

فارمکولوژی 1



BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY

By: Mustafa Nazari
Teacher: Dr Latif Nazari

تعریف فارماکولوژی : علمی که از تاثیر مواد بر بدن زنده بحث می کند. و فارماکولوژی از دو کلمه گرفته شده فارماکو به معنی دوا می باشد و لوژی به معنی علم می باشد پس یک کلمه لاتین بوده که به معنی دوا شناسی می باشد.

دوا Drug: هر ماده ای که برای تشخیص، تداوی و پیشگیری از امراض استفاده شود و عملکرد بدن را اصلاح یا تغییر دهد دوا گفته می شود. و یا به عبارت دیگر چگونگی تاثیرات متقابل دوا و عضویت انسان چه به سطح مالیکول و حجره و چه به سطح اعضا و سیستم ها که منجر به تاثیرات تداوی میشود دوا نامیده میشود.

فارماکوکینتیک Pharmacokinetics : یعنی مطالعه تاثیر بدن بر دوا را فارماکوکینتیک گویند.

فارماکودینامیک Pharmacodynamics : یعنی تاثیر دوا بر بدن ما را فارماکودینامیک می گویند.

فارماکوکینتیک: شامل چهار مرحله می شود

1. جذب Absorption

2. متابولیسم یا استقلاب Metabolism

3. توزیع Distribution

4. حذف و دفع Excretion & Elimination

جذب Absorption: داخل شدن از محل تطبیق به خون می تواند از هر جای باشد جذب گفته می شود .

نکته : تطبیق کردن مستقیم به داخل رگ جذب صفر می باشد

متابولیسم یا استقلاب Metabolism:

توزیع Distribution: توزیع و پخش شدن دوا به تمام بدن

حذف و دفع Excretion & Elimination: دفع دوا از طریق دفع از طریق پوست، ادرار، تعریق، بینی، چشم
همه دوا ها از این چهار مرحله یا مسیر را ندارد ولی در تمام دوا ها در این مسیر ها مشترک است.

فارماکوژنومیک Pharmacogenomics: فارماکوژنومیک که مطالعه ای عوامل ژنتیک در زمینه گوناگونی پاسخ دهی به دوا ها است.

توکسیکولوژی Toxicology: عبارت از علم سم و یا زهر شناسی می باشد.

❖ اصطلاحات فارماکولوژی

دوا Drug: هر ماده ای که برای تشخیص، تداوی و پیشگیری از امراض استفاده شود و عملکرد بدن را اصلاح یا تغییر دهد دوا گفته می شود.

دوا های اساسی Essential drugs: آنهای اند که که افراد در طول عمر به آن نیاز دارد. مثلا دواهای ضد درد

دواهای مجاز Permitted drugs: دوا های را گویند که از طرف یک نهاد معتبر بین المللی و یا وزارت صحت همان کشور اجازه تجویز و

استفاده آن داده می شود.

پالسپبو placebo: دوا ای است که بخاطر جلب رضایت مریضان تجویز میشود.

In vivo: مطالعه اثرات یک دوا یا ماده بر یک موجود زنده

In Vitro: کشف یا مطالعه اثرات یک دوا یا ماده روی یک نسج یا عضو خارج از بدن زنده مثلا کلچر یا کشت کردن افرازات یا قیج.

اصول عمومی فارماکولوژی **General Principles of Pharmacology**

ماهیت دوا ها **The nature of drugs**: شکل و حقیقت دوا یعنی دوا چه شکل را دارد جامد است یا مایع، گاز.....

آگونیست Agonist: دواى که باعث ازدیاد فعالیت یک دوا، هورمون و یا یک فرایند بدن ما شود مثلاً یکجا کردن دو دوا با هم تا اثرات قوی داشته باشد مثلاً ضربان قلب ۷۲ است دوا می دهیم بعد به ۹۲ می رسد پس می توان گفت که این دوا اثر آگونیست روی گیرنده های سمپاتیک قلب دارد.

آنتاگونیست Antagonist: برعکس آگونیست است و اگر یک جا استفاده شوند همدیگر را خنثی و یا اثر ضد همدیگر را داشته باشد.

آخذه ویا گیرنده **Receptors**: محل که دوا بر آن وصل می شود و تاثیرات خود را اعمال می کند.

ماده زهری **Poisons**: موادی که منشأ مختلف دارد که باعث تغییر و توقف فعالیت بدن می شود. یعنی اثری زهری دارد.

ماده زهری **Toxin**: موادی زهری

Toxicant: مواد که اثرات سمی بر بدن داشته باشد.

ماهیت یا طبیعت دواء **The nature of drugs**

ماهیت فیزیکی دوا **Physical nature of drug**: یعنی دوا جامد، مایع، و ویا گاز باشد (Solid, Liquid and Gas)

وزن دوا **Drug size**: یعنی وزن مالیکولی دوا می تواند از (MW=100 – 1000mg) باشد.

نوعیت رابطه دوا با گیرنده سطح حجره **Drug-receptor bond**:

1. رابطه ی کووالانسی **Covalent bond**: از طریق کوولان
2. رابطه ی هایدروفوبیک **Hydrophobic bond**: آب گریز
3. رابطه ی هایدروفیلیک **Hydrophilic bond**: آب دوست
4. رابطه ی الیکتروستاتیک **Electrostatic bond**: رابطه ای برقی

Drug shape (Isomerism): یعنی دوا های که فورمول کیمیاوی یکسان ولی موقعیت گیری الکترون ها متفاوت باشد.

Rational Drug design (biological receptor): شکل دوا که به اساس منافع و مضرات و نوع نیاز به دوا شکل دوا تعیین می شود مثلاً

تابلیت شربت زرقی و یا موضعی...

Receptor nomenclature: نام گذاری آخذه ها به اساس وظیفه شان مثلاً آلفا، گاما، بتا، دوپامین....

مطالعه اثر بدن به دوا **Pharmacokinetics**

Definition: (ADME)

Absorption: داخل شدن از محل تطبیق به خون می تواند از هر جای باشد جذب گفته می شود .

نکته : تطبیق کردن مستقیم به داخل رگ جذب صفر می باشد

متابولیسم یا استقلاب **Metabolism**:

Distribution: توزیع و پخش شدن دوا به تمام بدن

حذف و دفع **Excretion & Elimination**: دفع دوا از طریق از بدن مثل دفع از طریق پوست، ادرار، تعریق، بینی، چشم همه دوا ها از این چهار مرحله یا مسیر را ندارد ولی در تمام دوا ها در این مسیر ها مشترک است.

انتشار **Diffusion**:

انتشار از طریق آب **Diffusion in water**

انتشار از طریق چربی **Diffusion in lipids**

Diffusion with a transporter

انتقال فعال **Active transport**: انتقال است که نیاز به ATP دارد.

انتقال غیر فعال **Passive transport**: انتقال است که نیاز به ATP ندارد.
Endocytosis and Pinocytosis: انتقال مواد که ماده توسط غشا فرورفتگی ایجاد می کند و به داخل انتقال می دهد.
Exocytosis: انتقال موادی که توسط از داخل غشا فرورفتگی ایجاد شده و به خارج انتقال می دهد.

طرق مختلفه تجویز ادویه و مزایا و نواقص هر یک

1. طریقه فمی (دهانی)
2. طریقه تحت السانی (زیر زبان)
3. طریقه امعای مستقیم (از طریق رکتوم)
4. طریقه تنفسی (بیپوش کننده ها، دواهای استما)
5. طریقه جلدی
6. تحت الجلدی
7. طریقه مخاطی
8. طریقه داخل عضلی
9. طریقه داخل وریدی

سرعت و شدت تاثیر دوا نظر به امتصاص آن

IV > IM > SC > OR

Intra venus > intra muscclar > subqtaneus > oral

✓ از طریق وریدی دوا مکمل دریافت شده یعنی جذب صفر و اما از طریق خوراکی کمترین جذب دوا را داریم.

عوامل موثر در جذب دوا

1. **انحلالت**: غشای حجرات بدن فاسفولپید است پس دواهای لیپوفیل به خوبی و زود اثر می کند اما مواد منحل در چربی به آسانی بدن را ترک نمی کند.
2. **خواص فیزیکی**: به هر اندازه که اندازه مالیکولی دوا کوچک باشد به همان اندازه اثرات خوب دارد و زود اثر میکند.
3. **غلظت دوا**: غلظت دوا رابطه مستقیم روی اثر دوا دارد یعنی در جاهای که جریان خون زیاد است غلظت دواایی زیاد است و زودتر بهبودی می یابد.
4. **شکل دوا**: در سلاید قبلی گفته شده است
5. **سرعت آیونایزیشن**: ماده خوب آیونایز می شود که خوبتر در آب منحل باشد و هر ماده که خوب آیوناز می شود اثر دواایی خوب دارد.
6. **مدت تماس**: دواایی که زودتر از بدن دفع گردد اثر کم و دواایی که دیرتر از بدن دفع گردد اثر زیاد دارد.
7. **وسعت ناحیه امتصاص**: وسعت ناحیه تماس رابطه مستقیم با اثر دوا دارد یعنی هر چه ناحیه زیادتر جذب بیشتر و هرچه ناحیه کمتر جذب کمتر می باشد.
8. **موجودت سایر مواد**: سایر مواد مثل غذا و دوا که به جذب تأثیر داشته باشد.

عوامل موثر در توزیع دوا

1. **اندازه بافت و یا ناحیه نسج** (به هر اندازه ای که وسیعت بافت زیاد باشد به همان اندازه به آن بافت خون زیاد می رسد و جریان خون زیاد مساوی به دوا در بافت است)
2. **جریان خون**
3. **انحلالت** (یعنی دوا منحل در آب است یا چربی)
4. **اتصال**: یعنی دوا به پروتین های پلاسما متصل می شود یا نه مثلا اتصال دوا به البومین.

نکته: به هر اندازه که دوا به البومین خون وصل شوند به این معنی است که دوا گیر کرده و به بافت ها کم می رسد.

به دو هدف :

- I. برای خاتمه اثر دوا: بعضی از انزایم های کبدی اند که دوا را غیر فعال کرده و اثراتش را از بین می برد و بلاخره از بدن خارج می شود.
 - II. برای فعال نمودن دوا: یا برعکس بعضی دوا ها در بدن به غرض فعال شدن میتابولیز می شود.
- و اما
بعضاً دوا ها بدون میتابولیزم فعال یا غیر فعال می شود

حذف و دفع دواها ➤

1. دفع دوا Excretion

- ✓ ادرار Urine
- ✓ مدفوع Feces
- ✓ عرق Sweat
- ✓ اشک Tear and etc..

حذف Elimination ➤

First-order elimination: اگر سرعت دفع دوا تابع غلظت دوا باشد FOE است. یعنی به هر اندازه که مقدار دوا زیاد شود دفع دوا زیاد می شود FOE است.

Zero-order elimination: اما بعضی دوا ها اند که هر قدر غلظتش را بالا ببریم مقدار دفع آن به یک اندازه ثابت می ماند مه به آن ZOE گفته می شود. از این دوا ها باید بیشتر استفاده نشود چون در بدن تراکم کرده و می تواند بعضا سمی شود.

مدل های فارمکوکینتیک

این اصطلاحات معمولا در شرکت های دوا سازی برای مطالعه دوا برای اولین بار به کاربرد برده شد.

- I. **توزیع یک فضایی:** در شرکت های دوا سازی برای اینکه مقدار جذب دوا را از طریق روده بررسی کنند دوا را خارج از بدن زنده روی روده گذاشته و مقدار جذب دوا را از طریق روده بررسی می کنند.
- II. **توزیع چند فضایی:** نیز طریقه بررسی جذب دوا است اما تفاوت آن در افزودن چند رگ به روده است. یعنی جذب دوا از طریق روده و رگها همزمان بررسی می شود.
✓ نکته: در مراحل بعدی داخل بدن تست می شود.

اصطلاحات Terminology

- **Bioavailability:** میزان جذب شدن دوا را در خون نشان می دهد. مثلا یک دوا خورده شود و تمام آن دوا به خون جذب گردد bioavailability 100% دارد یا اگر یک دوا خورده شود و نیم آن به خون جذب شود و متباقی حذف گردد به این معنی است که bioavailability دوا 50% است.
- **First pass elimination:** first order elimination را گویند. یعنی هر چه دوا زیادتر وارد بدن شود. حذف زیاد تر می شود.
- **Half life (t_{1/2}):** مدت زمان را گویند که بعد از آن اثرات دوا رو به کاهش میروند و باید دوز بعدی گرفته شود و یا مدت زمان را گویند که در آن مقدار دوا در خون به نصف می رسد. مثلا پرستامول روز 4 بار گرفته شود. به این معنی است که پرستامول بعد از 6 ساعت که half life آن است اثراتش کاهش می یابد.
- **Volume of distribution (VD):** مقدار دوا را نشان می دهد که از خون به بافت می رسد.
- **Clearance:** طریقه حذف دوا را نشان می دهد. که از طریق گرده، مدفوع، عرق، شیر، تنفس و غیره صورت می گیرد.
- **Kidney clearance, liver clearance**

- **Interaction:** اثر متقابل دوا. دو نوع ذیل می باشد.
 - سینرژیسم **Synergism**: یک دیگر را تقویت می کند.
 - آنتاگونیسم **Antagonism**: ضد یک دیگر باشد.

میکانیزم های سینرجیسم یا تقویت اثر دوا

1. ازدیاد در سرعت جذب
2. از اثر نهی عمل تخریب دوا
3. با کم نمودن اطراح دوا
4. جلوگیری از دخول دوا در ذخایر آن در بدن
5. آسان نمودن دخول دوا در حجرات

انتاگونیسم و انواع آن

(Pilocarpine + Atropine)

Atropine: یک دواى آنتی کولینرژیک می باشد. و سبب می شود که فعالیت اعصاب پاراسمپاتیک را کاهش دهد.

Pilocarpine: یک دواى کولینرژیک می باشد. و سبب می شود که فعالیت اعصاب پاراسمپاتیک را افزایش دهد.

و این هردو دوا آنتاگونیسم یگدیگر می باشد

انتاگونیسم قسمی و یا غیر مستقیم

(Insulin + Adrenaline)

Adrenaline: آدرینالین پاسخ به تحریکات سمپاتیک در مثل در حال ترس و گریز از کلیه ها آزاد می شود و سبب افزایش گلایکوجنولایز می

شود و گلوکز در خون افزایش می یابد.

Insulin: انسولین از غده پانکراس افراز می شود و در نتیجه سطح گلوکز در خون کاهش می یابد.

که این هردو هورمون ضد یگدیگر است .

انتاگونیسم مستقیم

(Picrotoxicine + Barbiturates)

(Histamine and anti Histamine)

مفاد سینرجیسم و انتاگونیسم

• سینرجیسم

1. کاهش تاثیرات سمی دوا: مثلا برای یک بیماری 60mg از یک دوا باید استفاده شود. اما امکان دارد از دو دواى آگونیست به مقدار 30mg استفاده نمایم تا اثرات سویی (سمی) دوا نزد مریض کاهش یابد.
2. ازدیاد تاثیرات مطلوب: یعنی اثرات خواسته شده (اثرات که از یک دوا انتظار داریم) مثلا برای کاهش درد مریض یک دوا می دهیم ولی اثرات کم را نشان می دهد اما همان دوا را بار دیگر با یک دواى آگونیست یکجا می دهیم و این دوا اثرات قبلی را افزایش می دهد.
3. کاهش مقدار مستعمله دوا: مانند کاهش تاثیرات سمی دوا است
4. کاهش دفعات اخذ ادویه: اگر دو دواى آگونیست را با هم استفاده نمایم می توان دفعات اخذ دوا را کاهش داد.

• انتاگونیسم

1. در واقعات تسممات: مثلا یک شخص یک دواى را برای خودکشی مصرف کرده است. دواى دیگر را می دهیم که انتاگونیست آن دوا باشد و اثرات سمی آن را از بین ببرد.

Pharmacodynamic

❖ دوا از کدام راهها می توانند روی بدن اثر کند

- I. **Effect on enzymatic system**: تاثیر روی سیستم انزایمی: مثلا یک دوا مانع یا تحریک تولید یک انزایم می شود.
- II. **Competitively effect**: تاثیرات رقابتی: یعنی یک دوا باعث جدا شدن بعضی مواد از روی گیرنده هایش می شود. تا اثرش را از بین ببرد
- III. **Physically effect**: تاثیرات فیزیکی: مثلا یک دوا مصر شود و مقدار مدفع را در بطن زیاد کند. (یعنی دوا دارای یک اثر فیزیکی باشد)
- IV. **Effects on receptors**: تاثیرات روی آخذه: دوا روی گیرنده نشسته و عمل می کند.

فکتور های روی اثر دوا مؤثر است Factors effect drugs action

- I. سن Age
- II. وزن Wight
- III. جنس Sex
- IV. درجه حرارت بدن گرم است یا سرد Body heat (warmness)
- V. ژنتیک Genetic
- VI. نژاد Race
- VII. امراض Diseases

اصطلاحات

آگونیست Agonist: دواى که باعث ازدیاد فعالیت یک دوا، هورمون و یا یک فرایند بدن ما شود.

آگونیست قوی Full agonist: دواى که کاملا با هم همکاری نمایند

آگونیست نیسیبی یا قسمی Partial agonist: دواى که قسما با هم همکاری نمایند

Verse agonist (antagonist): ضد یگدیگر

Incompatibility: عدم تطابق پذیری دوا: مثلا استفاده یک دوا نزد اطفال یا خانم های حامله ممنوع است.

Antidote: ضد یگدیگر عمل کند.

Tolerance: یعنی کاهش اثرات یک دوا در اثر استفاده مداوم آن طور مثال دوا های آنتی بیوتیک پس این دوا ها باید به طور کوتاه مدت استفاده شوند.

Addiction: وابسته یا معتاد شدن به یک دوا به دو شکل است 1. وابستگی فیزیکی مانند معتادین 2. وابستگی روانی مانند افراد که فکر می کنند که به دوا نیاز دارند.

Idiosyncrasy: پیدا شدن یک عارضه به واسطه یک دوا که غیر قابل پیش بینی باشد

Receptor: آخذه یا گیرنده

Effectors: ماده مؤثره

Efficacy: مؤثریت

Potency: توان و قدرت دوا

Safety: مصونیت دوا مثلا یک دوا در حاملگی مصون است.

Therapeutic index: شاخص تداوی: یعنی مصرف چی اندازه یک دوا چی اثرات روی بدن دارد.

Therapeutic window: مقدار دواى که برای تداوی استفاده می شود.

مقدار دوا Dose

Minimum dose: حد اقل یا کمترین مقدار دوی که می تواند اثر گذار باشد.

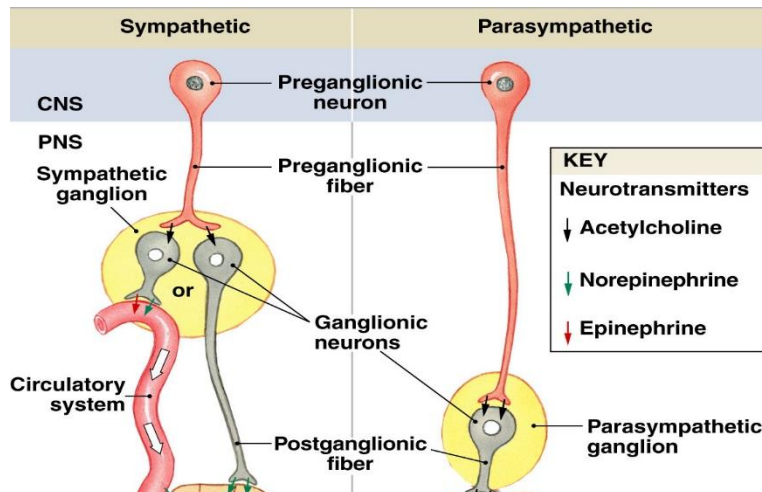
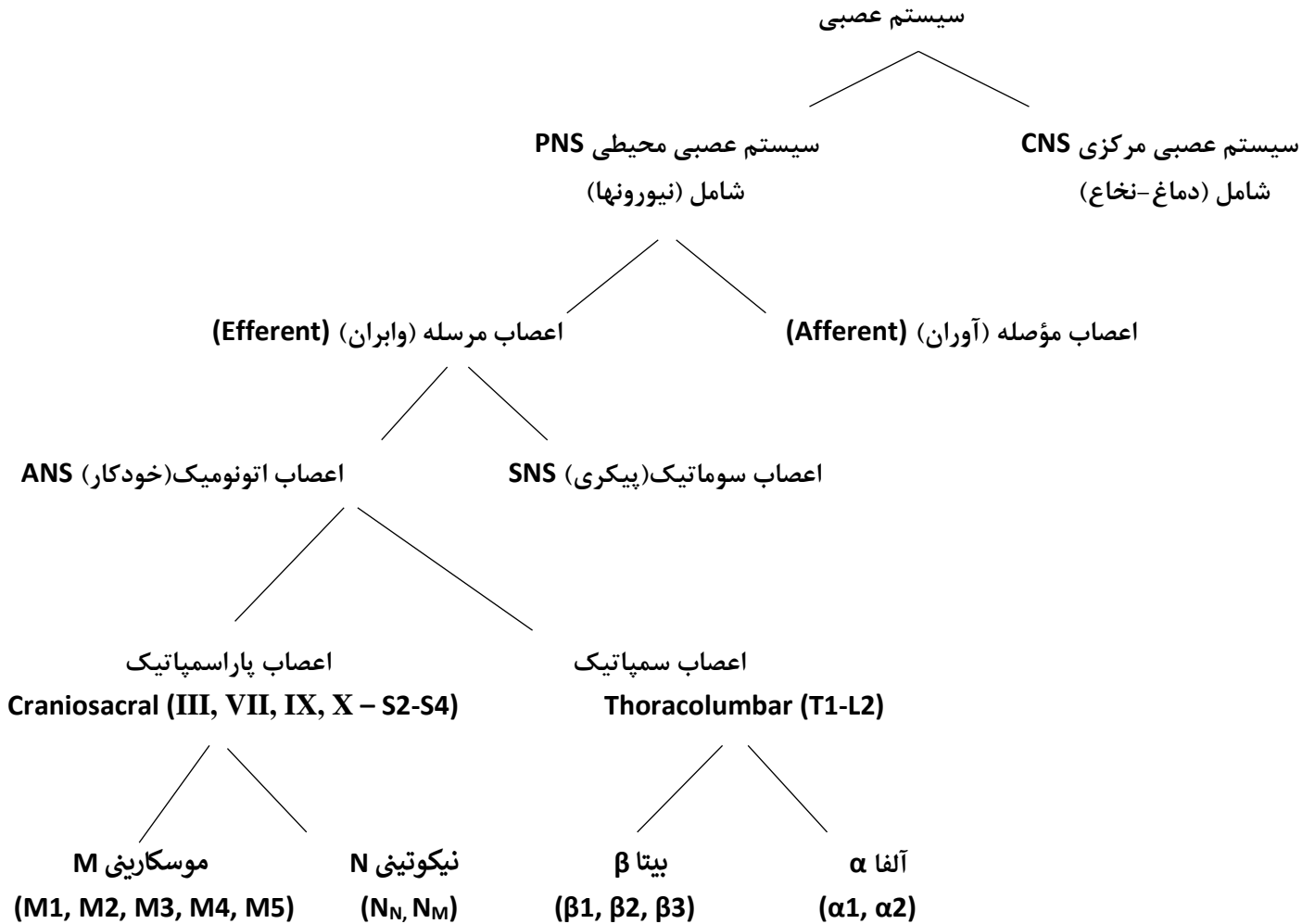
Therapeutic dose: مقدار دوا که می تواند در تداوی موثر باشد.

