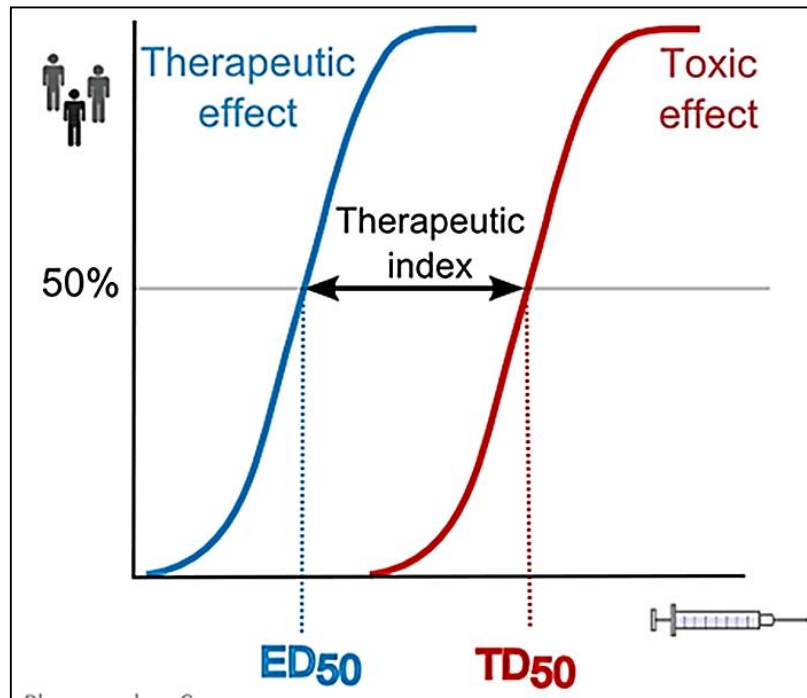
اختلال در متابولیسم و دفع دارو سبب افزایش نیمه عمر آن میشود.



Dose-Response Relationship

✓ شاخص درمانی یا حریم امنیت (Therapeutic Index): رابطه بین دوز مورد نیاز برای ایجاد یک اثر مطلوب، و دوز مورد نیاز برای ایجاد یک اثر نامطلوب را نشان میدهد.

✓ هر قدر شاخص درمانی دارویی کوچکتر باشد یعنی آن دارو ایمنی کمتری داشته و احتمال سمیت بیشتر است.





Adverse Drug Reaction

■ **عوارض جانبی داروها:** داروها میتوانند در دوزهای معمول سبب پاسخهای مضر قابل یا غیرقابل پیش بینی شوند. آثار جانبی داروها ممکن است سریع یا آهسته، ملایم یا کشنده باشند.

□ **عوارض قابل پیش بینی:** تحت تأثیر فاکتورهایی نظیر سن، توده بدن، جنس، عوامل محیطی، زمان تجویز، شرایط پاتولوژیک، ژنتیکی و روانی قابل پیش بینی هستند.



Adverse Drug Reaction

□ عوارض قابل پیش بینی:

□ سن: احتمال بروز عوارض در نوزادان و افراد مسن بدلیل نقص یا کاهش عملکرد کلیه و کبد بیشتر است.

✓ نیاز به محاسبه دوز اطفال براساس وزن، سن یا مساحت سطح بدن

✓ نیاز به تعدیل دوز در افراد مسن (Dosage Adjustment)

□ جنس:

✓ تفاوت سایز و تفاوت نسبت چربی و آب در بدن زنان و مردان



Adverse Drug Reaction

□ توده بدن:

✓ میانگین دوز داروها در بزرگسالان بر اساس مقدار دارویی که در ۵۰٪ افراد ۱۸-۶۵ ساله با وزن ۷۰Kg اثر خاصی را بوجود آورده محاسبه شده است.

✓ نیاز به تنظیم دوز داروها بر اساس توده بدن بویژه در کودکان، افراد خیلی لاغر یا خیلی چاق (برحسب مقدار دارو به ازای کیلوگرم وزن یا سطح بدن)



Adverse Drug Reaction

❑ عوامل محیطی (اجتماعی - فرهنگی):

- ✓ شخصیت فرد مصرف کننده دارو (تحریک پذیری زیاد، حساس بودن)
- ✓ شرایط فیزیکی محیط (گرما، سرما، فشار اکسیژن)

❑ زمان تجویز:

- ✓ تنظیم زمان تجویز دارو با زمان مصرف غذا
- ✓ توجه به ریتم بیولوژیک یا ۲۴ ساعته (**circadian**) در امواج خواب، متابولیسم داروها، ترشح کورتیکوستروئیدها، فشارخون، دفع ادرار و حساسیت گیرنده ها



Adverse Drug Reaction

□ شرایط پاتولوژیک:

- ✓ تأثیر شرایط پاتولوژیک بر نوع داروی انتخابی و دوز دارو
- ✓ تأثیر اختلالات در سیستم گردش خون، کبد یا کلیه بر روند عملکرد داروها

- ✓ تأثیر پرکاری یا کم کاری تیروئید بر متابولیسم داروها

□ فاکتورهای ژنتیکی:

- ✓ تأثیر تفاوت‌های ژنتیکی بر حساسیت گیرنده ها، متابولیسم و پاسخ داروها

□ فاکتورهای روانی:

- ✓ تأثیر تلقین و اعتقاد بیمار بر اثرات دارو (دارونما – **Placebo**)
- ✓ نقش شخصیت و رفتار کادر پزشکی بر اثربخشی درمان

Adverse Drug Reaction

□ عوارض غیرقابل پیش بینی:

