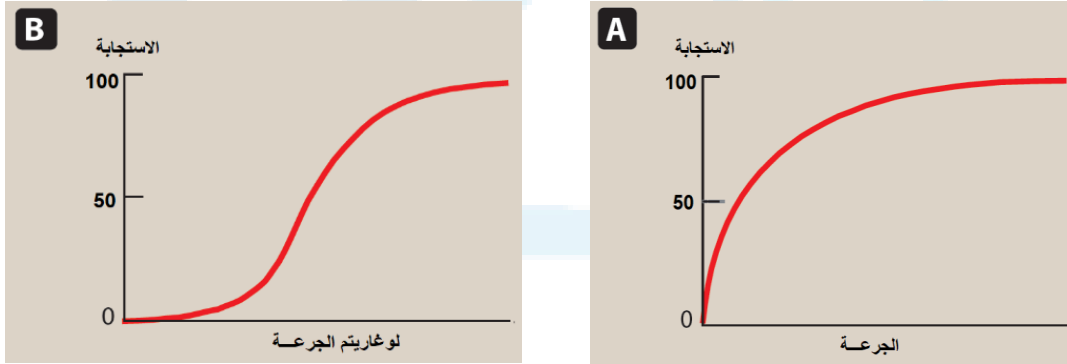


المحاضرة الثانية

مفاهيم الديناميكية الدوائية

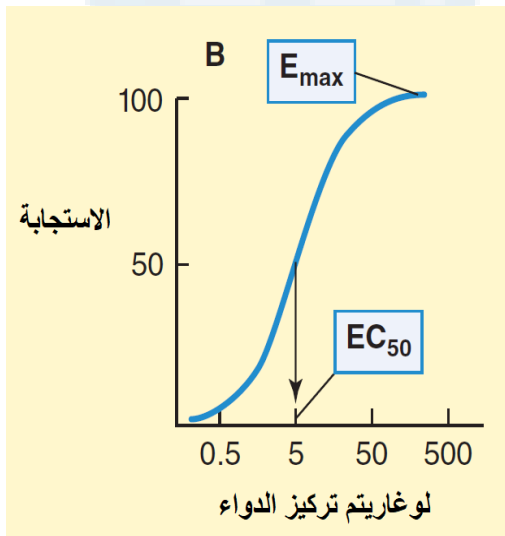
1- منحنى جرعة استجابة التدرجي Graded dose - response curve:

هو المنحنى المتشكل عندما يتم تمثيل العلاقة بين تراكيز الدواء والاستجابة على شكل مخطط أحد محاوره تمثل الاستجابة والمحور الآخر هو تركيز الدواء. وعادة يتم تمثيل هذه العلاقة على أوراق نصف لوغاريتمية حيث تؤخذ لوغاريتمات تراكيز الدواء على محور والاستجابة على محور آخر.



من المنحنى السابق نحصل على مفهومين مهمين هما فعالية الدواء وكفاءته.

• الفعالية الدوائية Efficacy:



هي شدة الاستجابة الحيوية عند ارتباط الدواء بالجزء الهدف (مستقبل، انزيم، قناة شاردية... الخ) وتقارن الفعالية بين دواءين بمقارنة الفعالية العظمى وهي التأثير الأقصى الذي يمكن أن يحدثه الدواء إذا رفعت الجرعة إلى مستويات عالية جدا بحيث تكون الجرعة قابلة للتحمل.

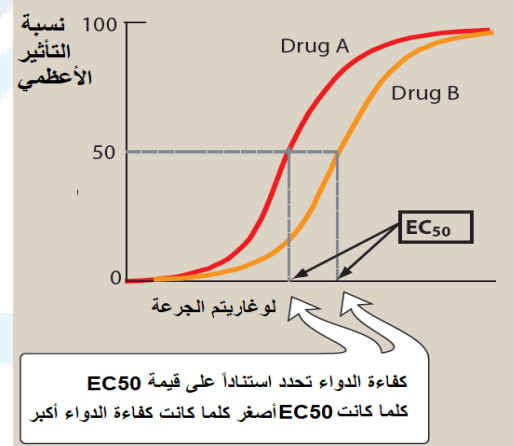
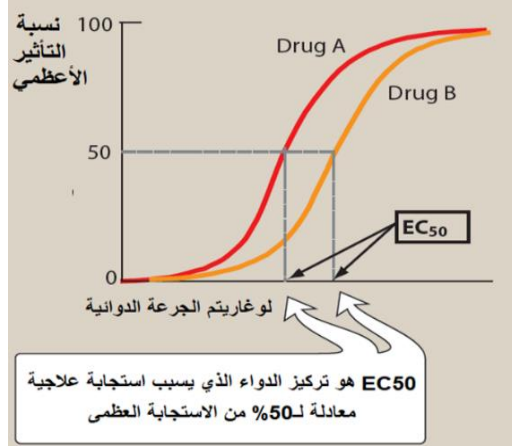
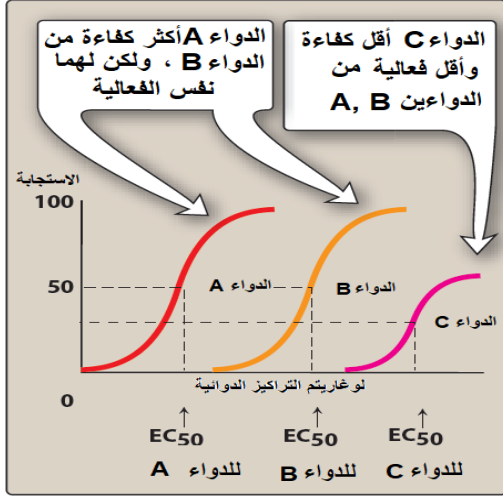
يطلق على هذه الفعالية مصطلح الفعالية العظمى ويرمز لها Emax.