Maximum dose: مقدار دوی که اگر کمی از آن حد زیاد شود اثرات سمی خواهد داشت. یعنی آخرین میزان مجاز یک دوا.

Toxic dose: مقدار دوا که می تواند سمی باشد

Lethal dose: دوز کشنده دوا

LD 50: مقدار دوی که در اثر استفاده آن نصف از حیوانات که مورد آزمایش قرار گرفته اند بمیرند.



از رشته های Postganglionic عصب پاراسمپاتیک
نیروترانسmitter اسیتل کولین افزای می شود
در عصب سمپاتیک اپی نفرین و نور اپی نفرین افزای می شود.

و

- استیل کولین در ایجاد اثرات پاراسمپاتیک رول دارد. و باوجود که در بدن تولید می شود به شکل دوا نیز وجود دارد و دواها می توانند اثرات قویتری داشته باشند. این دوا ها شامل خانواده های ذیل اند.
Para sympathomimetic, cholinergic, cholinomimetic
- خانواده های دواى ضد پاراسمپاتیک قرار ذیل اند.
para sympatholytic, cholinolytic, anti para sympathomimetic
- اپی نفرین و نور اپی نفرین در ایجاد اثرات سمپاتیک رول دارند. و دوا های که اثرات سمپاتیک را افزایش می دهند عبارتند از:
sympathomimetic, adrenergic, adrenomimetic
- خانواده دواى که ضد سمپاتیک عمل دارند.
Sympatholytic, anti sympathomimetic, adrenergic

اصطلاحات

نیورون: واحد عملکردی هر دو سیستم عصبی مرکزی و محیطی نیورون یا حجره عصبی می باشد.
Synapses: ریشه یونانی Synapsis به معنی الحاق که محل انتقال سیاله یا ایمپالس های عصبی از یک نیورون به دیگر نیورون و یا به سایر حجره های مجری هستند.
نیوروترانسمیتر: مواد اند که سیاله عصبی را انتقال می دهند.

تقسیم بندی دواهای سیستم عصبی خودکار ANS Drugs Classification

1- کولینرژیک Cholinergic

a- کولینومیمیتیک Cholinomimetics

b- کولینولایتیک یا لایز کننده استیل کولین Cholinolytics

2- آدرینرژیک Adrenergic

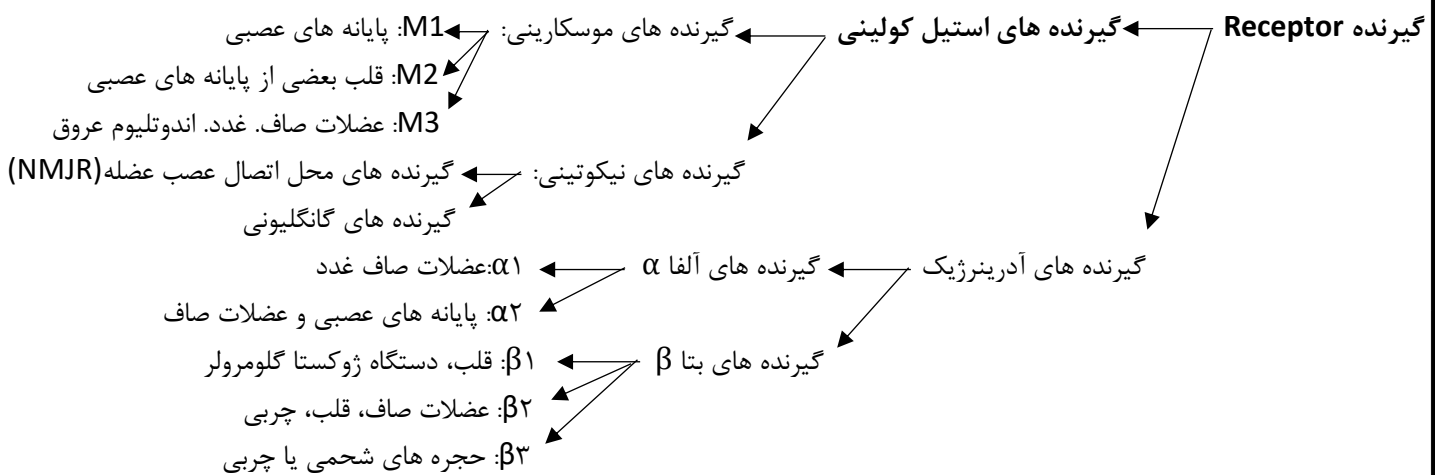
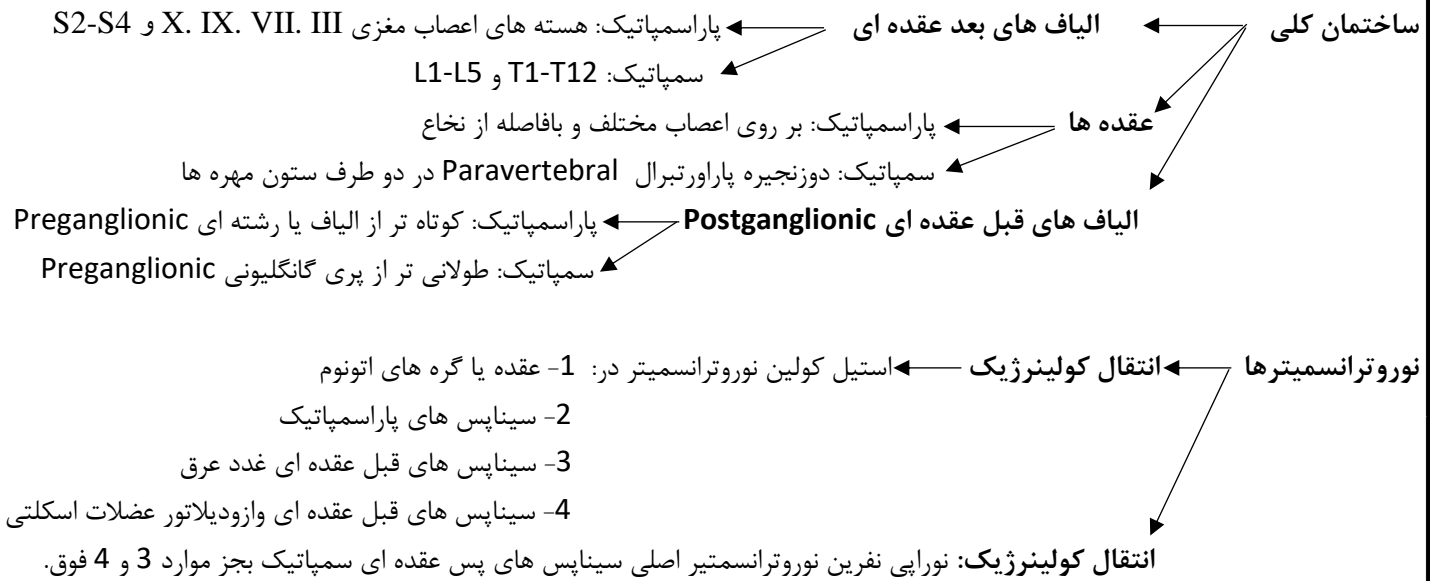
a- آدرینومیمیتیک Adrenomimetics

b- آدرینولایتیک یا لایز کننده آدرنالین Adrenolytics

مراحل انتقال یک سیاله عصبی

1. سنتیز نیوروترانسمیتر
 2. ذخیره شدن نیوروترانسمیتر
 3. آزاد شدن نیوروترانسمیتر
 4. عمل نیوروترانسمیتر در آخذه ها
 5. غیرفعال سازی نیوروترانسمیتر
1. در دندرایت یک عصب پاراسمپاتیک (cholinergic) کولین توسط انزایم CHT (choline transferase) ازخارج حجره به داخل حجره انتقال می یابد و با استیل کو انزایم A که در مایتوکاندريا تولید شده است، تحت اثر انزایم کولین استیل ترانسفریز به ایستیل کولین (ACh) تبدیل می شود.
 2. انزایم ACh vesicle associated transporter را به داخل وزیکول ها جابجا می کند. و الی زمان ضرورت در داخل آن باقی می ماند.
 3. زمانی که سگنال عصبی به دندرایت می رسد باعث داخل شدن Ca به داخل حجره می شود، این Ca باعث نزدیک و آزاد (ACh) شدن وزیکل ها به ناحیه ساینپس می شود.
 4. ACh آزاد شده روی گیرنده های مربوطه خود (cholinoceptors) نشسته و عمل می کند، و این عمل در هر ناحیه بدن متفاوت می باشد که در سلاید 26 گفته شده است.
 5. بعد از اتمام فعالیت. ACh توسط acetylcholinesterase به choline و acetate تجزیه شده و کولین دوباره جذب می شود.

مقدمات اتونوم



نکته ها

1. برای ساختن استیل کولین، اول باید کولین به داخل پایانه های عصبی منتقل شود. این انتقال توسط همی کولینیوم مهار یا نهی می شود.
2. پس از ساخت استیل کولین، استیل کولین باید در داخل وزیکول های در پایانه عصبی ذخیره می شود. این مرحله توسط وزامیکول نهی می شود.
3. توکسین بوتولینوم مانع رها شدن استیل کولین از پایانه های عصبی می شود.
4. پس از خارج شدن استیل کولین از پایانه عصبی (ورود به فضای سیناپسی) آنزیم استیل کولین استراز به عملکرد آن خاتمه می دهد.
5. ترتیب ساخته شدن نوراپی نفرین در پایانه عصبی به صورت تیروزین ← دوپا ← دوپامین ← نوراپی نفرین است.
6. در پایانه عصبی، نوراپی نفرین و دوپامین در وزیکول های ذخیره می شوند. رزرو این مواد را به داخل وزیکول ها مهار می کند.
7. پس از خروج از پایانه های عصبی و ورود به فضای سیناپسی، عملکرد کاتکولامین ها توسط 3 عامل زیر به پایان می رسد.

1- انتشار و برداشت مجدد

2- آنزیم MAO

3- آنزیم COMT

8. گیرنده های دوپامین را به دو دسته تقسیم می کنند.

1- D1: گیرنده های حجره های عمل کننده محیطی

2- D2: پایانه های عصبی پیش سیناپسی یا پری سیناپتیک ← هر دو نوع در CNS وجود دارد.

9. استیل کولین به سرعت توسط آنزیم کولین استراز هایدرولاز می شود و مدت عمل آن (5 الی 30) ثانیه است.

دوا های پاراسمپاتیک یا (کولینرژیک) یا (کولینومیمتیک) ParaSympathomemetic Drugs



استیل کولین **Acetyl choline**: تمام دواهای کولینرژیک یک قسم عمل می کند که تنها استیل کولین را مرور می کنیم
فارماکوکینتیک: استرهای کولین هیدروفیل هستند، جذب خوبی ندارد و به میزان اندکی در CNS توزیع می شود. و همه ی استرهای کولین در دستگاه هضمی هایدرولایز می شود و توسط کلیه ها دفع می شود
فارماکودینامیک

1. اثرات موسکارینی Muscarinic effects

- I. مکانیسم عمل: این دواها به طور مستقیم روی گیرنده ها نشست عمل می کند.
- II. اثرات به چشم: اگر آگونیست موسکارینی در کیسه ملتحمه ریخته شوند، سبب تقبض عضلات صاف اسفنکتر یا دریچه عنیبیه و در نتیجه سبب میوز می شود.
- III. اثرات روی سیستم قلبی وعایی CVS: سبب وازودایلشن یا توسع عروق، کاهش ریت قلبی، کاهش سرعت هدایت سیاله در AV-NODE، کاهش تعداد ضربان قلب در SA-Node، در داذین باعث کاهش قدرت انقباضی می شود.
- IV. ریه ها: تقبض عضلات صاف برانش ها، ترشح غدد مخاط شزن-قصبات تحریک می شود.
- V. سیستم هضمی: افزایش حرکات، شل شدن اسفنکتر ها، تحریک ترشح غدد
- VI. سیستم ادراری: تنبه عضله دترسور مثانه و عضلات تراپگون و اسفنکتر مثانه را شل می کند.
- VII. اثرات روی CNS:
- VIII. غده ها: افزایش ترشح غده و افزایش ترشح لعاب دهن

2. اثرات نیکوتینیک Nicotinic effects

- I. پیوستگاه عصبی عضلانی Neuromuscular junction: در اتصال عصبی-عضلانی سبب تقلص می شود
- II. Autonomic ganglions: اگر اسیتیل کولین روی گیرنده های نیکوتینیک در گانگلیون های خود کار بنشیند سبب تحریک عصب سمپاتیک، پارا سمپاتیک و گانگلیون های مرولای غده ادرنال می شود یعنی همه گانگلیون های عصب خود کار ار تحریک می کند. اما موارد استعمال در کلینیک ندارد. چون اسیتیل کولین اثر غیر انتخابی دارد یعنی روی تمام بدن اثر گزار است.

موارد استعمال Usages

کولین استراز Choline esters

Carbachol: کارباکول دراروی کولینرژیک می باشد و این دارو را معمولا در بیماری گلوکوم استعمال می کنند.
گلوکوم: در این بیماری مایعات که از چمبر خلفی چشم به قدامی و از قدامی به واسطه سوراخ بنام ترابیکول بیرون می رود که وظیفه تغذیوی دارد اگر این سوراخ بند شود و عمل نکند بیماری گلوکوم است. و سبب بالا رفتن فشار داخل چشم می شود. اما این دارو در گلوکوم زاویه بسته موثر نیست ولی در زاویه باز موثر است. طوریکه چکاندن چند قطره از کارباکول سبب dilation آیریس Ires می شود.

مضاد استطباب Contraindication

- زخم معده Peptic ulcer:
- استما Asthma:
- پارکینسون Parkinson:
- امراض قلبی Cardiac disease:
- هایپرتایرویدیزم hyperthyroidism:

Reversible anticholinesterase

- Physostigmine فیزواستگمین
- Neostigmine نئوستگمین
- Edrophonium ایدروفونیم
- Usage موارد استعمال

- As mitotic: یعنی در گلوکوم استفاده می شود (تنگ کننده مردمک چشم)
- Myasthenia: در بیماری میاستینی گراویس استفاده می شود. این بیماری است که در اثر تولید انتی بادی در مقابل گیرنده های مسکارینیک به وجود می آید و سبب شل شدن عضلات (رخاوت عضلانی) می شود. یعنی یک بیماری اوتوآمیون است.
- Intoxication due to anticholinergic drugs: در مسمومیت با دارو های ضد پاراسمپاتیک که سبب کاهش فعالیت پاراسمپاتیک می شود.
- Toxicity of curers: مواد اند که سبب کاهش فعالیت پاراسمپاتیک می شوند
- Snake biting: در مار گزیدگی ها مورد استعمال دارد. و مگر به کاهش اثرات نیوروتوکسیک زهر می شود طوری که: بالای گیرنده های عصبی مینشیند و اثر زهر را کاهش می دهد.
- Alzheimer آلزایمیر

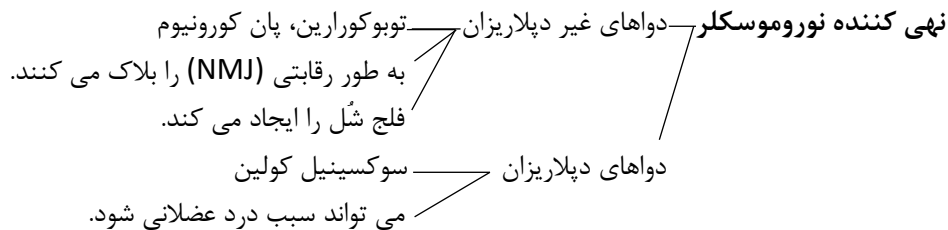
جدول ذیل نشان دهنده گیرنده های موسمارینیک و نیکوتینیک در جاهای مختلف بدن را نشان می دهد

M₁	Nerve endings	G-coupled	Increase IP₃
M₂	Heart, some nerve endings	G-coupled	Decrease cAMP, activates K⁺ channel
M₃	Effector cells, smooth muscle, glands, endothelium	G-coupled	Increase IP₃
N_n	ANS ganglia	Ion channel	Depolarizes, evokes action potential
N_m	Neuromuscular end plates	Ion channel	Depolarizes, evokes action potential

دوایهای آنتی کولینرژیک یا دوایهای ضد پاراسمپاتیک Anticholinergic Drugs



آنتاگونیست های نیکوتینی — نهی کننده گانگلیون — از تری متافان برای هیپر تنشن خبیث استفاده میشود. حال حاضر سبب عوارض به کار نمیرود.



نکته ها

1. در دوز های درمانی آنتاگونیست موسکارینی با تحریک هسته مرکزی واگ، ابتدا سبب کاهش تعداد ضربان قلب می شود و سپس در اثر بلاک محیطی واگ، تاکی کاردی روی کی دهد.
2. از جمله کنترا اندیکاسیون های نسبی دوایهای آنتی موسکارینی می توان به موارد زیر اشاره کرد.
 - 1) گلوکوما (به ویژه نوع زاویه بسته آن)
 - 2) مردان مبتلا به هیپرترفی پروستات.
3. در شیرخواران نیز به سبب خطر هیپرترومی باید از این دوا ها با احتیاط استفاده کرد.

Natural alkaloids

آتروپین Atropine: آتروپین از نباتات به دست می آید به شکل قطره و زرقی وجود دارد. زرقی آتروپین امروزه در تمام جراحی ها استفاده می شود. چون در اثنای جراحی امکان دارد که دواهای انستزی سبب Suppress قلبی-تنفسی و استرس شوند و از طرف دیگر پاراسمپاتیک نیز همین عمل را انجام می دهد. پس در جراحی امکان دارد دواهای انستیتک و عصب پاراسمپاتیک سبب اریست و یا Aspiration شود و از این سبب در جراحی برای مهار پاراسمپاتیک از آتروپین استفاده می کنیم. قسم که در صفحه هم گفته شد طول اثر آتروپین 3-6 روز

هایوسین Hyocin: هایوسین نیز از نباتات به دست می آید این دوا می تواند سبب کاهش تقلصات سیستم معده معایی و کاهش درد معده معایی میشود چون پاراسمپاتیک را مهار می کند.

Semi-synthetic alkaloids

هماتروپین Homatropine: این دوا نیمه مصنوعی است. که مکانیسم اثر مثل آتروپین اما طول اثر کمتر 12-24

Synthetic drugs

tropicamide, cyclopentolate: این دوا ها سنتتیک است که سبب توسع یا مدریاز می شود.

اثرات فارماکولوژیک Pharmacological action: در بالا اثرات آن به صورت جداگانه گفته شد. ص ۱۱

عوارض جانبی Side effects

1. خشکی دهن Dry mouth.
2. افزایش ضربان قلب tachycardia
3. افسردگی depression، بی قراری restlessness
4. توسع مردمگ Mydriasis

مضاد استطباب Contraindication

۱. گلوکوما Glaucoma، ۲. هایپرتروفی غده پروستات prostatic hypertrophy

استفاده Usage

Antispasmodic: ضد تقلصات یا انقباضات و تشنج در کسانی که اسهال باشد استفاده می شود بخاطر که ضد حرکات معده معایی است.

مدریاز Medriatic: برای معاینه و یا در عملیات های که بالای چشم صورت می گیرد بخاطر که اثر توسع دهنده دارد.

مسموم شدن با اورگانوفسفات ها Intoxication with organophosphates: کسانی که با اورگانوفسفات ها مسموم شده و یا همان حشره کش ها که اثر این ها را از بین می برد.

Traveler's disease (Motion sickness): برای از بین بردن استفراقات یا دلبدی در هنگام سفر از آتروپین استفاده می کنیم.

Premedication: برای آماده ساختن مریض برای تطبیق آسان انستزی و عملیات

N-cholinoceptor blocking drugs دواهای مهار کننده کولینوسپتور نیکوتینیک

N₁-R blocking drugs (ganglionic blocking drugs): این دوا ها گانگلیون ها را مهار می کنند.

دواها Drugs

مکامایلامین Meca mylamine

تیرامیتافان Trimethaphan

نحوه اثر Mode of action

بلاک کننده گانگلیون Blocking of Ganglions

استفاده کلینیکی Clinical use

Hypertensive: در فشار بلند خون استفاده می شود و سبب توسع رگ ها می شود.