□ آلرژی دارویی یا ازدیاد حساسیت (**Hypersensitivity**):

✓ بروز واکنشهای آلژیک و ایمونولوژیک در اثر واکنش آنتی ژن- آنتی بادی در تماس فرد حساس با دارو

✓ **شوک آنافیلاکسی:** واکنشهای سریع، شدید و کشنده (برونکواسپاسم شدید، اتساع عروق، هیپوتانسیون شدید و مرگ سریع)

✓ **درمان:** ۰/۵ - ۰/۳ میلی لیتر از اپی نفرین یک هزارم زیر جلدی، آنتی هیستامینها، کورتیکوستروئیدها و متسع کننده های برونش

گزارش عوارض ناخواسته داروها

- کلیه عوارض ناخواسته مشکوک به مصرف فرآورده های درمانی اعم از خفیف یا شدید، گذرا یا پایدار بایستی در فرم های زرد رنگ ثبت شده و به **مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (ADR)** از واحدهای معاونت غذا و دارو- وزارت بهداشت ارسال گردد.
- حتی الامکان بلافاصله پس از اطلاع از وقوع یک عارضه دارویی، مورد را به این مرکز گزارش نمایید.
- هنگام گزارش یک عارضه حتی الامکان نام شرکت سازنده و شماره سری ساخت را جستجو نموده، گزارش نمایید.
- هرگز به دلیل نامعلوم بودن برخی اطلاعات درخواستی در فرم، از گزارش نمودن عارضه اجتناب نفرمایید.
- هویت بیمار و گزارشگر محرمانه خواهد ماند.

گزارش عوارض ناخواسته داروها

بسم تعالی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - معاونت غذا و دارو

مرکزیت و بررسی عوارض ناخواسته

۲- نوع عارضه دارویی مشاهده شده و اقدامات درمانی انجام شده:

۱- مشخصات بیمار:

نام و نام خانوادگی:

سن:

وزن:

جنس: مذکر / مؤنث

محل سکونت:

تلفن:

۵- سابقه هر نوع عارضه دارویی در گذشته برای بیمار:

۳- تاریخ شروع عارضه دارویی: / /

۴- عارضه چه مدت ادامه یافته است؟

۶- سابقه بیمار: (آلرژی، بیماری ارثی، نقص آنزیمی، بیماریهای فعلی و اعتیاد ...):

۷- آیا عارضه مشاهده شده بعد از قطع مصرف دارو، کاهش یافته است؟

بلی

خیر

دارو قطع نشده است

۸- آیا بعد از تکرار مصرف دارو، عارضه مجدداً ظاهر شده است؟

بلی

خیر

دارو مجدداً مصرف نکردید

۹- سرانجام عارضه دارویی: بهبودی / عدم بهبودی

نقص عضو

مرگ

سایر موارد:

۱۰- آیا عارضه دارویی منجر به بستری شدن بیمار گردیده است؟

بلی

خیر

۱۱- یافته های پاراکلینیکی مرتبط با عارضه مشاهده شده:

۱۲- دارو(های) مشکوک به عارضه:

نام دارو	شکل و قدرت دارویی*	مدت مصرف روزانه	راه مصرف	مورد مصرف	تاریخ شروع مصرف	تاریخ پایان مصرف	کارخانه سازنده و شماره سری ساخت

۱۳- سایر داروهای مورد مصرف بیمار در زمان ایجاد عارضه:

نام دارو	شکل و قدرت دارویی*	مدت مصرف روزانه	راه مصرف	مورد مصرف	تاریخ شروع مصرف	تاریخ پایان مصرف	کارخانه سازنده و شماره سری ساخت

توضیحات:

* منظور از قدرت دارویی، میزان ماده موثره دارو در شکل دارویی مصرف شده می باشد. (به عنوان مثال: آمپول ۵۰ میلی گرمی، قرص ۱۰۰ میلی)



Various Drug Responses

- تحمل (**Tolerance**): کاهش میزان پاسخ به دارو در اثر تداوم مصرف دارو و نیاز به افزایش دوز دارو
- وابستگی دارویی (فیزیکی) (**Dependence**): بروز یکسری اختلالات فیزیکی بدن با قطع مصرف دارو (سندرم محرومیت)
- اعتیاد یا وابستگی روانی (**Addiction**): تمایل شدید و اجبار در مصرف دارو جهت دستیابی به حالاتی که با مصرف دارو ایجاد میشود.



Drug Interaction

- **تداخل دارویی:** تغییر آثار فارماکولوژیک یک دارو در اثر مصرف همزمان با یک داروی دیگر.
- تداخلات داروها ممکن است بصورت تداخلات فیزیوشیمیایی قبل از ورود به بدن، فارماکودینامیک یا فارماکوکینتیک باشند.



Drug Interaction

❑ **تداخل دارویی:**

❑ **آنتاگونیسم:** آثار حاصل از دو دارو کمتر از مجموع آثار ایجاد شده توسط هر دارو به تنهایی است.

$$1 + 1 < 2$$

✓ **تجمع آثار (Additive):** آثار حاصل از دو دارو مساوی جمع حسابی آثار ایجاد شده توسط هر دارو به تنهایی است.

$$1 + 1 = 2$$

✓ **سینرژیسم (Synergism):** آثار حاصل از دو دارو بیشتر از مجموع آثار ایجاد شده توسط هر دارو به تنهایی است.

$$1 + 1 > 2$$

سرواز را ساموز!

.. ♡

نه برای اینکه از زمین جدا باشی، برای آن که به اندازه فاصله زمین تا آسمان گسترده شوی