يجب تمييز الفعالية عن الألفة Affinity وهي قدرة الدواء على الارتباط بالمستقبل.

• الكفاءة Potency:

وهي كمية الدواء اللازمة لإحداث استجابة معينة، وكلما كانت هذه الكمية أقل كان الدواء أكثر كفاءة.

يمكن أن يتم تحديد الكفاءة من منحنى جرعة - استجابة التدرجي بالاعتماد على تحديد التراكيز الدوائية اللازمة لتحقيق التأثير الذي يعادل 50% من الفعالية العظمى وتسمى هذه التراكيز EC 50.



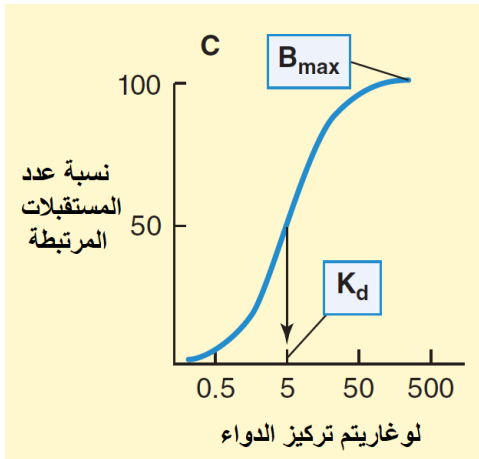
مثال: دواء Candesartan أكثر كفاءة من الدواء Irbesartan لأنه يحقق فعالية خافضة لضغط الدم مماثلة لما يحققه Irbesartan بجرعة أقل، جرعة الكانديزارتان 4-32 ملغ في حين جرعة اليربيزارتان 75-300 ملغ

2- منحنى جرعة - ارتباط Dose - binding:

كما ويمكن قياس نسبة عدد المستقبلات المرتبطة بالدواء وتمثيلها على مخطط أحد محاوره لوغاريتم تركيز الدواء والمحور الآخر يمثل نسبة عدد المستقبلات المرتبطة.

ويعطينا هذا المخطط قيمة هامة وهي:

Kd: تمثل تركيز الدواء اللازم للارتباط مع 50% من المستقبلات، وهو يعطينا فكرة عن إلفة الدواء للمستقبل Affinity وكلما كانت قيمة Kd منخفضة كانت الألفة أعلى.



3-العلاقات الكمية (الكمومية) ما بين الجرعة والاستجابة Quantal dose-response relationships - منحنى جرعة - استجابة الكمي :

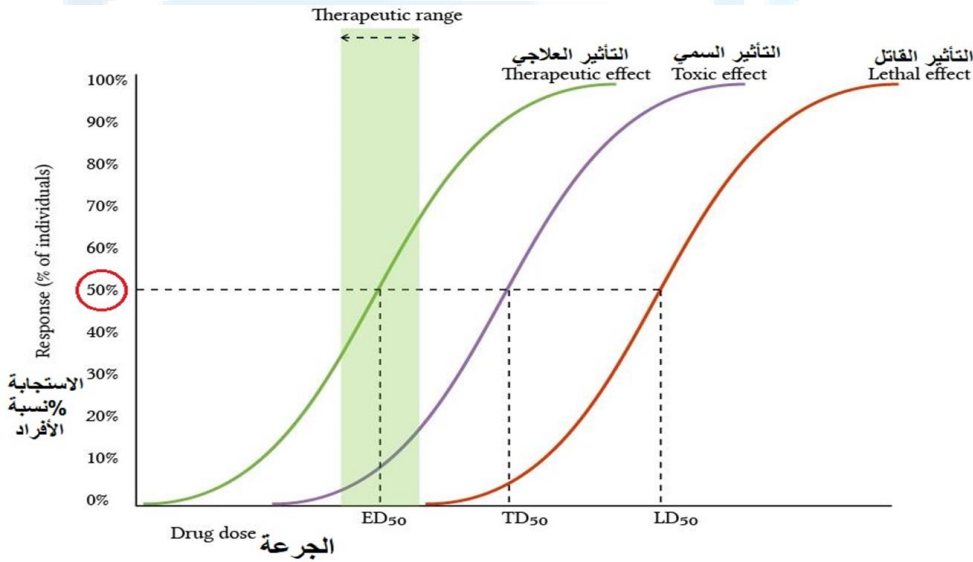
ويحصل عليها عندما يتم تحديد الجرعة اللازمة لإحداث تأثير محدد عند كل فرد من مجموعة ما، وهي تسهم في تحديد الجرعة التي يستجيب لها معظم الأفراد.