N₂-R blocking drugs (skeletal muscular relaxants): این دواها نمی گزارد تا پیام به عضله برسد.

Classification:

Peripheral or neuromuscular blockers ❖

❖ دیپولارایز کننده نیوروماسکولار Depolarizing neuromuscular blockers

❖ سوکسینیل کولین succinylcholine

❖ نهی کننده دیپولاریز نیوروماسکولار Nondepolarizing neuromuscular blockers

❖ کیورر curare

❖ توبوکورارین Tubocurarine

❖ پان کورونیوم Pancuronium

❖ آلکرونیوم Alcuronium

❖ گالامین Gallamine

❖ **Central muscular relaxants:**

❖ باکلوفین Baclofen

❖ میفیزین Mephenesin

❖ دیازپام diazepam

❖ **Direct muscular relaxants:**

❖ دانترولین Dantrolene

❖ سم بوتولنیسم

اثر متقابل دوا Drug interaction

❖ Anticholinesterase like neostigmine: با دواهای کولین استراز نئوستگمین اگر همزمان استفاده شود یکدیگر را خنثی می کند.
❖ General anesthetic: اگر همراه با دواهای بیهوش کننده عمومی استفاده شود، و اثر یک دیگر را تقویت کرده سبب مسمومیت می شود.
❖ Antibiotics like aminoglycosides, Ca channel blockers

استفاده کلینیکی Clinical use

Bronchoscopy

Laryngoscopy

Esophagoscopy

rapid endotracheal intubation

پروسیجرهای اورتوپیدی Orthopedic procedure

Treatment of spasm: tetanus: تداوی تیتانوس چون در این مرض عضلات مریض بیش از حد سخت می شوند.

Electroconvulsive therapy: شاک دادن: مثلاً افراد که اریست قلبی می دهند برایشان شاک های برقی می دهیم تا قلب دوباره حرکت کند
وقتی شاک دادیم امکان دارد با در حرکت آمدن قلب مریض عضلاتش سخت شود پس برای جلوگیری از این از دوا های که گفته شد را استفاده کرد.

Nondepolarizing neuromuscular blockers

توبوکورارین Tubocurarine

❖ مکانیسم **Mechanism**: Binding and blocking N₂ receptor بالای آخذه های نیکوتینی نوع ۲ می نشیند و سبب فلج یا رخاوت عضلات می شود.

اثرات فارماکولوژی **Pharmacological action**:

1. **Skeletal muscle**: رخاوت عضله اسکلتی و به ترتیب سبب رخاوت عضله چشم، صورت، گردن، بازو ها، ساق، عضلات تنفسی و بالاخره سبب مرگ می شود.
2. **Autonomic ganglions**: سبب جلوگیری از ارسال پیام ها می گردد
3. **Histamine release**: سبب افزایش هستامین می شود و هستامین سبب توسعه اوعیه می شود و قابلیت نفوذی اوعیه را زیاد کرده و سبب افزایش افرازات و خارش می شود.

عوارض جانبی **Side effects**

- ✓ **Apnea**: کاهش حرکات عضلات تنفسی و سبب بندش نفس می شود یعنی فرد نفس گرفته نمی تواند.
- ✓ **Hypotension**: از سبب توسعه، و شل شدن عضلات عروق باعث کاهش فشار خون می شود.
- ✓ **Bronchiole spasm**: تقلصات مکرر و آنی برانشیول ها

Synthetic Nondepolarizing neuromuscular blockers

پان کورونیوم Pancuronium: این اثرات بسیار قوی داشته و سبب تکی کاردی و هایپرتنشن می شود.
آلکرونیوم Alcuronium: مثل دیگر دوا ها است.
گالامین Gallamine: باعث انحطاط سیستم عصبی نباتی می شود، و سبب کاهش فشار شریانی و چشم می شود.

Central muscular relaxants:

باکلوپن Baclofen:

میفنزین Mephenesin:

دیازپام diazepam: این دوا در کسانیکه اسپزم عضلانی دارد استفاده می شود.

دوا های سمپاتیک یا (آدرینرژیک) یا (سمپاتومیمتیک) Sympathomimetic Drugs



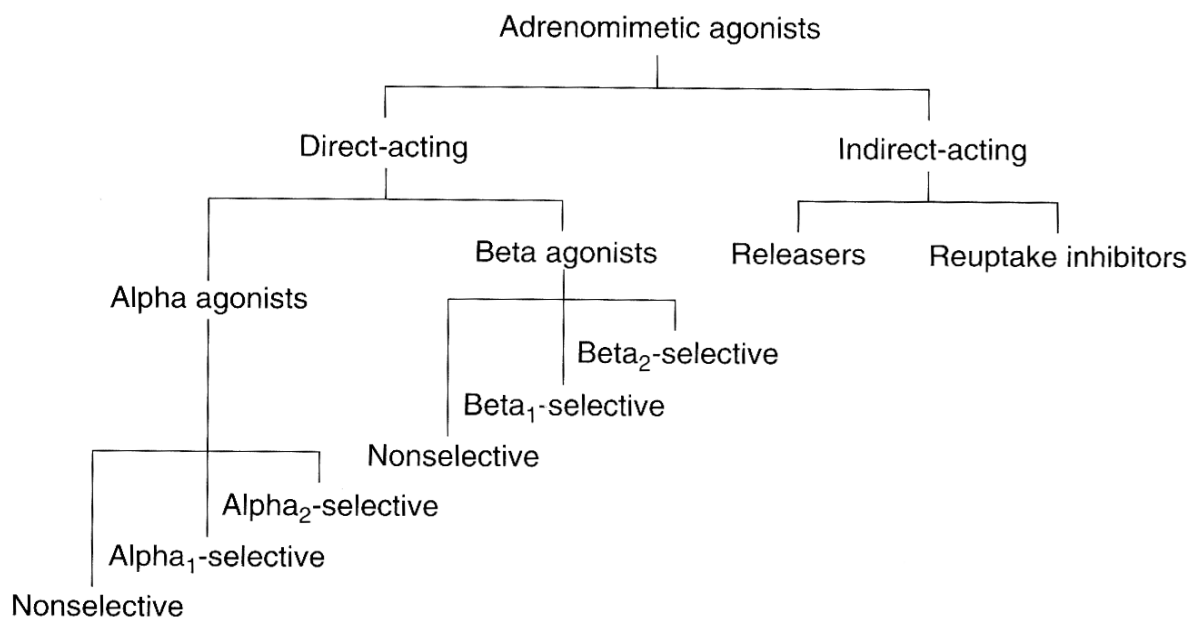


Figure 9-1. Subgroups of drugs discussed in this chapter.

- اثر مستقیم **Direct acting**: دواهای که اند مستقماً روی آخذه های α و β نشسته و فعالیت را به شدت افزایش می دهند.
 - اثر غیر مستقیم **Indirect acting**: دوا های اند که باعث آزاد شدن اپی نفرین و نور اپی نفرین می شوند یا هم **Reuptake inhibitors** تخریب دوباره یا بازجذب دوباره اپی نفرین و نور اپی نفرین را کاهش می دهند.
 - **انتخابی Selective**: دواهای که اند فقط روی همان آخذه یا رسپتور خود اثر دارند.
 - غیر انتخابی **non selective**: دوا های که اند روی تمام آخذه ها اثر می گزارند.
 - آگونیست های درون زاد آدرنرژیک:
 - اپی نفرین، نوراپی نفرین و دوپامین دارای ساختمان کاتکول آمین که به صورت طبیعی در بدن تولید می شود.
 - متابولیسم توسط آنزیم **COMT (catechol O methyl transferase)** و **MOA (mono amino oxidase)**
 - غیر فعال خوراکی (فمی) و عدم ورود به **CNS**: یعنی اگر از خوراکی بدهیم سریعاً توسط آنزیم های که در بالا گفته شد، در کبد تخریب می شوند و اثر گزار نخواهند بود.
 - ایزوپروتینول: کاتکول آمین مصنوعی: اما دوا ها یا کاتکول آمین های مصنوعی مقاوم به آنزیم که در بالا گفته شد می باشند و خوراکی هم اثر دارند
 - فنیل ایزوپروپیل آمین ها:
 - مقاوم به **MAO** و **COMT**
 - فعال خوراکی و نفوذ راحت به **CNS**
- ✓ اثرات دواهای سمپاتیک در صفحه ۱۵ گفته شده است. هر یک از

کاربردهای کلینیکی دواهای مقلد سمپاتیک (آگونیست)

کاربردهای قلبی و عروقی: در هنگام خونریزی، سقوط فشار، اسهالات، استفراغات، گرمزدگی و... حالات که سبب کاهش فشار خون می شود دوا های آگونیست مورد استعمال دارند. و معمولاً در عملیات خانه ها استفاده می شوند
درمان کاهش حاد فشار خون:

Norepinephrine (Noradrenaline)
 Phenylephrine
 Methoxamine

کاهش فشار خون ارتواستاتیک: فشار وضعیتی یعنی اگر استاده، یا نشسته، یا خوابیده. از داوای Midodrine استفاده می شود.
کاهش احتقان: از شکل داخل وریدی می توان برای حفظ کوتاه مدت در کاهش فشار خون استفاده کرد و (منطور از احتقان در این جا بندش بینی است) دوا های که در ذیل به شکل اسپری می باشند و با تحریک سمپاتیک بینی را باز می کنند. طوریکه این دوا ها روی گیرنده های الفا نشسته و سبب تقبض رگ های شبکه اوعیه می شود که مسول گرم ساختن هوا است. اما استفاده دوام دار این دوا ها سبب کشکی و آترفی می شود. مثل دواهای: فنیل افرین Phenylephrine، نافیزولون Naphazoline، Pseudophedrine.

ترکیب با دواهای بیحس کننده موضعی Epinephrine: (ترکیب دوا های بی حسی و اپی نفرین باعث افزایش دوام تاثیرات دوا ی بی حس کننده می شود چون اپی نفرین سبب تقبض رگ ها شده و خون رسانی کاهش یافته نمی گزارد دوا از ارگان توسط خون پاکسازی شود) این کار دو فایده دارد 1. دیر ماندن اثرات دوا بیحس کننده 2. کاهش اثرات سوی دوا چون از منتشر شدن جلوگیری میکند اما بدی که دارد این است که در نواحی که رگ های کوچک دارند می تواند باعث اتروفی یا نکروز شود چون در این رگ ها تقبض به معنی بند شدن است.

بندش خونریزی Epinephrine: معمولاً در حالات قطع عضو استفاده می شود

کاربردهای ریوی: (Broncho dilator): سبب توسع برانش ها می شود.

آستما ← آگونیستهای بتا دو ← شل کننده عضلات تنفسی

سالبوتامول (Albuterol (salbutamol)

تربوتالین Terbutaline

Meta proterenol

Salmeterol

کاربردهای چشم:

معاینه چشم: Phenylephrine ← میدریاز

احتقان چشم: Phenylephrine: یعنی در برابر جریان خون بندش است و سبب تجمع خون می شود.

گلوکوم ← آگونیستهای آلفا دو

کاهش ساخت مایع زلالیه ← بریمونیدین ← کاهش فشار کره چشم

دواهای آدرینرژیک Adrenergic drugs

I. Adrenoreceptor Agonists

- Non selective
- Selective

II. Adrenoreceptor Antagonists

- α - blockers
- β - blockers

- بر اساس مکانیسم عمل **According to mechanism of action**

1. Sympathomimetic with direct action با اثر مستقیم

- Norepinephrine , Epinephrine , Dopamine , Isoprenaline , دوپامین , اپی نفرین , نوراپی نفرین

2. Sympathomimetic with indirect action با اثر مستقیم غیر مستقیم

- Amphetamine , Teramine , آمفتامین , تیرامین

3. Sympathomimetic with Mixed action: با اثر مستقیم مخلوط

- Ephedrine اپی نفرین

Clinical classification(according to usage)

1. **Vassopressor** تنگ کننده اوعیه
• Norepinephrine نوراپی نفرین, Dopamine دوپامین, Metoxamine میتوکسامین, metaraminol میترامینول
2. **CNS stimulant** تحریک کننده سیستم عصبی مرکزی
• Amphetamine آمفتامین, ephedrine ایفیدرین
3. **Cardiac stimulants** تحریک کننده قلب
• Adrenaline آدرنالین, Dopamine دوپامین, dobutamine دوبوتامین, isoprenaline ایزوپرینالین, ephedrine ایفیدرین
4. **Broncheodilator** توسع دهنده برانش ها
• Adrenaline, isoprenaline, salbutamol سالبوتامول, terbutaline تربوتالین, salmetrol سالمیتروول, formotrol,
5. **Decongestants** دوا های که برای بندش بینی اند
• Ephedrine, pseudoephedrine, phenyl ephrine فینایل ایفرین, zelometazoline زیلومیتازولون
6. **Anorectics** کاهش دهنده اشتها
• Fenfluramine فینل فلورامین, dexfenfluramine دیکسفین فلورامین

آخذہ های آگونیست Adrenoceptor Agonists

I. Non selective drugs دواهای غیر انتخابی

از نظر ساختمان کیمیای According to chemical structure

These drugs include

1) Catecholamine Drugs دواهای کاتکول آمین

A. endogenous: داخلی توسط بدن

- Norepinephrine نوراپی نفرین
- Epinephrine اپی نفرین
- Dopamine دوپامین

b. Synthetic (exogenous) خارجی مصنوعی

- Isoprenaline ایزوپرینالین

2) Non-catecholamine Drugs دواهای غیر کاتکول آمین

- Amphetamine آمفتامین
- Ephedrine ایفیدرین
- Pseudo ephedrine زیدوایفیدرین
- Phenylpropranolamine فینایل پرو پرالامین

اپی نفرین یا آدرنالین Epinephrine

Introduction: اپی نفرین هم دوا است و هم هورمون که ۸۰٪ آن از قسمت میدولای غده آدرینال فوق کلیه افراز می شود. اپی نفرین EP به عنوان آگونیست های هر دو گیرنده محسوب می شود. یعنی بر روی همه گیرنده ها می نشیند انتخابی نیست. نیمه عمر $T_{1/2}$ (half life) = 2 – 5 min می باشد. این دوا مانند اپی نفرین خوراکی اثر ندارد پس باید زرقی، تحت زبانی، تحت الجلدی داده شود.

موارد استفاده کلینیکی (Therapeutic use) Epinephrine

استماً **In bronchial asthma:** In bronchial asthma: It is given SC to act on β_2 receptors to cause bronchodilation

های β_2 نشسته و باعث توسع برانش ها می شود.

Now it is not commonly used because of its side effects (tachycardia and arrhythmia): بخاطر عوارض جانبی تکی

کاردی یا افزایش ضربان قلب و اریتمی یا بی نظمی های قلبی به طور عادی استفاده نمی شود.

شاک های حساسیتی In anaphylactic shock: توسط حساسیت به وجود می آید مثل حساسیت در برابر آمپین سیلین، سفتریاکسون، و یا در برابر ادویه دیگر و یا هم گزش حشرات و حساسیت در برابر گیاه ... که سبب افزایش شدن هستامین می شود و هستامین تأثیرات توسعه عروق، هایپوتنشن، برادی کاردی و نفس تنگی می شود و با زرق آدرنالین یا EP سبب تقبض عروق، افزایش فشار خون می شود.

In cardiac arrest (for Bradycardia): اگر مریض اریست می کند در قدم نخست زمان که برادی کارد است اپی نفرین را تحت جلد زرق می نمایم. اگر قلب یک کمی هم حرکت دارد در رگ زرق می نمایم. ولی اگر قلب کاملاً ایستاده باشد در خود قلب اپی نفرین زرق می نمایم.

During surgery: اپی نفرین را همراه با انسیتیک ها یک جا میتوان استفاده کرد که EP باعث کاهش خونریزی و برای افزایش اثر مواد انسستی مثلا در دندان همراه با لیدوکاین می توان استفاده کرد بخاطر افزایش طور اثر در اثر تقبض اوغیه و کاهش نفوذ پذیری اوغیه طور اثر لیدوکاین افزایش می یابد.

نوراپی نفرین یا نوروآدرنالین و یا لوارترنول (Norepinephrine (Noradrenaline): نوراپی نفرین بیشتر به شکل نیوروترانسمتر است و از نهایت عصب افزایش می شود ولی اپی نفرین هورمون است و از غده فوق کلیه افزایش می شود. فورمول این ها متفاوت است و از نظر اثر نور اپی نفرین دیر اثر دارد و اپی نفرین کوتاه اثر می کند. به عنوان آگونیست های هر دو گیرنده هم α و هم β محسوب می شود. اما به آخذة های β_2 اثر ندارد که آخذة β_2 در عضلات صاف برانش وجود دارد و تأثیر بر برانش ها ندارد، که 20٪ آن از میدولا غده فوق کلیه افزایش می شود. 80٪ آن توسط انزایم MAO در نهایت عصبی پیش سیناپسی بازیافت می شود. و 15% by COMT in postsynaptic membrane و 5% این در جگر متابولیز می شود. و نیمه عمر آن $T_{1/2}$ of NE = 2 – 3 min می باشد اثر آن خیلی کوتاه است. و همچنان در شاک باعث افزایش BP می شود. نوراپی نفرین در کلینیک مانند اپی موارد استعمال ندارد اما در مورد چون cardiac arrest و shock می توان نوراپی نفرین را تجویز کرد. و همچنان می توان در Cardiac Arrest و Shock استفاده کرد.

دوپامین Dopamine: دوپامین سبب تحریک عصب سمپاتیک می شود، این ماده در مغز تولید می شود و در مغز قابل تبدیل به نور اپی نفرین است. و به DA نشان داده می شود. این دوا معمولاً در شاک های که منشأ قلبی دارد استفاده می شود. DA تمام گیرنده های عصب سمپاتیک را بر علاوه β_1 تحریک می کند. و در اثر استفاده طولانی باعث ایجاد تحمل (کاهش اثرات دوا) نمی شود. Half life دوپامین مشابه اپی نفرین 3-5 دقیقه می باشد. این ماده توسط انزیم mono amino oxidase به متابولیزم می رسد. دواهای دوپامین توانایی عبور از BBB (blood brain burrier) را ندارد ولی روی بقیه اورگان ها موثر می باشد. پس از این سبب نمی توان بیماری پارکینسون را تداوی کرد.

اگر دوپامین به دوز $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ - IV استفاده شود سبب توسعه رگ ها در گرده، مزانتر، قلب و مغز می شود و سبب نجات این بخش ها از اسکمی می شود. پس دوپامین می تواند این اعضا را از هایپوکسی شاک نجات دهد. اگر دوز دوپامین را به $5-15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ - IV برسانیم سبب افزایش فشار خون، دهانه قلبی و ضربان قلب می شود. اگر دوز را بیشتر از $5-15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ - IV نمایم سبب تحریک گیرنده های الفا یک شده و vasoconstriction را ایجاد می نماید. که در حالت شاک و اسکمی این کار خطرناک است پس دوز این دوا همیشه باید کمتر از $5-15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ - IV باشد.

Non-catecholamine drugs

➤ میتوکسامین Metoxamine

➤ فینایل ایفرین Phenylephrine

➤ میترامینول Metaraminol

عمل Action: این دوا ها سبب تقبض رگ ها شده و دهانه قلبی را افزایش می دهند.

موارد استعمال Usage: در شاک های که کاردیوژنیک و نیوروژنیک دارد مورد استعمال قرار می گیرد. و قبلاً گفتیم که از فینایل ایفرین می توان برای رفع بندش بینی استفاده کرد.

دوا های ضد احتقان بینی Nasal decongestant drugs

دوا های که ضد احتقان یا بندش بینی اند دو نوع اند Oral و Local

فمی: ephedrine, pseudoephedrine

موضعی (سپری): naphazoline, xelometazoline, phenylephrine

عوارض جنبی در اثر استفاده طولانی مدت Side effects

Nasal atrophy: آتروفی کانکا های بینی

Recongestion: دوباره بند شدن بینی ویا احتقان

Tolerance: یعنی اگر دوامدار استفاده شود اثراتش کم(تحمل) ایجاد می شود

موارد استعمال Usage:

- التهاب بینی Rhinitis
- التهاب بینی که از سبب حساسیت باشد Allergic rhinitis & vasomotor
- التهاب سینوس ها sinusitis

α -2 receptor agonists: کلونودین Clonidine، Methyldopa

این دو دوا اگونیست های سمپاتیک اند اما اثرات برعکس (paradox) سمپاتیک را دارند یعنی استفاده این دوا ها همراه با کاهش فشار خون است نه افزایش. این دوا ها در دوران حاملگی safe اند و سبب control فشار خون نزد خانم های حامله می شود. مکانیزم عمل دوا: این دوا ها در خون آمده و سبب افزایش پیام های سمپاتیک می شود و بعد به صورت negative feed back سبب کاهش پیام های سمپاتیک از مغز می شود و فشار خون پایین می آید.

β -2 receptor agonists: این دواها در استما استفاده می شوند. این دوا ها را می توان مانند فینایل افرین به حیث توسعه دهنده یا مدریاتیک در معاینه ها و عملیات های چشم استفاده کرد.

- سالبوتامول Salbutamol
- تربوتالین Terbutaline
- سالمیترو سالمیترو Salmeterol
- پیربوتیرول Perbuterol
- فینترول Fenoterol

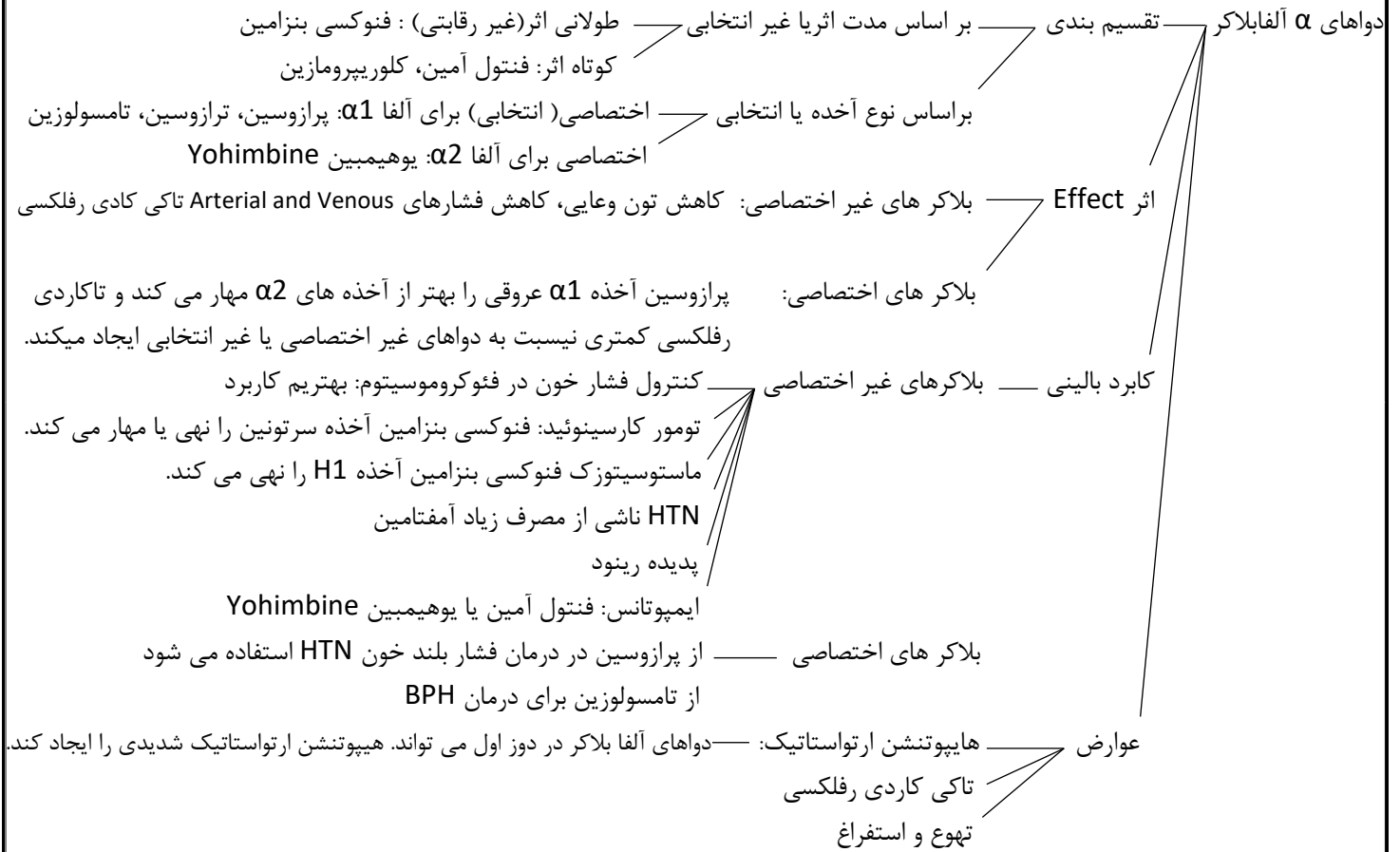
دوای انتخابی Selective drugs

Phenyl Ephrine

methoxamine, metaraminol, mephentermine

- It is relatively selective α_1 -agonist
- It is directly acting
- PK: not-catecholamine and thus not metabolized by COMT
- It has longer duration of action than other catecholamines
- **Clinical uses:** استعمال کلینیکی
 - As a mydriatic agent to examine the fundus of the eye
 - It acts on α_1 – receptors in the radial dilator pupillary muscle
 - As a decongestant
 - Used as nasal drops to cause VC in the nasal blood vessels & relief congestion
 - As a vasopressor agent in case of hypotension
 - α_1 stimulation causes VC leading to increase BP
 - In case of tachycardia
 - It cause VC & elevate BP. This stimulate the baroreceptors resulting in increased reflex vagal discharge which brings the heart into the normal sinus rhythm (not used any more)

دواهای ضد سمپاتیک یا (آنتی آدرینرژیک) Antiadrenergic Drugs



دواهای β بتا بلاکر

دوای ضد سمپاتیک یا آنتی آدرینرژیک Adrenoreceptor antagonists

• Classification:

- **α- blockers**
 - **Non selective**
 - **Non-competative blockers**
 - Phenoxy benzamine
 - **Competative blockers**
 - Argot alkaloids(argotamine)
 - clorpromazine
 - **Selective**
 - **α1- blockers**
 - Doxazosin
 - Terazosin
 - Prazosine
 - tamsulosin
 - **α2- blockers**
 - Yohimbine
- **β- blockers**
 - Non selective
 - Selective
 - Beta-blockers with alpha blockers

Pharmacological activity

Cardiovascul

- **ar system:**
 - **Non-selective blockade:**
 - Blockade of alpha-1:VD
 - Causes tachycardia, decreased bp
 - Blockade of alpha-2:Increase NE release and stimulation of beta-1 ,
 - Causes: tachycardia, increased cardiac output
 - **Selective blockade:**
 - Selective blockage of alpha-1:
 - Decreased BP, without tachycardia
 - Selective blockage of alpha-2:
 - Increased NE release, increased BP
- **EYE : myosis** تقبض

Usage استعمال موارد

Alpha-1 blockers:

- **Hypertension:** اوعیه هارا توسع داده و سبب کاهش فشار خون می شود.
- **Prostate:** دوای ضد سمپاتیک در هایپر تروفی پروستات داده می شود تا خروجی مثانه را باز سازد.
- **Peripheral vascular disease:** در بیماری های چون آتیرواسکلروز، آرترواسکلروز، ترومبوزها و... استفاده می شوند.

β- blocker Drugs: ◦

Non selective ◦

β1 و β2 را مهار می کند. ضربان قلب، و فشار خون را کاهش می دهد. و کاربرد آن در HTN، آنژین صدری، آریتمی، میگرن، گلوکوما(تیمولول موضعی) استفاده می شود.

- تیمولول Temolol:
- سوتالول Sotalol
- نادولول Nadolol
- پروپرانولول propranolol

- **Selective**
 - آسیبولول **Acebutolol**
 - آتنولول **Atenolol**
 - میتوپرولول **Metoprolol**
 - بتاکسولول

β1 را بیش از β2 مهار می کند. مثل بالا اما برای گلوکوما (بتاکسولول موضوعی)

- **Drugs that block β-receptor and α:**
 - کارویدلول **Carvedilol**
 - لابیتالول **labetalol**

β را بیش از α1 نهی می کند. در نارسایی یا عدم کفایت قلب استفاده می شود. نیمه عمر طولانی دارد.

Pharmacological action

- **Pharmacological effects:**
 - **Cardiovascular system:**
 - **Respiratory system:**
 - **Eye:**
 - **On metabolic activity:**
 - **Inhibits lypolysis & glycogenolysis**

برعکس سیستم عصبی سمپاتیک عمل می کند.

Pharmacokinetics:

- **Oral administration**
 - **Fast pass metabolism:** یعنی دوا قبل از ایجاد اثر خود به کبد رفته و سم زدایی (تصفیه) می شوند و بعد اقرات خود را ایجاد می کنند.

◦ **Half life:** نیم عمر این دواها 3-4 ساعت می باشد.

◦ **Excretion:** حذف این دواها از طریق گرده و جگر انجام می شود.

• عوارض جانبی **Side effects**

◦ **Brady cardya:** اثرات سوء این دواها سرچرخی، گنگسیت که از سبب برادی کارد بوجود می آید

◦ **Asthma:** چون دواهای ضد سمپاتیک باعث مهار پیام های سمپاتیک می شود پس می تواند bronchospasm را سبب شود و استما ایجاد کند.

◦ **CNS:** چون دواهای انتاگونیست سمپاتیک گلایکوجنولایز را مختل می کنند سبب احساس خستگی می شود.

◦ **Tiredness**

◦ **Metabolic:** گلایکوجنولایز را مختل می کنند سبب احساس خستگی می شود

• **Contraindication** مصاد استطباب

◦ **Asthma:** مثلا مریض هم فشار بلند خون دارد هم استما پس نباید انتاگونیست های سمپاتیک بدهیم.

◦ **COPD:** در بیماری مزمن انسدادی ریوی استفاده نشود.

◦ **Angina:** درد های قلبی

◦ **Brady cardya**

◦ **Heart block:** یعنی پیام از SA node به AV node و... به درستی نمی رسد.

• **Usage** (موارد استعمال β بلاکر ها

◦ **Hypertension:** در فشار بلند خون استفاده می گردد.

◦ **Angina:** مطلب از آنژین است که برادی کاردیا به ضررش باشد. یعنی آنژین که سبب آن تنگی عروق است. مثلا اگر تروپوز باشد و درد ایجاد کند و ما دواهای ضد سمپاتیک را قطع کنیم قلب برادی کاردیا شده و باعث نرسیدن خون خواهد شد. ولی تشخیص سخت دارد ومعمولا در آنژین نمی دهیم.

- **Arrhythmia**: در نزد مریضانی بی نظمی های قلبی داشته باشد استفاده می شود.
- **Myocardial infraction**: اگر به این بیماران بدهیم سبب برادی کاردیا شده و خون رسانی کاهش می یابد و سبب هیپوکسی < نکرورز > و بالاخره سبب MI می شود.
- **Thyrotoxicosis**: مریضان هایپر تارویدیسیم تکان قلب دارند و برای کنترل تکان قلب دواهای ضد سمپاتیک می دهیم.
- **Glaucoma**: مرض است که در ان فشار داخل چشم بالا می رود. در این بیماری دواهای انتاگونیست سمپاتیک را می دهیم و سبب مایوزس می شود.
- **Migren prevention**: دواهای ضد سمپاتیک خصوصا propranolol را اگر در نیم سری بدهیم سبب کاهش حملات سردردی نزد این مریضان می شود.

Alpha blockers

پرازوسین Prazosin: این دراو معمولا سبب vasodilation می شود ولی در کلینیک برای کنترل فشار خون اکثرا از این دوا استفاده نمی نمایم. چون با استفاده این دوا فشار خون به شدت کاهش یافته و سبب کاهش توانایی شخص شده و سرچرخی را نیز می تواند سبب شود. این دوا فقط در هایپرتروفی پروستات به شرط که فشار شخص بالا یا نارمل باشد استفاده می شود.

استعمال کلینیکی Clinical Use

این دوا در بیماری فیوکروموسایتوما (PHEOCHROMOCYTOMA) به مقدار 0.5-1mg/kg استفاده می شود. این بیماری از اثر سرطانی شدن غده فوق کلیه ها بوجود می آید. یا سرطانی شدن غده فوق کلیه فیوکروموسایتوما است. و سبب تولید بیش از حد اپی نفرین و نور اپی نفرین می شود.

Beta-blockers

اتصال به گیرنده های آدرنرژیک β و اثرات بلاک کاتکول آمین ها و سمپاتومتتری بر روی قلب و عضلات صاف مجاری هوایی و اوعیه های خونی مسدود کننده های بتا باید در طول دوره پریوپ periop ادامه داشته باشند تا از بیش فعالی SNS رفلکس نشوند. دواهای بیتا بلاکر سبب مهار اثرات سمپاتیک شده و برادی کاریا، برونکوسپازم، کاهش گلایکوجنولایز و... می شوند

✓ وابستگی انتخابی به گیرنده های بتا-آدرنرژیک

✓ مهار رقابتی

✓ اگر مقدار زیادی آگونیست داده شود ، محاصره بتا با جابجایی از گیرنده های اشغالی توسط آگونیست بتا قابل برگشت است.

✓ استفاده مزمن بلاک کننده بتا = افزایش تعداد گیرنده های بتا-آدرنرژیک (تنظیم مجدد)

:Propranolol (aka Inderal)

- دوا استاندارد که تمام بلاک کننده های بتا با آنها مقایسه می شوند
- غیر گیرنده ای برای گیرنده های β_1 و β_1 (تضاد برابر) ،
- آنتاگونیست خالص (فاقد فعالیت ذاتی سمپاتومیمیک)
- concentration غلظت برگزیده پلاسما هنگام استراحت = HR 55 تا 60bpm بدست آمد.

اثرات قلبی پروپانولول Cardiac Effects Propranolol

- کاهش HR ، کاهش تقلصیت میوکارد
- افزایش مقاومت عروق محیطی ، افزایش مقاومت عروق کرونر (β_2)
- اگرچه طولانی شدن خارج شدن سیستولیک و اتساع بطین های قلبی افزایش می یابد.
- نیازهای قلبی O_2 ، اثرات O_2 از کاهش HR و انقباض خون

Pharmacokinetics Propranolol

- جذب سریع از سیستم هضمی
- این دوا 95 فیصد در کبد متابولیسم می شود و تفاوت بزرگ در حذف دوا دیده شده است یعنی بعضی افراد سریع حذف می شود و در بعضی افراد دیر حذف می شود.
- دوز های زرقی چندین برابر نسبت دوز فمی کم است که در بالا ذکر گردیده است .

Metabolism Propanolol

- پاک سازی از پلاسما: کبدی
 - نیمه عمر: 2-3 ساعت
 - با کاهش جریان خون کبدی، اثر آن از بین می رود. ممکن است.
 - نارسایی کلیه باعث تغییر در نیمه عمر حذف نمی شود اما انباشت متابولیت ها اتفاق می افتد.
- Propanolol & Local Anesthetics:** استفاده پروپانولول همراه با انستزی موضعی سبب کاهش دفع انستیزی می شود چون output قلبی را کاهش می دهد. و در نتیجه می تواند سبب ایجاد مسمومیت شود.

Bupivacaine مثال از انستیتیک های موضعی می باشد که با استفاده پروپانولول 35 فیصد دفع این دوا را کاهش می دهد.

Metoprolol (Lopressor) β_1 selective: دواي است که روی قلب اثر گذار است ولی این دوا را نمی توانیم به مریضان استما و شکر استفاده کرد. این دوا را اگر به مریضان استما بدهیم از سبب برونکواسپازم حالت مریض را خراب می کند.

به علت این که مریضان شکر به صورت درست غذا نمی گیرند هایپوگلیسمیک اند. و همچنان این مریضان دوا های هایپوگلیسمیک اجتناس را مصرف می کنند تا شکر خون شان کم شود. اگر به این بیماران متوپرولول توصیه شود سبب مهار گلابکوجنولاز می شود و هایپوگلیسمیک کما را سبب می شود. در copd می توان مصرف کرد چون بی تا 2 بلاک نمی کند.

Pharmacokinetics Metoprolol

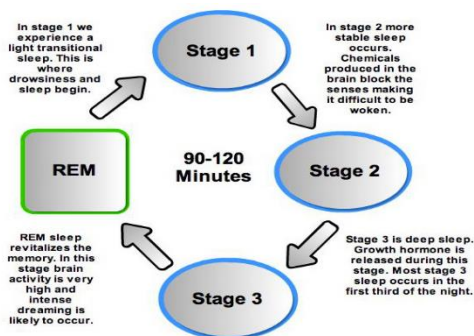
- فقط متابولیسم گذرگاه کبدی بالای دارد. 40٪ به گردش سیستمیک می رسد.
- اتصال به پروتئین کم (10٪ محدود)
- حذف نیمه عمر 3-4 ساعت

آتنولول (تنورمین) Atenolol (Tenormin)

- انتخابی ترین مسدود کننده β_1
- در مقادیر بسیار کمی وارد CNS می شود اما خستگی / افسردگی هنوز هم رخ می دهد.
- می توان با احتیاط در انحصاری که HTN آن با سایر ضد HTN کنترل نشده باشد استفاده کرد (باعث کم کاری هیپوگلیسمی ناشی از انسولین که با مسدود کننده های غیر منتخب بتا دیده می شود را تقویت نمی کند)

آرامبخش ها و خواب آور ها Sedatives & Hypnotics

کلمه **sedative** از آرامش گرفته شده است و **sedation** یعنی آرام بودن، و دواي آرامبخش باید باعث کاهش اضطراب و ایجاد آرام بخش گردد. کلمه **hypnotic** به معنی خواب می باشد، یک دواي خواب آور باید باعث خواب آلودگی شده و موجب شروع و تداوم خواب گردد. عوامل که باعث ناراحتی انسان می شوند و سبب ایجاد اضطراب نزد شخص می شوند و یا افراد که بی خواب اند بی خوابی سبب ایجاد مشکلات در زندگی فرد می شود را می توان توسط دواهای **sedative** و **hypnotic** از بین برد.



CHEMICAL CLASSIFICATION

- Benzodiazepines
- Barbiturates and other older drugs
- Several drugs with novel chemical structures
- Other classes of drugs
- antipsychotics, antidepressants, antihistaminics

این سه خانواده (barbiturates, benzodiazepines و دواهای که مشابه این ها اند) خانواده دواهای **sedative** و **hypnotic** اند.

و دواهای که شامل این خانواده ها نمی باشند اما اثرات خواب آور و آرام بخش دارند، و این دواها اثرات منفی روی خواب ندارند یعنی سبب سر گیچی و گنگسیت نمی شوند. و این گروه دواها جدیداً ساخته شده اند.

خواب 4 مرحله دارد REM) rapid eye movement (REM) و stage 1,2 and 3 و 90-120 دقیقه دوان دارد

- 1) REM (حرکت سریع چشم): مرحله شروع خواب می باشد و در این مرحله مردمک چشم سریعاً حرکت می کند و حافظه در این مرحله تجدید می شود یعنی دوباره به یاد می آید. در این مرحله امکانات بیدار شدن زیاد است و خواب عمیق نیست. در سنج یک خواب نسبتاً عمیق می باشد در این مرحله فرد احساس گیجی دارد و اگر بیدار شود ناراحت می باشد چون در این مرحله مواد کافی برای مهار پیام های صوتی و... افزاز نگردیده است. و خواب سبک است.
- 2) مرحله عمیق خواب است و مواد کافی افزاز شده است تا پیام های تحریکی را مهار سازد. در مرحله دوم خواب که فرد می بیند به یاد میماند.
- 3) خواب عمیق تر می شود و مرحله افزاز هورمون های نمو است.
- 4) خواب باعث می شود که هورمون ها و مواد دیگر در بدن تولید شده تا فرد بعد از خواب سر حال و بشاش باشد.

بنزودیازپین ها Benzodiazepines

Classification: according to action duration: تقسیم بندی دوا های بنزودیازپین به اساس نیم عمر که دارند

دوای که نیم عمر کم دارند دواهای خوبی برای درد و جراحی ها اند.

Short-acting ($t_{1/2} < 6$ hours) □

- **تریازولم Triazolam**
- **میدازولام Midazolam**

intermediate -acting ($t_{1/2} 6 \sim 24$ hours) □: دواهای این گروه دواهای اند که عوارض جانبی کم دارند و معمولاً به افراد که کم

خواب اند استفاده می شوند.

- **اکسازپام Oxazepam**
- **نیترازپام Nitrazepam**
- **تمازپام Temazepam**
- **لورازپام Lorazepam**
- **آپرازولام alprazolam**

long-acting ($t_{1/2} > 24$ hours) □: این گروه نیم عمر طولانی تر دارند و به بیماران تجویز می گردد که دائماً به آرامش نیاز دارند مانند

بیماران که مرگی، تیتانوس و یا به شدت ناراحتی دارند.

- **دیازپام Diazepam**
- **فلورازپام flurazepam**
- **کلردیازپوکساید Chlordiazepoxide**
- **کلرازپات Chlorazepate**
- **کلوبازیم clobazem**

بنزودیازپین ها Benzodiazepines

ADME: (absorption, distribution, metabolism and secretion): این دواها معمولاً خوراکی می باشند اما به شکل زرقی نیز

موجود اند و به راحتی می توانند از BBB (سد خونی-دماغی) و پلاستتا عبور کنند، پس روی مغز و جنین اثر گذار اند.

این دواها در جگر میتابولیسیم می شوند و به قطعات کوچک فعال تبدیل شده و بلاخره از طریق گرده ها (ادرار) دفع می شوند.

Disassociation of effect and half-life time: دواهای بنزودیازپین توسط انزایم های کبدی به متابولیت های تبدیل می شون که منجر

به تولید اوکسازپام می شوند. طوری که در تصویر دیده می شود دواهای بنزودیازپین به نحوه تبدیل به **desmethyl diazepam** شده و بعد به

oxaxepam تبدیل می شوند بعد اوکسازپام اثرات خود را وارد کرده و بلاخره کاندوگیت شده و از بدن دفع می شوند.

مکانیسم عمل بنزودیازپین ها Mechanisms of actions Benzodiazepines

دواها دیازپین در سیستم لمبیک، و نغز میانی و ریتیکولار فورمیشن اثر گذار اند و سبب از بین رفتن اضطراب می شوند و باعث ایجاد خواب می شوند. در قسمت های فوق الذکر گیرنده های به نام گابا کلوراید وجود دارند و حساس به نیوروترانسmitter به نام (gamma amino butric acid) GABA اند. این نیوروترانسmitter از نیورون های پری گانگلیونیک در ساینپس آزاد شده و روی گیرنده های گابا نشسته و سبب باز شدن آن می شود. با باز شدن این گیرنده کلوراید وارد حجره می شود. به هر اندازه که آيون کلور بیشتر به حجره وارد شود حجره منفی تر شده و حساسیت پذیری حجره در مقابل تنبهاات کاهش می یابد. یعنی صدا شنیده نمی شود نور دیده نمی شود و... همچنان نبود امکانات و مشکلات زندگی فرد را عزیت نمی کند. این عمل را می توان با دواها شدت بخشید یعنی مصرف دواهای فوق الذکر می توندند با باز کردن چنل های کلور سبب ورود بیش از حد کلور شده و خواب عمیق ایجاد کرد. اما دواهای بنزودیازپین روی محل نشستن گابا (سب یونت بیتا) نمی نشینند، بلکه این دواها روی سب یونت الفا نشسته و سبب ورود کلور زیاد تر از حالت نارمل می شود.

موارد استعمال کلینیکی و اثرات آن Pharmacological effects and clinical uses

موارد استعمال و اثرات بنزودیازپین: کاهش یا از بین بردن استرس و استراب اثرات خواب آوار و آرامبخش: این دواها روی اثرات انستیتیک ندارند و نمی توانند اثر گذار روی انزایم ها باشند، روی REM اثر ندارد اما می تواند انسومیا (بی خوابی) را درمان نمایند. همچنان این دواها اثرات انتی ایلپتیک و کانولژن (تشنج) مثلا برق گرفتگی و... نیز دارند. در حالات شدید تب یا febrile convulsion که در نزد اطفال رخ می دهد این دواها اثرات خوبی دارند. دواهای بنزودیازپین می توانند عضلات را نرم نمایند، طوریکه در بعضی مریضان یا هم در هنگام عملیات عضلات بعضی مریضان اسپازم می نماید این دواها می توانند این عمل را مهار نمایند. یاد فراموشی (Amnesia) دو نوع است ریتروگراد (گذشته از یاد برود) انتروگراد (یاد فراموشی است که بعد از گرفتن دواها ایجاد می شود و مریض بعد از آن را فراموش می کند یا مریض نمی تواند بعد از دوا گرفتن چیزی را به یاد بسپارد) پس دواهای بنزو.. می توانند یاد فراموشی انتروگراد ایجاد نمایند. اثرات دیگر این دواها روی سیستم عصبی است که می تواند باعث ایجاد اپنیا نزد مریض شوند، پس در زمان عملیات وقتی به مریضان از دوا های بنزو... استفاده می شوند باید مواظب تنفس بیمار باشیم، بعض حتی امکان دارد سیستم عصبی را ضعیف سازد.

اثرات سوی (عوارض جانبی) بنزودیازپین ها Adverse effects

Central depression: در مجموع این دواها سیستم عصبی مرکزی را تضعیف میکند و سبب سرگیچی، گنگسی، بیحالی و بی میلی در انجام کارهای روزانه و برهم خوردن فعالیت های روزانه می شود بعضا مریض احساس معلق بودن در هوا را می داشته باشد. دوا فلوزمولین انتاونیست بنزو... است و برعکس اثرات که در فوق ذکر گردیده اند را دارند. **Tolerance:** این دواها امکان دارد که تحمل ایجاد کنند یعنی بعد مصرف طولانی اثرات قبلی را نخواهد داشت. **Dependence:** اثر سوی دیگر که این دواها دارند ایجاد بستگی نزد مریض است یعنی مریض به این دوا اعتیاد پیدا میکند. و زمان که این دواها را نگیرند امکان دارد نزد این افراد ناراحتی، استفراغ، تشنج و علائم دیگر دیده شوند. و این حالت به نام withdrawal syndrome می نامند. پس این دواها را باید به مدت کم و دوز کم مصرف کرد.

Tolerance; Psychologic & Physiologic Dependence

Tolerance: یکی از دلایل ایجاد تحمل دواهای بنزودیازپین افزایش سطح متابولیسم دوا نزد افراد که به مدت های طولانی استفاده کرده اند است. علت دیگر پاسخ ندادن گیرنده های در مقابل بنزودیازپین است، یعنی افراد که به شکل طولانی مدت از این دوا ها استفاده کرده اند تحریک پذیری گیرنده ها در مقابل دوا کاهش می یابد. **Dependence:** چون این دواها به مریض احساس آرامش می دهند و بعد از استفاده این دواها درد مریض ناراحتی های مریض و... مریض از بین می روند مریض احساس خوشی می کند. و خواب مریض بهتر می شود، مریضان ترجیح می دهند تا این دواها را به شکل مداوم مصرف کنند. پس این عمل دلیل برای ایجاد وابستگی بوده می تواند.

موارد مضاد استبداب Contraindication

- Myasthenia gravis : میاستینی گراویس یک مرض اتوایون است در پتالوژی مطالعه گردید.
- Infants < 6 months
- Pregnant and lactation mothers
- Elderly with heart/lung/liver/kidney dysfunction
- Workers requiring mental alertness and fine motor coordination افراد که وظیفه آن ها به توجه بالای فکری نیاز دارند

Therapeutic applications موارد استعمال

Anxiety disorders: اضطلالات اضطراب

Insomnia: بی خوابی

Ant convulsion and ant epilepsy: در اپیلیپسی یا صرع که فعالیت سیستم عصبی را نهی می کند، رخ می دهد.

Muscle disorders: اضطلالات عضلی

Premedication: در پرمیدیکیشن برای انستزی و عملیات

Alcohol withdrawal: صرف نظر و یا ترک الکل

BENZODIAZEPINE ANTAGONISTS: (FLUMAZENIL)

آنتاگونیست های بنزودیازپین مانند فلومازین اثرات ضد بالای دواهای خانواده های جدید که شامل دواهای زیر است.

آنتاگونیست های اینها فلومازین FLUMAZENIL است.

- Zolpidem زولپیدیم
- Zaleplon زالیپلون
- eszopiclone ایزوپکلون

باربیتورات ها Barbiturates

Classification: by onset and duration of action

- **long-acting** اثر طولانی مدت
 - **Mephobarbital** میفوباربیتال , **Phenobarbital** فینوباربیتال
- **intermediate-acting** اثر متوسط
 - **Amobarbital** اموباربیتال , **Pentobarbital** پنتوباربیتال
- **Short-acting** اثر کوتاه مدت
 - **Secobarbital** سکوباربیتال
- **Ultra- short-acting** اثر فوق العاده کوتاه مدت
 - **Thiopental** تیوپنتال

مکانیسم عمل باربیتورات ها Mechanism of actions Barbiturates

مکانیسم عمل دواهای باربیتورات ها مانند بنزودیازپین بوده و به همان گونه بالای گیرنده های گابا اثر گذار می باشد. جذب این دوا نیز مانند بنزودیازپین می باشد. اثرات باربیتورات ها نیز مشابه بنزودیازپین ها اثرات مهارى روی سیستم عصبی می باشد. قسمی که قبلا ذکر گردید اثرات باربیتورات های و بنزودیازپین ها مشابه می باشد اما یگانه تفاوت که وجود دارد این است که باربیتورات ها اثرات قویتر نسبت به بنزودیازپین ها دارند. و زودتر اثر می کنند.

ADME

- **Oral absorption** جذب توسط خوردن دوا
- **Distribution to the body** توزیع به تمام بدن
- **hepatic enzyme inducer** تحریک انزایم های جگر
- **alkalizing urine (sodium bicarbonate): excretion** توسط سدیم بای کربنات از بدن زود تر دفع می شود.

Pharmacological effects Barbiturates

- **CNS effects:** As the dose increases, Barbiturates have :
 - **Sadation and hypnosis:** اثر خواب و آرامبخش دارد.
 - **Anaesthesia and pre-anaesthesia medication.** در انستزی و پرمیدیکیشن
 - **Anticonvulsion and antiepilepsy** ضد تشنج و ضد صرع

- **Respiratory effects: inhibitory** سبب مهار سیستم تنفسی می شود یعنی تنفس آهسته می شود.
- **CVS effects: hypotension, bradycardia** سبب هایپوتنشن و برادی کاردی یا کاهش ضربان قلب می شود.
- **Skeletal muscle: inhibitory** اثرات مهاری روی عضلات دارد، یعنی سبب رخاوت عضلی می شود.

Adverse effects Barbiturates عوارض جانبی باربیتورات ها

Central depression: after (hangover) effect

Tolerance and dependence: long-term uses, در اثر استفاده طولانی تحمل را بدن ایجاد می کند.

Porphyria (enhances porphyrin synthesis): anemia این دوا نیز مشابه به بنزودیازپین ها می باشد یگانه تفاوت این است که در

بیماری پورفیریا نباید مصرف شود این بیماری در اثر لایز RBC ها بوجود می آید چون سبب افزایش پورفرین در بدن می شود.

Acquired hypersensitivity این دوا امکان دارد سبب ایجاد حساسیت شود.

Poisoning و یا سبب ایجاد سمیت در بدن شود.

Acute poisoning treatment

در صورت که این دواها سبب ایجاد مسمومیت نزد مریض شود ابتدا با استفاده از آن جی تیوب gastric lavage انجام می دهیم، بعد تداوی های

کمکی مانند اوکسیجن، دواهای محرک سیستم عصبی و... انجام می دهیم.

چون باربیتورات های اسیدی اند ادرار فرد را قلوی می سازیم تا سرعت دفع بالا رود.

و همودیالیز انجام می دهیم. این کارها را بخاطر انجام می دهیم چون این دوا انتاگونیست ندارد.

استفاده کلینیکی clinical uses

Sedative-hypnotic effects - REM decrease: تأثیر آرام بخش و خاب آور دارد.

Antiepileptic and anticonvulsant effects: در صرع و تشنج استفاده می شود.

Preanesthetic medication and anesthetic: در پیرمیدیکشن و برای اجرای انستزی و عملیات

Jaundice: در زردی استفاده می شود.

Newer sedative-hypnotic drugs

- Zopiclone
- Zolpedim
- zalpelon

این دواها از جمله دواهای خواب آور و آرامبخش می باشند، و یک خانواده جدید این نوع دواها می باشد و اثرات این دواها مشابه به دو خانواده که قبلاً ذکر گردیده اند نمی باشند. این ها نسبت به آنها کمی ضعیف تر عمل می کنند اما side effect های این خانواده نسبت به دو خانواده دیگر کمتر است.

Clinical uses of sedative-hypnotics موارد استعمال دواهای خواب آور و آرام بخش

✓ **For relief of anxiety**: از بین بردن اضطراب، تشویش و استرس

✓ **For insomnia**: برای بی خوابی

✓ **For sedation and amnesia before and during medical and surgical procedures**: برای آرام کردن افراد و ایجاد

یاد فراموشی انتروگرد نزد مریضان که جراحی می شوند

✓ **For treatment of epilepsy and seizure states**: این دواها در تداوی مرگی یا اپلیسی نیز مورد استعمال قرار می گیرند

✓ **As a component of balanced anesthesia (intravenous administration)**: برای ایجاد انستیزی عمیق تر همراه با

دواهای انستیزی استفاده می شود.

✓ **For control of ethanol or other sedative-hypnotic withdrawal states**: برای از ترک اعتیاد، مثلاً یک شخص به یک

دوا اعتیاد دارد یا به مواد مخدر اعتیاد دارد با این دوا از بین می رود.

✓ **For muscle relaxation in specific neuromuscular disorders**: این دواها را می توان برای شل یا ریلکس کردن عضلات

در نر افراد که مشکلات عضلات اسکلتی دارند مانند تیتانوس.

✓ **As diagnostic aids or for treatment in psychiatry**: برای تشخیص بیماران روانی

دوای‌های التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

NSAID دوای‌های ضد التهابی غیر استروئیدی می باشند. دوای‌های ضد التهاب غیراستروئید دارای خاصیت زیر اند.

Analgesic: درد را از بین می برند.

Antipyretic: تب را از بین می برند.

Anti-inflammatory: التهاب را از بین می برند.

انزایم سایکلو‌اکسی‌ژنیز فاسفولیپید را به پروستاگلاندین تبدیل کرده و پروستاگلاندین به نحوه در ایجاد التهاب رول دارد. دروای‌های NSAID به دوای‌های گفته می شوند که اثرات ذیل را ایجاد کند.

Antigout effects & Anti-rheumatic: ضد درد، ضد التهاب، ضد تب، ضد روماتیسم، ضد نقرص و ضد یا نهی کننده پلت لیت ها

Platelet inhibition: پس دوای‌های NSAID تمام این اثرات را دارد اما خاصیت ضد صفحات دومیوه و تحثری را انحصار اسپرین می باشد.

مکانیسم عمل Mechanism of Action

در غشای حجروری بدن انسان ماده به نام فاسفولیپید وجود دارد، و زمان که در اثر عوامل محیطی این فاسفولیپید آزاد شود انزایم فاسفولیپاز آنرا به ارشیدونیک اسید تبدیل می کند.

بعد انزایم های سایکلو اکسی‌ژنیز و لیپو‌اکسی‌ژنیز ارشیدونیک اسید را به پروستاگلاندین و لکوترین تبدیل می کند، و این مواد در پروسه های مختلف التهاب نقش دارند. لکوترین از جمله مدیاتورهای التهابی می باشد و همچنان می تواند عروق را توسع دهد. و کموتاکسی حجرات نیز رول دارد. پروستاگلاندین مرکز تب را در مغز تحریک می کند و سبب **vasodilation, vasocontraction** و تنبه درد شده می تواند. این ماده شامل ترومبوکزان، پروستاگلاندین E2، F2، الفا و... می شود. این دوای‌ها انزایم COX را مهار می کنند و از تولید پروستاگلاندین جلوگیری می کند. کورتیکواستروئید دوای‌های اند که سبب مهار انزایم فاسفولیپاز می شود و اثرات خوبی ضد التهابی دارد اما سیستم امینی را سپرس می کند. دوای‌های که انزام COX را مهار می سازند دوای‌های NSAID و ASA (اسپرین) می باشند. این دوای‌ها از تبدیلی ارشیدو- نیک اسید به پروستاگلاندین جلوگیری می کند.

عامل التهاب Inflammation

عکس العمل های التهابی حاد ممکن است توسط یکی از فکتور های ذیل ایجاد گردد.

1. عوال انتانی: باکتریا ها، ویروسها، فنگس ها، پرازیت ها و توکسین شان
2. عوال فزیک: حرارت، سردی، تشعشع و ترضیضات میخانیکی
3. عوامل کیمیاوی: مسمومیت با مواد عضوی و غیر عضوی
4. عوامل معافیتی، عکس العمل های که توسط کامپلکس معافیتی و حجرات وساطت می شوند.
5. نکرور نسجی: از هر سببی که باشد به شمل اسکیمیا (مثلاً در یک احتشای عضله قلب)
6. اجسام اجنبی: (بخیه ها، ذرات اجسام اجنبی و غیره)

Characterized by

سرخی (Redness/Rubor): سرخی در اثر جریان خون زیاد در ساحه به وجود می آید مواد کیمیاوی که باعث توسع اوغیه می شود ودر نتیجه باعث افزایش جریان خون زیاد می شود این مواد مثل هستامین سرتونین پروستاگلاندین ✓ هرگاه یک برابر اوغیه بزرگ شود چهار چند جریان خون زیاد می شود.

اذیما (Swelling/tumor): عبارت از افزایش نفوذپذیری یا **Permeability** اوغیه زیاد می باشد که در نتیجه فاصله گرفتن حجرات اوغیه ونازک شدن آن مایع از اوغیه فرار کرده و در همان ساحه ی التهاب تجمع می کند.

درد (Pain/Dolar): علت به وجود آمدن درد در التهاب نهایت عصب تحریش شده و سبب درد می شود.

گرمی (Warmth (Color): به وجود آمدن گرمی در ساحه التهاب افزایش جریان خون است.

Loss of function: همان ساحه التهاب کرده است کاهش وظیفه دیده می شود.

Two main forms of Cyclooxygenases (COX)

Cyclooxygenase-1 (COX-1)

1COX پروستاگلندین های را اقرار می کند که در انجام فعالیت های هموستاتیک رول دارند، در تولید موکوس معده رول دارد، در انجام وظایف گرده، صفحات دمویه رول دارد.

Cyclooxygenase-2 (COX-2)

انزایم COX2 در تولید مواد رول دارد که سبب ایجاد التهاب، تب و درد می شود، و همچنان سایتوکین ها را برای انجام این کارها تولید می کنند.

Non-Selective agents

First

آسپرین The Salicylates: Aspirin

آسپرین یکس از دواهای NSAID می باشد این دوا سبب مهار انزایم های COX1 و COX2 می شود. این دوا دهنی گرفته می شود و در جگر متالولیسیم می شود و 85 فیصد آن توسط ادرار قلعوی و 5 فیصد توسط ادرار اسیدی از بدن دفع می شود. پس در اثر مسمومیت با ایجاد ادرار قلعوی می توان این دوا را هر چی عاجل از بدن دفع کرد. امروزه بیشتر این دوا در نر میضان منهیت ضد تحثر (anti-platelet) استفاده می شود. چون پروستاگلندین که در ایجاد لخته رول دارد توسط این دوا تولید آن مهار می کند. **Dry dosage form**: آسپرین به شکل کپسول، تابلیت، پودر وجود دارد و در محیط آبی مقاوم نمی باشد. این دوا به شکل نمک های کلسیم و المونیمی در بوتل های مخصوص نگهداری می شوند.

اثرات آسپرین روی بدن Pharmacologic effects

- این دوا سبب مهار تولید پروستاگلندین E2 می شود، پروستاگلندین E2 وقتی تولید می شود به هایپوتلاموس رفته و در محل کنترل حرارت بدن اثرات تحریکی (حرارت را بالا می برد) همچنان این دوا از تولید پروستاگلندین PGS جلوگیری می کند تا این پروستاگلندین سبب تحریک گیرنده های درد نشود این دوا در بالای دردهای خفیف و متوسط اثر دارد. پس این دوا از رسیدن پیام های درد به مغز می شوند.
- I. **اثر ضد تب Antipyretic action**: آسپرین روی تب های لرزه دار یعنی تب های بسیار بالا اثر گذار است.
- II. **اثر ضد التهاب Anti-inflammatory effects**: این دوا در التهابات عضلات اسکلتی مانند rheumatoid arthritis و osteoarthritis اثر دارد.
- III. **اثر بالای ریه Respiratory effects**: در صورت که آسپرین بیش از حد استفاده شود سبب تحریک **medullary stimulation** شده و سبب **hyperventilation** و **respiratory alkalosis** می شود چون کاربن دای اکساید بیش از حد دفع می شود. در صورت که بسیار طولانی استفاده شود سبب سپرس مدولا شده و اثرات فوق را در بر خواهد داشت.
- IV. یعنی این دوا در صورت که آن بیش از حد گرفته شود یا به شکل بسیار طولانی مصرف گردد سبب **suppress** مرکز تنفس می شود. و سبب **respiratory acidosis** اسیدوز تنفسی می شود.
- V. **اثرات قلبی وعایی Cardiovascular effects**: در این سیستم آسپرین سبب کاهش قابلیت تحثری می شود چون این دوا سبب نهی پلت لیت ها می شود. یعنی آسپرین خاصیت (Antiplatelet) دارد. در مصرف طولانی مدت از طریق مهار پیام عصبی به عروق سبب **Vasodilation** می شود. و بلاخره سبب ایجاد اذیما در شش ها خواهد شد.
- VI. **اثرات سیستم معده معایی Gastrointestinal effects**: آسپرین می تواند سبب مهار انزایم COX1 شده و از تولید پروستاگلندین که در معده رول محافظوی دارد جلوگیری نماید. در صورت مصرف طولانی سبب ایجاد درد، سوزش، استفراغ، دل بدی و... می شود. حتی امکان دارد که این دوا سبب ایجاد زخم معده و خون ریزی و **iron deficiency anemia** می شود.
- VII. **اثرات بالای جگر Hepatic effects**: در صورت استفاده طولانی آسپرین می تواند باعث تخریب کبد شده و حتی می تواند سیروز ایجاد کند. زمانی که کبد بیش از حد تخریب شود از سبب تولید بیش از حد آمونیا می شود و این آمونیا می تواند انسفالوپاتی ایجاد کند که این حالت را به نام سندروم ری (reye's syndrome) یاد می کند.

VIII. اثرات بالای خون **Hematologic effects**: اسپرین از تولید ترومبوکسان A2 جلوگیری نموده و سبب مهار تولید ترومبوز می شود و همچنان از تقبض اوغیه جلوگیری می کند.

In doses greater than 6g/d, aspirin may reduce plasma prothrombin levels

IX. اثرات بالای گرده **Renal effects**: اثرات که اسپرین روی کلیه ها و سیستم بولی دارد عبارت از تجمع آب و نمک می شود که باعث مسمومیت با آب می تواند شود. همچنان از سبب اثر روی این سیستم میتواند جریان خون را کاهش دهد.

X. اثرات متابولیک **Metabolic effects**: این دوا اثرات را که روی متابولیسم دراد این است که اگر به مقدار زیاد گرفته شود، سبب hyperglycemia and glycosuria می تواند شود.

XI. **Endocrine effects**: اگر بیش از حد مصرف گردد سبب افزایش هورمون های استرویدی از قسمت کورتک غده فوق کلیه ها می شود.

عوارض جانبی **Side effects**:

• GI effects: قبلاً هم گفته شد که سبب خونریزی های در سیستم معده معایی می شود.

• Allergy: سبب حساسیت ها می شود.

• Hemolysis: به اساس حساسیت می تواند سبب همولایز شود)

• Salicylism: مسمومیت با اسپرین

• Liver & kidney

• During pregnancy: در حاملگی ممنوع است چون امکان دارد باعث سقط جنین شود

• **Contraindication**: در موارد زیر نباید استفاده شود.

• Peptic ulcer (زخم معده)

• Allergy

• Liver disease

• Pregnancy

مسمومیت اسپرین **Aspirin Toxicity**

مسمومیت با این دوا به نام **salicylism** یاد می شود و علائم آن عبارت است از دست دادن hearing loss, vertigo. در اطفال سبب **hyperventilation and acidosis** می شود.

تداوی مسمومیت با آسپرین **Treatment of Aspirin Toxicity includes**

1. correction of acid—base disturbances

2. replacement of electrolytes and fluids

3. cooling

4. alkalinization of urine with bicarbonate to reduce salicylate reabsorption

5. forced diuresis, hemodialysis

6. gastric lavage or emesis

موارد استعمال **Therapeutic uses**

تسکین تب **relief of fever**: آسپرین در شرایط محدودی برای تسکین علامتی درد استفاده می شود، به دلیل افزایش شیوع سندرم **Reye's syndrome** در کودکانی که قبلاً آسپرین برای تسکین تب های ویروسی به آنها داده می شد، اکنون توصیه می شود که در صورت نیاز به کودک پرستامول **paracetamol** بجای آن زرق شود.

ضد درد **as analgesics**: ضد درد برای خاصی از انواع headache, arthritis, dysmenorrhea

ضد التهابی **anti-inflammatory**

تب روماتسمی **acute rheumatic fever**: این دوا به عنوان دواي استندرد اول در درمان آرتریت روماتوئید **rheumatoid arthritis** باقی مانده است و می تواند علائم بیماری تب روماتسمی را تسکین دهد.

سکته دماغی و سکته قلبی **stroke, or myocardial infarction**: برخی داکتران بع دلیل فعالیت ضد تحثری دوز های کوچک آسپرین را برای پیشگیری از ترومبوآمبولی سکته دماغی و قلبی توصیه میکنند.

Osteoarthritis

اثر متقابل دوا آسپرین **Drug interactions**: دوا آسپرین نباید به بیماران داده شود که نقرص دارند، چون اثرات منفی روی دواهای که در نقرص استفاده می شوند دارد. اگر آسپرین با هپارین یا دواهای ضد لخته همزمان استفاده شود سبب ایجاد خونریزی خواهد شد.

دوا **Propionic acid derivatives**: دواهای **Ibuprofen, Fenoprofen, ketoprofen, naproxen** اثرات ضد بالای دواهای ضد نقرص ندارند. اما این دواها اثرات منفی روی کلیه ها دارند. استفاده طولانی مدت ایبوپروفین می تواند سبب ایجاد فرط فشار در خانم ها شود.

• موارد استعمال **Usage**

- ضد درد Analgesic
- ضد تب Antipyretic
- ضد نقرص Antigout
- Dose:400-800mg

دوا **Indomethacin**: اندومتاسین از جمله دواهای ضد درد و التهاب است. این دوا را می توانیم در تداوی نقرص حاد و PDA استفاده کرد. چون این دوا سبب نهمی پروستاگلندین که یک وازو دایلیتور است و سبب تقبض رگ می شود.

Pharmacologic effects Indomethacin: این دوا انزایم COX و فاسقولاپیپزهای A و C را مهار می کند. و 10-40 برابر اثرات ضد التهابی بیشتر نسبت به آسپرین دارد. این دوا سبب کاهش در تولید یا تکثر حجرات T و B می شود، و دوز آن Dose:25-50mg

Adverse effect: عوارض جانبی انومتاسین بجز عوارض مشترک که با دواهای خانواده خود دارد سبب سردردی، سرگیچی، کمخونی (همولایز)، فرط حساسیت و استما می تواند شود. مریضان که با آسپرین حساست دارند امکان دراد که با اندومتاسین نیز حساسیت نمایند.

دوا **Piroxicam**: پروکسی کم تاثیرات همانند دواهای خانواده خود دارد اما تفاوت که دارد این است این دوا نیم عمر طولانی دارد که الی 45 ساعت می تواند باشد.

Usage: پس این دوا را می توان به مریضان تجویز کرد که دردهای طولانی دارند، مانند **Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis** درد دندان و دردهای شدید عضلی **Acute muscle pain, toothache**. دوز این دوا **Dose: 20mg daily** روزانه استفاده شود.

دواهای **Meclofenamate, mefenamic acid**: این دوا نیز اثرات ضد درد، تب و التهاب دارند، و نیمه عمر **t1/2 of 2 hours**

• Usage: این دو دوا را می توان در دردهای قاعدگی و دندان استفاده کرد.

- Dysmenorrhea
- Toothache
- Dose:250-500mg

دوا **Nabumetone**: این دواها اثرات ضد صفحات دمویه و خونریزی معدوی نظر به دواهای دیگر NSAID کمتر دارند.

این دواها سبب مهار COX دو بیشتر از COX یک می شود. این دیگر دواهای شامل **diclofenac** و **flurbiprofen** هستند.

دوا **Paracetamol**

Pharmacologic effects: اثرات ضد درد و تب دارد اما اثرات ضد التهابی ضعیف را دارد. و **inhibitor of PG synthesis in the brain**

analgesic and antipyretic effects

is only a weak inhibitor of COX. این دراو بصورت ضعیف انزایم COX را مهار می کند.

no effects on platelets, or the excretion of uric acid: اثرات ضد پلتلتی ندارد.

اثرات **فارماکوکنتیک Pharmacokinetics**: این دوا بصورت عاجل از طریق سیستم هضمی جذب می شود و بعد از 30-60 دقیقه به مقدار حد اعظم خود در خون می رسد. این دراو اگر به دوزهای بالا مصرف شود میتابولایت های آن در کبد جایجا شده و سبب نکرور حجرات کبد می تواند شود.

موارد استعمال **Therapeutic uses**

این دوا را می توانیم در تب و دردهای استفاده کرد. اما در مریضان که هموفلیا و زخم معده دارند ممنوع می باشد.

عوارض جانبی **Adverse effects** یکی از عوارض آن نکرور کبد است، ایجاد دانه ها در جلد و تب، تشوشات خون، نکرور تیوبول های کلیه و عدم کفایه کلیه، کما هایپوگلاسمیک در صورت که بیش از حد استفاده شود، اگر این دوا به یکبارگی 3-2 گرام مصرف شود سبب نکرور قوی کبد، تیوبول های کلیه و مرگ شود.

antidot - N-acetylcysteine: آنتی دود پرستامول در زمان مسمویت (ان اسیتایل سیستئین N-acetylcysteine) می باشد.

دوای انتخابی انزایم COX-2 Selective agents

- Celecoxib [Celebrex]
- Rofecoxib [Vioxx]
- Valdecoxib [Bextra]

این سه دوا مهار گر COX-2 می باشند اما امروزه Valdecoxib و Rofecoxib به اساس عوارض جانبی که دارند استفاده نمی شوند.

این دوای ضد درد، تب و التهاب هستند اما از این که انزایم COX-1 را مهار نمی سازد سبب ایجاد خونریزی در معده، زخم معده، مشکلات کلیوی و... نمی شود. ولی این دوای سبب ایجاد سکته مغزی می شوند.

Celecoxib نیز سبب سکته می شود اما نظر به دو دوا دیگر امکانات آن کمتر است و در زمان تجویز H₂ به مریض باید بدانیم که مریض قبلاً انجین صدری، سکته مغزی، دیابت، فشار بالای خون سپری نکرده باشد.

دوای Celecoxib

در بیماران شکر و فشار بالا به خاطر اینکه این بیماران به سکته مغزی و ترومبوز مساعد اند داده نمی شود.

این دوا را برای تداوی امراض ذیل استفاده می شود

- rheumatoid arthritis و osteoarthritis
- درد دندان، استخوان، درد سر و... داده می شود.
- Ankylosing spondylitis یعنی التهاب و درد مهره های ستون فقرات

Pharmacotherapy of Gout: نقرص عبارت از التهاب دردناک مفاصل بدن مخصوصاً مفصل انگشت بزرگ پا می باشد این مرض سبب پدیدگی و

کج شدن این مفصل می شود. علت ایجاد این مرض دفع نشدن یوریک اسید توسط کلیه و تجمع آن در مفاصل می باشد.

بعد از تجمع یوریک اسید در مفاصل این ماده سبب ایجاد التهاب در مفاصل می شود که همراه با تهاجم حشرات التهابی و سیستم امینی می باشد و سبب درد می شود. و کمرستال های این ماده را در مفاصل به نام کمرستال های یورات یاد می کنند. این مرض می تواند در همه سنین دیده شود، و یک مرض فامیلی است.

Development of gout: ایجاد نقرص در اثر تخریب DNA پیورین در بدن تولد می شود این ماده با هایپوزانتین تبدیل شده و هایپوزانتین

توسط انزایم زانتین اوکسیدیز به زانتین تبدیل می شود، بلاخره زانتین توسط انزایم زانتین اوکسیدیز به یوریک اسید تبدیل می شود و باید از طریق گرده ها دفع گردند. اما در نقرص این عمل مختل می شود کمرستال های یوریک اسید در مفاصل تجمع می کنند و بعد این کمرستال ها توسط فاگوسایت (نیوتروفیل) ها بلع شده و این حشرات لایوزوم (لوکوترین) بیش از حد افزاز می کنند و سبب ایجاد التهاب می شود.

پس برای تداوی این مرض می توانیم از تولید یوریک اسید جلوگیری نمایم، زمینه دفع یوریک اسید را مساعد بسازیم و یا از دوای ضد التهابی استفاده کرده و التهاب و درد را کاهش دهیم.

Drugs used for treatment of Gout: دوای تداوی نقرص

Allopurinol: این دوا سبب مهار انزایم زانتین اوکسیدیز می شود و از تولید یوریک اسید جلوگیری میکند.

Colchicine و indomethacin: این دوا از افزاز لوکوترین جلوگیری می کند و از خانواده NSAID اند.

نکته: این دو دوا دوای مخصوص نقرص اند.

دوای یوریکوزیوریک uricosuric: شامل این دو دوا ذیل می باشد و در حالات مزمن استفاده می شوند. این دوای سبب دفع یوریک اسید می

شود probenecid و sulfinpyrazone

دوای کولشیسین Colchicine

در 80 فیصد مریضان که از دوا Colchicine استفاده می کنند امکان دارد اسهال دلبدی استفراغات درد بطن و... از جمله عوارض این دوا می باشد.

همچنان این دوا سبب سخت شدن جلد شود و دوزهای بلند آن سبب تشوشات خون (کمخونی، افزایش نیوتروفیل و...) می تواند شود.

• NSAIDs: acute gout نقرص حاد داهای زیر استفاده می شود.

- اندومتاسین indomethacin
- ناپروکسین naproxen
- سولینداک sulindac

Antirheumatic Drugs

rheumatoid arthritis: این بیماری اتوآمیون و دوام دار می باشد و سبب ایجاد درد می شود، و در صورت که دوام دار شود نشانه های خاصی دارد مانند: خمیدگی انگشت کلان دست به طرف بیرون که به نام boutonniere deformity of thumb یاد می شود، انگشتان دیگر دست کج می شوند و به نام swan neck fingers یاد می شود. مشخصه دیگر عبارت از کج شدن تمام دست به طرف استخوان النا می باشد. در مفاصل بزرگ این مرض سبب ایجاد دانه های گندم یا سنگ می شود و این دانه ها درد ایجاد می کند و این حالت به نام pannus formation یاد می کند. این مرض تداوی ندارد. و فقط اعرض (درد و التهاب) آن را با دوا های NSAID کنترل می نمایم.

Drugs used for rheumatoid arthritis: دواهای NSAID را به این مریضان به خاطر کنترل درد و التهاب می دهیم.

کورتیکواستروئیدها به اساس مهار انزایم فاسفولایپیز سبب جلوگیری از تولید ارشیدونیک اسید تولید شود و همچنان این دوا سطح آنتی-جن آنتی-بادی را پوش می کند و از یکجا شدن آن ها جلوگیری می کند.

نمک های پلاستی می توانند آنتی-بادی های را نوبه خود ساخته و از حمله آنتی-بادی ها بالای مفاصل جلوگیری نمایند.

و همچنان دوا های سپرس کننده سیستم ایمنی مانند methotraxte و cyclophosphamide را نیز می توان به بیماران روماتوئید ارتراپتس تجویز کرد، تا سیستم ایمنی بیش از حد فعال نشود.

اما دوا میتوترگزیت دوا ضد فولیک اسید نیز است که در صورت استفاده طولانی مدت سبب folic acid deficiency anemia می شود، و برای جلوگیری از این عمل باید فولیک اسید نیز به بیمار داده شود.

پنی سیلامین Penicillamine :

- Penicillamine is a chelating drug (will chelate gold) that is a metabolite of penicillin.
- Penicillamine has immunosuppressant activity, but its mechanism of action is unknown.
- This agent has long latency. The incidence of severe adverse effects is high; these effects are similar to those of the gold compounds

دوای متوترکسات Methotrexate: متوترکسات یک آنتی متابولیت غیربیولوژیک صناعی بوده، و امروزه به عنوان اولین csDMARD انتخابی در درمان آرتریت استفاده میشود.

مکانیسم عمل: متوترکسات تأثیر مهارتی مستقیم بر تکثیر دارد و آپوپتوز حجروی معافی را تنبه، و علاوه موجب مهار سیتوکین های التهابی مرتبط به سینوویت روماتیسمی اشد.

فارماکوکینتیک: این به صورت خوراکی و هم تزریقی می تواند تجویز شود، از طریق خوراکی 70% فیصد آن جذب می شود. نیمه عمر 6-9H دارد. این دوا به عمده از طریق کلیه دفع می شود، و 30% آن از طریق صفرا نیز دفع می گردد.

عوارض جانبی: تهوع، زخم-های مخاطی و لکونی، کم خونی، استوماتیت، می باشد.

دوای اتاکوئید Autocoid drugs

Autocoid از دو کلمه auto (خود بخودی) و Coid (ماده طبی یا شفا) گرفته شده است و به معنای شفاء خودبخودی می باشد. و به مواد گفته می شود که در برابر مشکلات به صورت خودبخودی افزاز می شود. مثلا در صورت که یک جای از بدن خار برود یا که در این چنین حالات مواد را بدن تولید می کند که خودبخودی سبب شفا یا احیا آن ناحیه می شود. مانند هستامین، پروستاگلندین و سروتونین

اتاکوئید و آنتاگونیست های اتاکوئید Autacoids and autacoid antagonists

هستامین، پروستاگلندین و سروتونین مواد اتوکوئید بوده و در تنبهات مختلف در بدن افزاز می شوند. این مواد را به نام هورمون های موضعی نیز یاد می شوند چون در یک ناحیه افزاز و در همان ناحیه اثر می کنند. در بین این مواد مهمترین شان هستامین می باشد این ماده از امینواسید هستادین توسط انزایم دی کاربوکسیلیز تولید شده و در mast cells و basophil cells ذخیره می شود، و بیشتر در ریه ها جلد و GIT (gastrointestinal tract) و جاهای از بدن که با خارج از بدن ارتباط دارد.

سنتیز، ذخیره، و افزاز Synthesis, storage & release

Synthesis: از مواد به بنام amino acid histidine ساخته می شود.

It is present in ↑concentration in mast cells & basophils.

Release: این مواد از سبب تحریکات چون درد، سوختگی، تحریک واسطه های التهاب، حساسیت، سردی، توکسین های، باکتریا گزیدن زنبور، توما و... می تواند افزاز شوند.

در الرژی ها می توانند سبب تولید هستامین شوند.

این ماده در کنترل تولید اسید معده (افزایش اسید معده) و نیوروترانسمتر ها نقش دارد.

آخذه های هستامین: در قسمت هی مختلف بدن آخذه دارد. که تا هنوز چهار نوع آخذه های هستامین شناخته شده H1-H4 نامیده ات.

A. Histamine (H1)-receptors

H1-receptors are found in the brain, heart, bronchi, gastrointestinal tract, vascular smooth muscles, and leukocytes.

- Activation of H1-receptors in the brain increases **wakefulness**.
- Activation of H1-receptors in vessels causes **vasodilation** and an **increase in permeability**.
- Activation of H1-receptors typically **stimulates nonvascular smooth muscle**.

B. Histamine (H2)-receptors

1. H2-receptors are membrane bound; they are found in the **brain, heart, vascular smooth muscles, leukocytes, and parietal cells**.
2. Activation of H2-receptors:
 - increases gastric acid production افزایش محصولات اسید معده
 - causes vasodilation سبب توسع عروق می شود
 - generally relaxes smooth muscles ریلکس کننده تمام عضلات صاف

Effects of histamine اثرات هستامین بالای عضویت مختلف

3. ↑production of nasal & mucus secretion (H₁) افزایش افرازات موکوز (H₁)
4. 2. Bronchial smooth muscle (H₁) → bronchoconstriction. تقبض عضلات صاف برانش ها
5. 3. Sensory nerve endings (H₁) → cause itching & pain. سبب خارش و درد می شود.
6. 4. Stomach (H₂) → ↑gastric acid secretion. افزایش محصولات اسید معده
7. 5. Heart (H₁& H₂) → ↑rate & force of contraction. افزایش قدرت تقلصیت قلب
8. 6. Arterioles (H₁& H₂) → vasodilatation. در شریان ها سبب توسع می شود.
9. 7. Capillaries (H₁) → vasodilatation & ↑ permeability result in redness, wheal formation & flare "triple response".

دوای ضد هستامین Antihistaminics

Classification:

- **First-generation agents** 1.
- **Second-generation agents** 2.

First-generation agents

Alkylamines

- Alkylamines include 1.
- **Chlorpheniramine** 2.
- **Brompheniramine** 3.

These agents produce slight sedation. •

آنتی هستامین ها



دواهای ضد هستامین Antihistaminics

Classification:

- **First-generation agents** .1
- **Second-generation agents** .2

First-generation agents

Alkylamines

- Alkylamines include .1
- Chlorpheniramine** .2
- Brompheniramine** .3

- These agents produce slight sedation.

Ethanolamines: Include

- diphenhydramine •
- doxylamine •
- clemastine •
- dimenhydrinate

.Second-generation agents

1. Piperidines

- Loratadine [Claritin]
- Desloratadine [Clarinx]
- Poor CNS penetration: **reduced sedation**
- Little or **no anticholinergic activity**

Histamine (H2)-receptor antagonists

- **Cimetidine** [Tagamet]
- **Ranitidine** [Zantac]
- **Famotidine** [Pepcid AC]
- **Nizatidine** [Axid]

ضد درد های اُپِیوئیدی Opioid Analgesics

تعریف ————— اُپِیوئیدها شامل اُپِیاد های طبیعی، نیمه سنتتیک مشتق از اُپیوم، ترکیبات سنتتیک مشابه به پپتید ها اندروژنی با گیرنده های اُپِیوئیدی واکنش نشان می دهد.

تقسیم بندی \rightarrow بر اساس کاربرد بالینی: ضد درد، ضد استفراغ، ضد اسهال
بر اساس قدرت از بین بردن درد: قوی، متوسط، ضعیف

فارماکوکینتیک \rightarrow جذب خوبی دارند. مورفین در صورت مصرف خوراکی، متابولیسم First Pass را دارند. اُپِیوئیدها، از پلاستنا عبور می کنند، و می توانند سبب اعتیاد جنین شوند. توسط کبد متابولیزه شده، از کلیه ها دفع می شود.

عملکرد ————— اثر بر روی گیرنده μ (MU) ————— دپرسیون تنفسی
اثر بر روی گیرنده کاپا K ————— اثرات خواب آور

برای درمان ناشی از اثر مصرف بیش از حد یا مسمومیت اُپِیوئیدها از **نالوکزان** که یک آنتاگونیست خالص اُپِیوئیدها است، استفاده می شود.

اثرات جانبی حاد \rightarrow ۱. ضد درد ۲. خواب آلودگی ۳. دپرسیون تنفسی ۴. اثر ضد سرفه ۵. یبوست ۶. تهوع و استفراغ ۷. مایوز (تقبض) اما میریدین مایوز ایجاد نمی کند. ۸. اثری روی عضلات صاف: تقبض عضلات صاف صفراوی، افزایش تون عضلات حالب و اسفنکتر مثانه

مزمّن ۱. تولرانس: به بجز یبوست و مایوز، بر علیه بیشتر اثرات حاد تولیرانس ایجاد می شود.
۲. اعتیاد به اُپِیوئیدها را به وجود می آورد.

کاربرد بالینی \rightarrow ضد درد
سرکوپ کردن سرفه: مثل کودیین و دکسترومتورفان
درمان اسهال دیفنوکسیلات و لوپرامید
درمان اذیما حاد ریوی
بیهوشی
درمان اعتیاد به اُپِیوئیدها : متادون

عوارض جانبی: \rightarrow کوما
دپرسیون تنفسی
هایپوتنشن

آگونیست های اُپِیوئیدها

دوای مورفین، متادون، فنتانیل:

مکانیسم اثر: آگونیست های قوی گیرنده μ

اثرات فارماکولوژیک: تسکین درد، رفع اضطراب، آرامبخشی، گُند کردن حرکات تنفسی

کاربرد کلینیکی: استفاده در درد های شدید، درمان کمکی در انستزی (فنتانیل، مورفین) اذیمای ریوی فقط (مورفین) درمان نگهدارنده در برنامه های توان بخشی فقط (متادون).

فارماکوکینتیک و سمیت: مدت اثر 1-4 ساعت به جز متادون که 4-6 ساعت است. سمیت: سرکوپ تنفس، یبوست شدید، احتمال اعتیاد، تشنج

دوای هیدرومورفین، اکسی مورفین: مکانیسم و اثرات شبه به مورفین اما با قدرت بیشتر

میریدین: آگونیست های قوی با اثرات کولینرژیک

سوفنتانیل، آلفنتانیل، رمی فنتانیل: مکانیسم و اثرات شبه به فنتانیل اما با مدت اثر کوتاه

کودیین: مثل مورفین و در درد خفیف و متوسط، سرفه (کودیین)

آگونیست های - آنتاگونیست اُپیوئیدی مختلط

دوای بوپرنورفین

مکانیسم اثر: آگونیست نیسی میو μ و آنتاگونیست کاپا K

اثرات فارماکولوژیک: مشابه به آگونیست های قوی اما می تواند اثر آنها را خنثی کند. هم چنین تمایل به الگول را کاهش می دهد.

کاربرد کلینیکی: درد های متوسط، و کمک به ترک اعتیاد

فارماکوکینتیک و سمیت: طولی الاثر 4-8. سمیت: ممکن سندروم ترک را ایجاد کند

دوای نالبوفین و پنتازوسین: آگونیست های کاپا، و آنتاگونیست μ

دیگر اثر مشابه به بوپرنورفین اما تنها در درد های متوسط کاربرد دارد.

ضد درد های اُپیوئیدی Opioid Analgesics

ضد درد های اُپیوئیدی Opioid Analgesics: دوا های که در ترکیب خود تریاک دارند و سبب کاهش درد می شود و یا مانع افراز که باعث درد می شود. که از شیر تریاک گرفته و همراهی دوا ها به اساس فصدی ترکیب می نماید.

درد چه است **What is Pain**: یک عکس العمل فزیولوژیک مغلق و پیچیده به صدمه یا آسیب انساج توسع احشاء و مرض میباشد.

یا به عباره دیگر درد عبارت از عکس العمل به مقابل صدمات میخانیکی حرارتی و کیمیای انساج بدن میباشد.

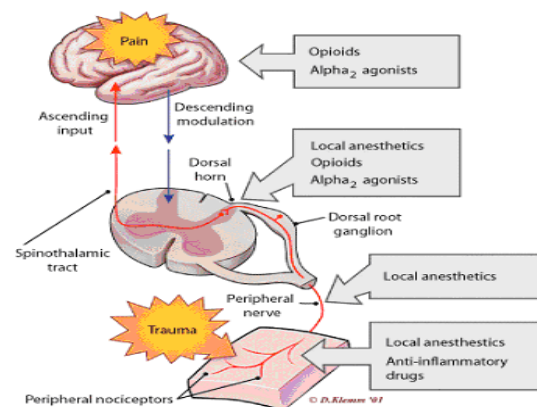
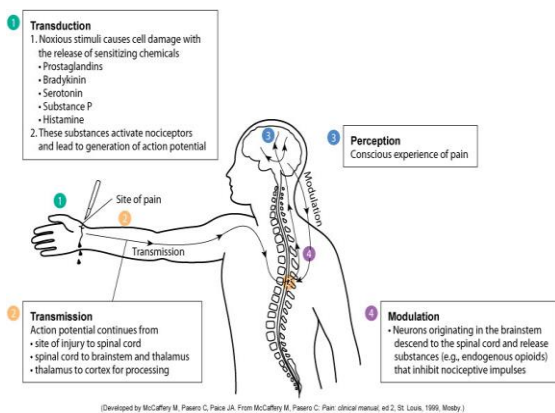
فیزیولوژی درد **PAIN PHYSIOLOGY**: مراحل ایجاد درد و احساس آن **Process of pain physiology**

1. محرک یا تحریک کننده درد **TRANSDUCTION**

2. ارسال پیام درد به **TRANSMISSION (CNS)**

3. احساس و شناسایی نوع درد و موقعیت درد **PERCEPTION**

4. افراز شدن ضد درد های اندوژن یا همان ضد درد های طبیعی بدن **MODULATION**



نیوروفیزیولوژی درد (excitatory) Neurophysiology of pain

- برادی کینین Bradykinin: قوی ترین ماده کیمیای تولید کننده درد برادی کینین می باشد، که بعد از آسیب افراز و سبب درد می شود.
- پروستاگلاندین ها Prostaglandine: ماست سل. ولکوسیت ها آزاد می شود و باعث و درد می شود.
- ماده Substance P: ارسال ایمپالس های درد به دماغ بخاطر vasodilatation و edema
- سرتونین Serotonin یا (5-HT): سرتونین همچنان سبب درد شده و باعث داخل شدا آیون سدیم به داخل حجره می شود.
- افراز شدن هستامین Histamine، لوکوترین Leukotrienes و فکتور رشد growth factor

Neuromodulators (inhibitory)

✓ در brain, spinal cord & GIT قرار دارد

✓ در پاسخ به درد تولید شد و به آخذه های اپیوئید در مغز متصل می شود. که به دو نوع است.

1. اندوژن **endogenous**: در پاسخ به درد در بدن تولید شده و به نام **endogenous** نامیده می شود.

I. **endorphins from pituitary**: اندروفین ضد درد های اپیوئیدی که از غده هیپوفیز یا نخامیه تولید شده که دو نوع است β -endorphin و dynorphin

II. **enkephalins from brain**: انکیفالین در دماغ تولید شده که به دو نوع است M-enkephalin و L-enkephalin

2. **اگزوزنز exogenous**: که شامل دواهای اپیوئیدی ضد درد است.

آخذة های اپیوئیدی **The Opioid Receptors**

1. آخذة میو یا مو μ receptor: این آخذة از زیر گونه ای دارد μ_1, μ_2 . مسئول بی حسی فوق نخاعی و نخاعی، آرامبخش، مهار تنفس، کند شدن عبور GI سیستم تغییر آزاد سازی هورمون و نیوروترانسمتر
2. آخذة دلتا δ receptor: این آخذة از زیر گونه ای دارد. δ_1, δ_2 . مسئول بی حسی نخاعی و فوق نخاعی، تغییر آزاد سازی هورمون و نیوروترانسمتر
3. آخذة کاپا κ receptor: این آخذة از زیر گونه ای دارد. $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$. مسئول بی حسی نخاعی و فوق نخاعی، آثار سایکوتومیمتیک کند شدن عبور GI سیستم

μ -receptor: مورفین و آنالوگهای آن به شدت به این گیرنده متصل می شوند و در حقیقت بیشترین داروهای ضددرد اپیوئیدی برای این نوع گیرنده خاص انتخابی هستند. هنگامی که و مواد اپیوئیدی به گیرنده مو متصل می شود، اثر ضد درد را ایجاد می کند. گیرنده مو نیز با سایر اثرات از جمله "آرام بخش، کاهش فشار خون، خارش، حالت تهوع، سرخوشی، کاهش تنفس، میوز (تقبض pupils) و کاهش تحرک روده که اغلب منجر به یبوست می شود.

مکانیسم Mechanism: هنگامی که یک مواد اپیوئیدی به گیرنده μ متصل می شود، تغییر شکل را ایجاد می کند که به نوبه خود باعث تغییر در کانال های یونی غشای حجره همراه می شود. گیرنده مو می شود کانال آیونی را باز می کند و باعث می شود یون های پتاسیم از حجره بیرون شوند و باعث هایپرپلاریزه شدن پتانسیل غشایی شوند. آزاد شدن آیون های پتاسیم همچنین باعث می شود یون های کلسیم کمتری وارد انتهای ترمینال نورون شوند. این جایی است که انتقال دهنده های عصبی در آن ذخیره می شوند و در نتیجه این امر به میزان قابل توجهی آزاد کننده انتقال دهنده های عصبی را کاهش می دهد. آنها در مقادیر قابل توجهی در کلیه مناطق سیستم عصبی مرکزی همراه با کنترل درد مشاهده می شوند. دو نوع گیرنده مو وجود دارد.

1. گیرنده های μ_1 به نظر می رسد با فعالیت های ضد درد آن مرتبط است
2. گیرنده های μ_2 به نظر می رسد با اثرات افسردگی تنفسی و یبوست همراه هستند. افسردگی تنفسی عوارض جانبی کشنده داروهای ضد درد اپیوئیدی محسوب می شود. این علت مرگ در همه موارد مصرف بیش از حد مصرف است.

κ -receptor: گیرنده کاپا با توجه به اینکه شناختی زیادی از گیرنده های کاپا وجود ندارد با گیرنده کاپا و مو بسیار متفاوت است. **مکانیسم Mechanism**: هنگامی که آگونیست به لیگاند یا گیرنده کاپا متصل شوند، باعث ایجاد تغییر شکل می شود که به طور مستقیم بسته می شود کانال های یون کلسیم در ترمینال نیورون و نیورون نمی تواند پیام های درد را انتقال دهد. سه نوع زیر گیرنده کاپا وجود دارد، $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$ اما تفاوت بین این زیرگروهها به روشنی مشخص نیست.

δ -receptor: گیرنده دلتا قوی ترین محل اتصال دهنده درد طبیعی بدن، کلاس پپتیدهای اپیوئیدی به نام آنکفالین ها است. مورفین و سایر مسکن های مخدر که به طور معمول مورد استفاده قرار می گیرند نیز به شدت به این گیرنده متصل می شوند و مانند آگونیست مشابه گیرنده مو عمل می کنند.

مکانیسم Mechanism: گیرنده دلتا یک گیرنده مرتبط با پروتئین G است. هنگامی که یک آگونیست به گیرنده دلتا متصل شود، یک تغییر ساختاری ایجاد می کند که باعث فعال شدن پروتئین G خاص می شود. این پروتئین G "آنزیم محدود شده به غشای آدنیلات سیکلاز را مهار می کند و از سنتز cAMP جلوگیری می کند. انتقال سیگنال درد به cAMP نیاز دارد تا به عنوان یک پیام رسان ثانویه عمل کند، بنابراین مهار این آنزیم سیگنال را مسدود می کند.

گیرنده دلتا در حجره بزرگتر از گیرنده های دیگر یافت می شود و به نظر می رسد در ضد درد ستون فقرات از اهمیت برخوردار است.

ORL-1 receptor: گیرنده ORL-1 یا گیرنده "orphan" که اخیراً کشف شد.

پپتید طبیعی مواد اپیوئیدی که یک لیگاند برای این گیرنده است نوسیتپتین nociceptin است که به آن orphanin نیز گفته می شود. گیرنده ORL-1 با بسیاری از اثرات بیولوژیکی مختلف مانند فرآیندهای حافظه ، عملکرد قلبی عروقی و عملکرد کلیه همراه است. تصور می شود که تأثیر آن بر میزان دوپامین است و با ترشح انتقال دهنده عصبی در هنگام اضطراب همراه است.

انواع درد TYPES OF PAIN

1. درد های حاد ACUTE PAIN
2. درد های مزمن CHRONIC PAIN
3. درد های جلدی CUTANEOUS PAIN
4. درد های عمیق جسمی DEEP SOMATIC PAIN
5. درد های احشایی یا عضوی VISCERAL PAIN

Analgesics

ضد درد چه است What is an analgesic: هر ماده ای که درد را مهار نماید بدون اینکه انسان شعور خود را از دست دهد انلجریک گفته می شود. و اصطلاح painkiller (کشنده) هم یاد می شود. که هر نوع درد را می تواند مهار نماید.

Types of Analgesics

دو نوع است.

1. Opioid یا narcotic analgesics
2. Non-Opioid

Opioids-Classification

Full Agonists

- مورفین Morphine
- میتادون Methadone
- پتیدین یا میپریدین Pethidine (Meperidine)
- فنتانیل Fentanyl

آگونیسست های قسمی Partial agonists

- کدوئین Codeine
- هایدروکودین Hydrocodone
- پروپوکسی فین Propoxyphene

آگونیسست های مختلط یا مکیس Mixed Agonist-Antagonist

- بیپرنورفین Buprenorphine
- پنتازوسین Pentazocine

آنتاگونیسست Antagonists

- نالوکسان Naloxone
- نالتروکسان Naltrexone

Opioids-classification

- **Natural** طبیعی
 - مورفین Morphine
 - کدوئین Codeine
- **Semi-synthetic** نیمه صنعتی
 - هایدرومورفین Hydromorphone
 - بوپرنورفین Buprenorphine
 - هایدروکدئین Hydrocodone
- **Synthetic** صنعتی
 - متادون Methadone
 - پتیدین Pethidine
 - پنتازوسین Pentazocine

مورفین MORPHINE: از گیاه خشخاش به دست می آید و پروتایپ اُپیوئیدها است. و تمایل زیادی به گیرنده مو MU و تمایل کمتری به گیرنده یا آخذه کاپا و دلتا دارد.

فارماکوکینتیک: بیشتر ضد درد های اُپیوئیدی به خوبی از طریق زیر جلدی، داخل عضلانی، یا دهان جذب می شود اما جذب از دستگاه هضمی سریع است. و توزیع آن در نسج های با خونرسانی زیاد مانند دماغ، ریه ها، کبد، کلیه ها و طحال زود جایگزین می شود. متابولیسم اُپیوئیدها عمدتاً به متابولیت های قطبی بیشتر گلوکوکورونیدها تبدیل می شود. که به آسانی از طریق کلیه ها قابل دفع است.

اثرات فارماکولوژیک: آثار مورفین و دواهای شبه به مورفین بر اعضای مختلف بدن

1. **اثرات روی CNS:** اتصال به گیرنده های مو μ در CNS باعث اثرات شامل بی دردی، سرخوشی، آرامبخشی و تضعیف تنفس به مکانیسم تأثیر بر روی ساقه مغز، مهار سرفه، میوز یا انقباض مردمک، سختی عضلات تنه، تهوع و استفراغ، باعث هایپر ترمی می شود.
2. **آثار محیطی: سیستم قلبی وعایی CVS:** کاهش فشار، و دوا میبیریدین که یک استثنا است با اثرات آنتی مسکارینی باعث تکی کاردی می شود.
3. **آثار محیطی: سیستم هضمی:** اثرات مهاری دارد، یعنی انقباض و شل شده گی حرکت ریتمیک معده کاهش می یابد، ترشح HCL کاهش می یابد و در نتیجه باعث قبضیت یا یبوست Constipation می شود.
4. **آثار محیطی: مجاری صفراوی:** موجب انقباض عضلات صاف مجاری صفراوی و ممکن باعث کولیک صفراوی شود.
5. **آثار محیطی: کلیه ها:** عملکرد کلیه ها توسط اُپیوئیدها کاهش می یابد. و همچنان اثر آنتی دیورتک دراد و همچنان اُپیوئیدها بازجذبی توبولی سدیم را افزایش می دهد.
6. **اندوکراین:** ضد درد های اُپیوئیدی آزاد شدن هورمون آنتی دیورتیک و پرولاکتین و سوماتوتروپین را تحریک می کند و اما هورمون LH را مهار می کند.
7. **رحم:** ضد درد های اُپیوئیدی زمان زایمان را طولانی می کند.

عوارض جانبی مورفین Side Effects of Morphine

- ✓ **Depression of cough:** باعث مهار سرفه می شود.
- ✓ **respiratory depression:** باعث انحطاط تنفسی
- ✓ **constipation:** باعث قبضیت می شود.
- ✓ **increased vestibular sensitivity:** باعث افزایش حساسیت دهلیز شینوایی می شود.
- ✓ **renal failure:** مصرف بیش از حد و طولانی باعث عدم کفایه کلیه می شود.
- ✓ **acute pancreatitis:** باعث التهاب حاد پانکراس می شود.
- ✓ **Allergy:** باعث حساسیت یا آلرژی می شود.

تحمل Tolerance

CNS effects: وابستگی را ایجاد می کند Dependence

مضاد استطباق Contraindication

در بیماران دچار ضربه مغزی، در بیماران دچار اختلال ریوی، در بیماران دچار اختلال کارکرد کبدی، در بیماران که مشکل اندوکراین داشته باشد نباید مصرف شود.

موارد استعمال کلینیکی Clinical usage

- ❖ **Analgesia:** ضد درد
- در پرمیدیکشن Perimedication: دواهای مورفین morphine، پتیدین pethidine استفاده می شود.
- ❖ در اسهال Dirrhea
- در کم کردن اسهال از دواهای لوپراماید loperamide، دی فینوکسیلات diphenoxylate استفاده می شود.
- ❖ در سرفه از دوا کدوئین Codien استفاده می شود.

کدوئین Codeine: تمایل کمتری به گیرنده مو MU دارد از لحاظ عملکردی شبه به مورفین است اما اثرات مک تر دارد. برای درد های خفیف متوسط به تنهای یا در ترکیب با استامینوفین و به عنوان دواى ضد سرفه استفاده می شود.

هیروئین Heroin: هیروئین در بدن به مورفین هایدرولایز می شود و در نتیجه خواصی شبیه مورفین دارد. و این حال هیروئین حلالیت در چربی بالاتری دارد و در مقایسه به مورفین سریع تر وارد مغز می شود.

متادون Methadone: اثر عمده اش بالای گیرنده مو MU و به صورت خوراکی مصرف می شود.

دکسترومتورفان Dextromethorphan: یک مشتق غیر اوپیوئیدی از مورفین است که به عنوان دواى ضد سرفه استفاده می شود. دوز آن 10-30mg می باشد.

ترامادول Tramadol: یک آگونیست ضعیف اوپیوئیدی است weak opioid agonist

Opioid Antagonists

نالوکسان Naloxone: به گیرنده یا آخذه اوپیوئیدی متصل می شود و اوپیوئید ها را از آخذه جدا می کند. کاربرد این در برگشت دیپریشن تنفسی ناشی از مسمومیت یا مصرف بیش از حد اوپیوئید ها است. و سرعت اثر آن بعد از تجویز اثرات دوا ظاهر می شود. عوارض آن تاکی کاردی و آریتمی می شود.

نالتروکسان Naltrexone: در مسمومیت با اوپیوئید ها و به صورت خوراکی برای کنترل بیماری که مواد اوپیوئیدی را ترک کننده کار می رود. عوارض آن هیپاتوتوکسیسیته، تهوع، سر درد

ACUTE OPIOID TOXICITY

علت مسمومیت با اوپیوئیدی Causes

- ✓ Clinical overdose: مصرف بیش از حد دوا از دوز تعیین شده برای بیمار
- ✓ Accidental overdose in addicts: مصرف بیش از حد تصادفی در اعتیاد
- ✓ Suicidal attempt: افرادی کوشش خود کشی را دارد بیش از حد مصرف می کند.

توضیحات کلینیکی کسانی مسموم شده است Clinical presentation

- ✓ Stuporous گیج
- ✓ comatose شخص مسموم شده بیهوش است یعنی به تنبیهات پاسخ نمی دهد.
- ✓ Pinpoint pupils شخص مسموم مردمک اش کوچک می شود
- ✓ Depressed respiration (2 to 4/min.) انحطاط تنفسی 2-4m در دقیقه
- ✓ Decrease Blood pressure فشار خون پایین می آید
- ✓ Pulmonary edema اذیمای ریوی ایجاد می شود

تداوی مسمومیت با اوپیوئید ها Treatment

- ✓ Supportive care
- ✓ نالوکسان Naloxone: (0.4 – 0.8 mg i.v.) وریدی زرق می کنیم.

فارمکوکینتیک آنتاگونیست اوپیوئیدی

نالوکسان در تجویز خوراکی کارایی ضعیف داشته و از راه تزریق وریدی اثری کوتاه (۱-۲ ساعت) دارد، و متابولیسم آن شبه به آگونیست های آن میباشد. نالتروکسان به خوبی از پس از تجویز خوراکی جذب می شود، اما متابولیسم اول کبدی آن سریع است و نیمه عمر ۱۰ ساعت است. نالموفین جدیدترین دوا است، که مشتق نالتروکسان است فرق اش این است که نالموفین نیمه عکر طولانی دارد (۱۰-۸ ساعت).

فارمکودینامیک:

Step 3, Severe Pain
Morphine
Hydromorphone
Methadone
Levorphanol
Fentanyl
Oxycodone
± Nonopioid analgesics
± Adjuvants

Step 2, Moderate Pain
APAP or ASA +
Codeine
Hydrocodone
Oxycodone
Dihydrocodeine
Tramadol (not available with ASA or APAP)
± Adjuvants

Step 1, Mild Pain
Aspirin (ASA)
Acetaminophen (APAP)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
± Adjuvants
"Adjuvants" refers either to medications that are coadministered to manage an adverse effect of an opioid, or to so-called adjuvant analgesics that are added to enhance analgesia.

دوهای ضد روان یا آنتی سایکوتیک Antipsychotic drugs

سایکوزیس PSYCHOSIS: واژه سایکوزیس از ترکیب دو کلمه یونانی پسوخه، ψυχή، به معنای روان، و آسیس، οσις، به معنای موقعیت غیرطبیعی تشکیل شده است؛ و به معنی وضعیتی روانی و غیرطبیعی است که حالت‌های مختلفی را دربر می‌گیرد ولی اصلی‌ترین ویژگی آن قطع ارتباط مغز با دنیای واقعیات.

ویا سایکوزیس (به انگلیسی: Psychosis) به معنای وضعیت روانی غیرطبیعی ای است که در روان شناسی برای بیان حالت «از دست رفتن توانایی تشخیص واقعیت از خیال» بکار می‌رود.

ویا اختلال فکری است که با اختلال در واقعیت و ادراک، اختلال، در عملکرد شناختی، و تأثیر نا مناسب یا کاهش یافته (خُلق و خوی) ایجاد می‌شود.

گروه A افراد عجیب و نامتعارف اختلالات شخصیتی

- 1. پارانوئید Paranoid:** بد گویی کردن افراد احساس گریه و زنده بودن بقیه مردم نسبت به خود و این افراد مشکوک یا شکاکی است و بالای کسی اعتماد ندارد، حساس به عدم پذیرش، تمایل به لجاجت و بیزاری
- 2. اسکیزوئید Schizoid:** این افراد تماس با بقیه مردم را دوست ندارد، ترجیح می‌دهد تنها باشد. داشتن یک دنیای غنی مجازی، سرد احساسی، داشته باشد و نمی‌خواهد در جامعه فعالیت داشته باشد.
- 3. شخصیت هستریونیک Histrionic personality disorder:** تحریک پذیر و هیجانی‌اند و رفتاری پرنرنگ، نمایشی و برون‌گرایانه دارند. که می‌خواهد توجه دیگران را به خود جلب کند. اما علی‌رغم رفتار متظاهرانه و پر زرق و برقی که دارند، اغلب نمی‌توانند دل‌بستگی عمیقی را به مدت طولانی حفظ کنند. این بیماران، خود را همتای برترین ستاره‌های سینما می‌دانند و همواره ستاره متظاهر مجلس بوده، و با دلربایی، جذابیت‌های ظاهری، و اغواگری و عشوه‌گری می‌کوشند در کانون توجه باشند.

شیزوفرنی یا اسکیزوفرنی SCHIZOPHRENIA: شیزوفرنی نوع خاصی از روان شناسی است که عمدتاً با یک سنسور واضح اما اختلال در تفکر مشخص مشخص می‌شود. شیزوفرنی با اختلال عمیق در شناخت و عواطف مشخص می‌شود، و در بنیادی‌ترین ویژگی‌های انسانی تأثیر می‌گذارد مثل تأثیر بر

1. زبان
2. اندیشه
3. ادراک
4. تأثیر
5. احساس خود

شیوع شیزوفرنی در جهان

- ✓ 51 میلیون نفر در سراسر جهان از شیزوفرنی رنج می‌برند
- ✓ 12 میلیون نفر در چین (تخمین تقریبی بر اساس جمعیت)
- ✓ میلیون نفر در هند (تخمین تقریبی بر اساس جمعیت)
- ✓ میلیون نفر در ایالات متحده
- ✓ 285000 نفر در استرالیا
- ✓ بیش از 280,000 نفر در کانادا
- ✓ بیش از 250,000 مورد تشخیص داده شده در انگلیس

اعراض شیزوفرنی Symptoms of schizophrenia

I. اعراض مثبت Positive Symptoms: بیش از حد عملکردهای طبیعی را منعکس می‌کند یعنی اعراض که شدت پیدا می‌کند.

1. Delusions: هذیان یا گفتار بیهوده (پارانوئید، مرجع، جسمی، هذیان عظمت)
2. Hallucinations: توهم یا گمان بد کردن یا خطای حسی (دیداری، شنوایی، لمسی، بویایی)

3. Disorganized: گفتار بی نظم = "سالاد کلمه"
 4. Disorganized or catatonic behaviour: رفتار و حرکات نامنظم یا کاتاتونیک

II. اعراض منفی Negative Symptoms: نشان دهنده کاهش یا از بین رفتن عملکردهای عادی است مثل عواطف و احساسات

1. lack of emotion عدم احساسات
2. low energy انرژی کم
3. low motivation انگیزه کم
4. inappropriate social skills مهارتهای اجتماعی نامناسب

اعراض شناختی Cognitive Symptoms

- disorganized thinking تفکر بی نظم
- slow thinking فکر کند
- difficulty in understanding درک درستی
- poor concentration تمرکز ضعیف
- poor memory حافظه ضعیف
- difficulty with expressing thoughts در بیان افکار مشکل دارید
- difficulty with integrating thoughts, feelings and behavior در ادغام افکار، احساسات و رفتار مشکل دارد

Etiology of Schizophrenia اتیولوژی شیزوفرنیا

ارتباط های بیولوژیکی Biological Correlates

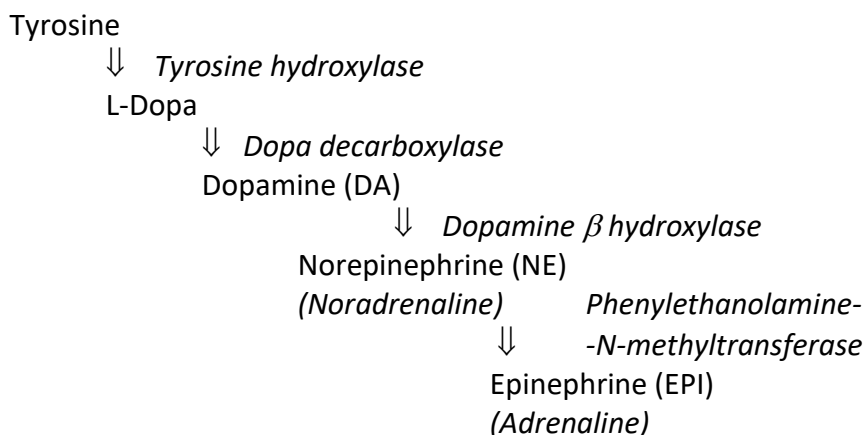
- 1) Genetic Factors فکتور ها جنتیکی
- 2) Neurodevelopmental abnormalities پیشرفت اِنارملتی های عصبی
- 3) Environmental stressors فشار های محیطی

تئوری دوپامین در شیزوفرنیا Dopamine Theory of Schizophrenia

تئوری سرتونین در شیزوفرنیا Serotonin Theory of Schizophrenia

تئوری گلوتامت در شیزوفرنیا Glutamat Theory of Schizophrenia

برای مطالعه و معلومات بیشتر این دو موضوع بالا به کتاب مراجعه کنید.



آخذة های دوپامین Dopamine receptors

پنج نوع آخذة های دوپامین از دو خانواده مجزا یعنی آخذة یا گیرنده شبه D_1 (D_1, D_5) و گروه گیرنده D_2 (D_2, D_3, D_4) توضیح داده شده است. و آخذة D_1 توسط ژن واقع بر روی کروموزوم ۵ کد شده و با فعال کردن آدنیل سیکلاز adenylyl cyclase جفت شده با G_s ، $cAMP$ را افزایش می دهد. این آخذة ها عمدتاً در پوتامن، هسته آکومینس و کورتکس و تکمه بویایی واقع شده است. عضو دوم این خانواده D_5 توسط ژن واقع بر روی کروموزوم ۴ کد می شود که این آخذة نیز $cAMP$ را افزایش داده و در هیپوکامپ و هیپوتلاموس یافت می شود.

1. D_1, D_5 dopamine receptors - $cAMP$ by activation of adenylyl cyclase
2. D_2, D_3, D_4 dopamine receptors - $cAMP$ by inhibition of adenylyl cyclase, inhibits Ca^{2+} channels and open K^+ channels

دوای های آنتی سایکوتیک یا نیورولپتیک (Antipsychotic drugs/Neuroleptic drugs)

Typical neuroleptics Drugs

- خانواده فینوتیازین ها Phenothiazines
 - کلرپرومازین Chlorpromazine
 - فلوفنازین Fluphenazine
 - پروکلورپرازین Prochlorperazine
 - پرومتازین Promethazine
 - تیورودازین Thioridazine
- خانواده تیوگزانتین ها Thioxanthene
 - Thiothixene
- خانواده بوتیروفنون ها Butyrophenone
 - Haloperidol

A typical Antipsychotic Drugs

Dibenzodiazepines

- ▶ کلوزاپین Clozapine

Benzisoxazoles

- ▶ ریسپریدین Risperidone

Thienobenzodiazepines

- ▶ آلانزپین Olanzapine

Dibenzothiazepines

- ▶ کوتیاپین Quetiapine

Benzisothiazoles

- ▶ زیپرازیدون Ziprasidone

فارماکوکینتیک Pharmacokinetics: بیشتر آنتی سایکوتیک ها به مقدار زیاد محلول در چربی هستند و به میزان ۹۹-۹۲ درصد به پروتئین های پلاسما متصل می شوند و از BBB عبور کرده می توانند. این دوا ها معمولاً توزیع گسترده دارد. و متابولیسم آن توسط آنزیم های سیتوکروم P-450 میکروزومی کبد به روش اکسیداسیون یا دمتلاسیون، اکثر دوای آنتی سایکوتیک را تقریباً به طور کامل متابولیزه می کنند. CYP3A4، CYP2D6، CYP1A2، ایزوفرم های اصلی دخیل هستند.

مکانیسم عمل آنتی سایکوتیک Mechanism of action of antipsychotics

مکانیسم آن بلاک گیرنده های دوپامین در مناطق مسیر اول mesolimbic و mesocortical در مغز. و دوا کلوزاپین گیرنده های سروتونین مسدود می کند.

در نواحی دوم nigrostriatal و سوم tuberoinfundibular این مسیر در هماهنگی حرکات ارادی دخالت دارد. انسداد آخذة های D_2 در مسیر نیگرواستریاتال مسئول ایجاد EPS است.

کلورپرومازین Chlorpromazine Typical neuroleptics

اثرات فارماکولوژی Pharmacological effects

کلورپرومازین می تواند تعدادی گیرنده را مسدود کند. این گیرنده ها شامل دوپامین (DA) و آلفا-آدرنژیک ، گیرنده های موسکارینی ، (گیرنده های هیستامین H₁) هستند (گیرنده های H₁ ، M ، α ، DA). از بین این گیرنده ها ، اثرات گیرنده دوپامین به سرعت عمل می کند. کلرپرومازین ثابت کرد که دارای طیف گسترده ای از سیستم عصبی مرکزی ، اثرات سیستم اوتونوم و غدد اندوکرین است. با بلاک کردن آخذه های آلفا قلب سبب هایپوتنشن می شود، و همچنان با بلاک کردن آخذه های موسکارینیک سبب کاهش حرکات و می شود.

Pharmacological Effects

1. اثرات Sedative و ضد اضطراب: داروهای آنتی سایکوتیک دارای خاصیت آرام بخش و حرکت بدنی خودبخودی پایین ایجاد می شود.
2. اثرات سایکوفیزیولوژیک psychophysiological عمومی: بعد از مصرف این دواها ، بیماران روانی در ابتدا ممکن است در پاسخ به محرکهای خارجی و خواب آلودگی کمی آهسته شوند و سپس بیماران کم تحریک شوند ، رفتار پرخاشگرانه و تکانی اش کم می شود و به تدریج علائم توهم ، هذیان و چادر اندیشیدن ناپدید می شوند.
3. اثرات قلبی عروقی Cardiovascular effects: موجب کاهش فشار خون اروستاتیک، و تاکی کاردی می شود.
4. Effects on chemoreceptor trigger zone (CTZ): کلرپرومازین می تواند استفراغ ناشی از آپومورفین را مسدود کند. این عمل به دلیل محاصره گیرنده دوپامین ، چه به صورت مرکزی (in the chemoreceptor trigger zone of the medulla) و هم به صورت محیطی (روی گیرنده های معده) است. با این حال ، مقدار زیادی کلرپرومازین ممکن است مرکز استفراغ را به طور مستقیم تحت تأثیر قرار داده و افسرده کند.
5. اثرات در تنظیم درجه حرارت بدن Effects on body-temperature regulation: کلرپرومازین تنظیم درجه حرارت بدن را کاهش می دهد. بسته به دمای محیط ممکن است هیپوترمی یا هایپرترمی ایجاد کند.
6. Effects autonomic nervous system: کلرپرومازین می تواند گیرنده آلفا را مسدود کند ، و یک مبدل ایپی نفرین را تبدیل کند. در غیر این صورت ، کلرپرومازین می تواند باعث از بین رفتن وازوموتور vasomotor شود. مرکز stabiling و رگ های خونی مستقیم توسع می دهد. علاوه بر این ، کلرپرومازین همچنین فعالیت های موسکارینی استیل کولین را مسدود می کند.
7. اثرات روی غدد اندوکرین Effects on endocrine system: باعث آزاد شدن پرولاکتین می شود، و مهار ویا کاهش افراز هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) که منجر به کاهش انتشار آن می شود. و گلوکوکورتیکوئیدها ؛ همچنین باعث تحمل گلوکز و افزایش ترشح انسولین می شود.

اثرات متقابل دوا Drug interaction: داروهای آنتی سایکوتیک اثرات آرام بخش کننده را تقویت می کنند ، مثل ضد درد و مسکن ها به طور کلی دواهای بیهوشی، ضد افسردگی های CNS، مسدود کننده های آلفا ، و آنتی کولینرژیک ها و همچنان برعکس. و اثرات آگونیست های دوپامین (L-dopa) را مهار می کند

واکنش های مضر ناسازگار یا (عوارض جانبی) Adverse Reactions

1. واکنش های هرمی Extrapyrimaldial Reactions

■ Parkinson's syndrome در مراحل اول درمان با دناهای قدیمی تر رخ می دهد که شامل سندرم پارکینسون و آکاتیزی(بی قراری غیر قابل کنترل

■ Dystonic reactions

2. اثرات رفتاری Behavioral effects

■ include toxic psychosis: حالات گیجی توکیسک می تواند با دوز های بالای این دوا که فعالیت آنتی موسکارینی شدید دارند اتفاق می افتد

3. اثرات بالای سیستم اوتونوم Adverse effects on autonomic nerve system

■ باعث کاهش فشار خو وضعیتی می شود Orthostatic hypotention

■ سبب خشکی دهن می شود Dry mouth

■ تاکی کاردی Tachycardia

■ سبب تاری دید می شود Blurred vision

4. اثرات بالای سیستم عصبی مرکزی CNS effects

5. اثرات بالای سیستم اندوکرین Endocrine effects: افزایش وزن به خصوص با کلوزاپین و اولانزپین شایع است. و ممکن است هایپرگلیسمی ایجاد شود،

6. عکس العمل های آلرژیکی Allergic reaction: باعثاً اگرانولوسایتوزیز aggronolysytosis و یرقان و یا زردی jaundice می شود.

موارد استعمال کلینیکی Therapeutic Uses:

- Treatment of Schizophrenia: در درمان یا تداوی شیزوفرنیا
- پیشگیری از حالت تهوع و استفراغ ناشی از دوا و بیماری های که توسط شعاع radiation تداوی می شود.
- 3.Hick up

هالوپریدول Haloperidol: این دوا مشابه به کلروپرومازین است و اثرات کمتر بر ANS دارد. و در بزرگسالان استفاده می شود.

دوای آنتی سایکوتیک آتیپیک یا نسل دوم Atypical Antipsychotics

این نسل از دواها به عنوان تداوی خط اول برای شیزوفرنیا در نظر گرفته می شود. عوارض جانبی اکستراپیرامیدال Extrapyrarnidal کمی و یا بدون آن دارد. و تداوی شیزوفرنیا مقاوم مؤثر است و در هر دو علائم مثبت و منفی در نظر گرفته می شود. و گیرنده یا آخذه های دوپامینرژیک dopaminergic و سرتونیک serotonergic را مسدود یا بلاک می کند.

کلوزاپین CLOZAPINE: این دوا از مشتقات دبینزودیازپین است. آخذه D1, D4 & 5HT₂ را بلاک می کنند. و در درمان شیزوفرنیا مقاوم به کار می رود. برای درمان علائم منفی بیماری شیزوفرنیا مناسب است.

عوارض جانبی اصلی

- آگرانولوسایتوزیز Agranulocytosis
- تشنج Seizures
- التهاب مایوکاردیت Myocarditis
- بزاق بیش از حد هنگام خواب (Excessive salivation)

ریسپریدون RISPERIDONE: ریسپریدون یک دوا بنزیسوکسال است. که تمایل زیادی به رسپتور 5HT₂ دارد. و همچنان اثرات رسپتور دوپامین D₂ نیز دارد. بر خلاف ریسپریدون عوارض اکستراپیرامیدال Extrapyrarnidal را نشان می دهد چون هم بر روی علائم مثبت و منفی شیزوفرنیا مؤثر است.

عوارض جانبی اصلی

- فشار خون پایین وضعیتی Postural hypotension
- موج طولانی QT QT prolongation
- افزایش وزن Weight gain

الانزپین OLANZAPINE: مثل ریسپریدون و کلوزاپین گیرنده های D₁- D₄ & 5HT₂ را بلاک می کند.

عوارض جانبی اصلی

- افزایش وزن Weight gain
- تسکین دهنده دارد Sedation
- نفخ شکم، افزایش بزاق و تشنگی Flatulence , increased salivation & thirst
- کاهش فشار خون وضعیتی Postural hypotension

دوای ضد افسردگی Anti Depression Durag

افسردگی Depression: یک بیماری خُلقی که با افزایش احساس غمگینی کاهش انگیزه به انجام فعالیت روزمره، بی خوابی، تغییر اشتها، و کاهش اعتماد به نفس بروز می کند. افسردگی گفته می شود.

1. افسردگی آنی پولار Unipolar:

عکس العملی Reactive:

درونی یا اندوجنز Endogenous:

2. Bipolar mood disorder:

مانیا Mania: علائم که حد اقل یک هفته طول می کشد.

خُلق بالا به همراه خود بزرگ بینانه، فشار در صحبت کردن، پرش مدام افکار، صحبت، سریع، افکار سریع و تمرکزی که سریعاً به هم می خورد، ماهش نیاز به خواب، قضاوت مختل و همچنان به همراه علائم افسردگی دوره ای دیده می شود.

اینکه بروز افسردگی به علت کاهش نوراپی نفرین، دوپامین، سرتونین، در سیناپس های CNS ایجاد می شود.

اعراض و علائم Signs and symptoms

- حالت افسردگی Depressed mood
- خواب بیش از حد و یا بیخوابی Sleep (insomnia or hypersomnia)
- کاهش انگیزه به انجام کارهای روزمره Loss of interest (including libido)
- احساس گناه Guilt
- از دست دادن انرژی Energy loss
- از دست دادن تمرکز در کارها Concentration loss
- کاهش اشتها Appetite (loss or gain)
- خودکشی (خیال اندیشی) Suicide (ideation)

آنتی دیپرسیانت Antidepressants

دوای ضد افسردگی های سه حلقه ای Tricyclic and related antidepressants (TCA)

امیتریپتیلین amitriptyline

امی پرامین Imipramine

دوکسپین Doxepin

میانسیرین Mianserin

ترازودین trazodone

مهار کننده های مونوآمین اکسیداز Monoamine-oxidase inhibitors (MAOI)

موکلوبماید E.g. moclobemide

فنیلزین phenelzine

ایزو کربوکسازید isocarboxazid

ترانیل سیپرومین tranylcypromin

نهی کننده انتخابی باز یافت سرتونین Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

فلوکستین E.g. fluoxetine

پاروکستین paroxetine

سرتالین sertraline

سیتالوپرام citalopram

ضد افسردگی های دیگر Other antidepressants

میرتازاپین، ونلافاکسین، دولوکستین، فلپنتیول mirtazapine, venlafaxine, duloxetine, flupentixol

دوای ضد افسردگی های سه حلقه ای (TCA) Tricyclic and related antidepressants

مکانیزم عمل Mechanism of action: با بلاک کردن بازجذب سرتونین و نوراپی نفرین عمل می کنند. **فارماکوکینتیک:** دواهای ضد افسردگی چند ویژگی فارماکوکینتیک مشترک دارند. اکثر آنها جذب خوراکی نسبتاً سریع دارد و با پروتئین های پلاسمایی متصل می شود، و در کبد به متابولیسیم قرار می گیرد، و از راه کلیه ها دفع می شود.

اثرات فارماکولوژیک Pharmacologic effects

CNS: فرد بدون فشار دچار خواب می شود. در بیمار افسرده، 2-3 هفته پس از شروع تزریق، افزایش خلق و خوی ایجاد می شود. **اثرات بر سیستم عصبی اوتونوم ANS:** دوای ضد افسردگی های سه حلقه ای اثرات ضد کولینرژیک دارند. **اثرات قلبی عروقی CVS:** کاهش فشار خون و آریتمی را به وجود می آورد.

عوارض جانبی Adverse effects

- افت فشارخون وضعیتی
- اثرات آنتی کولینرژیک
- ✓ خشکی دهان، تاری دید، فوتو فوبیا، یبوست یا قبضیت، احتباس ادرار، تاکی کاردی
- ✓ تحمل ممکن است با تداوم درمان گسترش یابد
- ✓ دوزهای تقسیم شده و تیتراسیون آهسته
- آرام بخش
- ✓ دوز در زمان خواب
- سمیت یا توکسیزیتی قلبی
- ✓ آریتمی و بلاک قلبی
- ✓ ECG قبل از شروع درمان توصیه می شود
- ✓ در بلاک قلبی استفاده نشود

اثر متقابل دوا Drug interaction

- CNS depressants اثرات زیر را افزایش می دهد:
- ✓ اثرات نارکوتیک، بنزودیازپین ها افزایش می دهد
- ✓ افسردگی CNS را افزایش می دهد
- اثر آنتی کولینرژیک
- ✓ اثرات ضد کولینرژیک افزایشی دارد
- مهار کننده های آنزیم P450
- اتصال به پروتئین پلازما

استعمال کلینیکی Clinical Uses

1. تداوی افسردگی درون زا شدید (که با رگرسیون و عدم تحرک مشخص می شود).
2. اضطراب و هراس: تداوی نورو سواسی-اجباری همراه با افسردگی، و سندرم هراس-اضطراب، درد مزمن

Monoamine-oxidase inhibitors (MAOI) مهار کننده های مونوآمین اکسیداز

Moclobemide موکلوبمید

Phenelzine فنلزین

Isocarboxazid ایزوکارباکسید

Tranylcypromine ترانیل سیپرومین

Mechanism of action مکانیسم عمل

دوای فنلزین ، ترانیل سیپرومین هر دو MAO-A و MAO-B را مهار می کند.

دوای موکلوبمید مهار کننده انتخابی و برگشت پذیر MAO-A

Adverse effects عوارض جانبی

✓ فشار خون بحرانی Hypertensive crisis

✓ کاهش فشارخون اروستاتیک Orthostatic hypotension

✓ بیخوابی Insomnia

✓ افزایش وزن Weight gain

✓ اختلال در عملکرد جنسی Sexual dysfunction

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) نهی کننده انتخابی باز یافت سروتونین

Fluvoxamine فلوگسامین

Escitalopram اسیتالوپرام

E.g. fluoxetine فلوکستین

paroxetine پاروکستین

sertraline سرتالین

citalopram سیتالوپرام

Mechanism of action مکانیسم عمل

I. مهار مجدد یا دوباره جذب پیش سازنده سروتونین (5-HT)

II. در دسترس بودن سروتونین در سیناپس ها را افزایش می دهد.

دوای فلوکستین Fluoxetine

Mechanism of action مکانیسم عمل

1. یک مهار کننده انتخابی از جذب سروتونین در CNS است.

2. اثر کمی بر عملکرد نوراپی نفرین مرکزی و دوپامین دارد.

3. به دلیل اتصال کم به گیرنده های کولینرژیک ، هیستامین و آلفا-آدرنرژیک اثرات جانبی کمتری دارد.

Therapeutic uses موارد تداوی یا درمانی

(1) برای درمان افسردگی درون زا خفیف تا متوسط استفاده می شود.

عوارض جانبی Adverse effects

1. باعث بی اشتهاپی می شود.
2. مانیا یا هیپومانیا.
3. منجر به عصبیت ، سردرد و بی خوابی می شود.
4. در هنگام ترکیب با مهارکننده MAO و باعث سندرمهای 5-HT (تشنج و کما) می شود.