ويمكن الحصول على منحنى جرعة - استجابة الكمي بتمثيل نسبة المرضى الذين حققوا استجابة محددة عند كل جرعة على أحد المحاور ولوغاريتم تركيز الدواء على محور آخر. ويساعد هذا المنحنى في تحديد:

الجرعة الفعالة الوسطية (ED50) Median effective dose: الجرعة الوسطية التي تسبب استجابة عند 50 % من الأشخاص المطبق عليهم الدواء .

الجرعة السامة الوسطية (TD50) Median toxic dose: الجرعة الوسطية التي تسبب سمية عند 50 % من الأشخاص المطبق عليهم الدواء .

الجرعة القاتلة الوسطية (عند الحيوانات) (LD50) Median lethal dose: الجرعة الوسطية التي سببت موت 50 % من الحيوانات المدروسة.



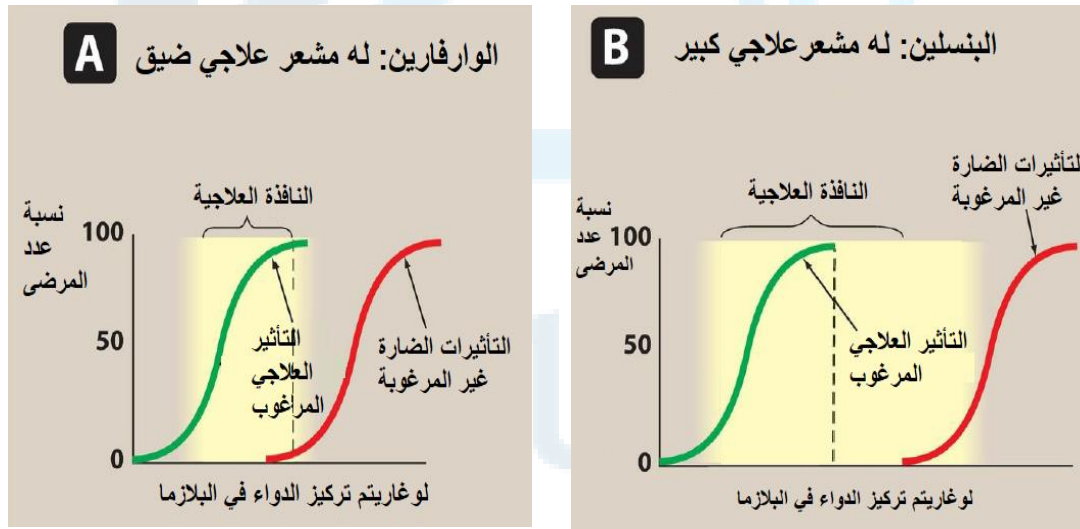
4- المشعر العلاجي (TI) Therapeutic index :

هو النسبة ما بين TD50 وبين ال ED50 أي هو النسبة ما بين الجرعة من الدواء التي تسبب السمية إلى تلك التي تسبب التأثير السريري المرغوب عند مجموعات الأفراد.

المشعر العلاجي = $\frac{\text{الجرعة من الدواء التي تسبب السمية عند نصف المجموعة}}{\text{الجرعة من الدواء التي تسبب الفعالية السريرية عند نصف المجموعة}}$

$$TI = \frac{TD50}{ED50}$$

- يجب أن يكون المشعر العلاجي أكبر من 1 حتى يكون الدواء صالحاً للاستخدام. فهو مقياس لمدى أمان الدواء وكلما كانت قيمته عالية كان الدواء أكثر أماناً.
- بسبب صعوبة تحديد الجرعات الكلية السامة عند البشر يستعمل مفهوم آخر يسمى **النافذة العلاجية Therapeutic window** وهي تمثل المجال ما بين أقل جرعة أو تركيز للدواء في الدم يبدي التأثير العلاجي المرغوب وأقل جرعة أو تركيز يسبب بدء ظهور التأثيرات السمية للدواء. مثال: التراكيز الدنيا الفعالة من التيوفيللين في الدم هي 8 ملغ / لتر والتراكيز التي تسبب بدء ظهور التأثيرات السمية 18 ملغ / لتر ، إذا النافذة العلاجية لتراكيز الدواء هي 8-18 ملغ / لتر.



الوارفارين يملك نافذة علاجية ضيقة أما البنسلين فنافذته العلاجية واسعة

5- ناهضات ومناهضات المستقبلات Agonists and antagonists:

تكون المستقبلات موجودة في الحالة الطبيعية بحالتين:

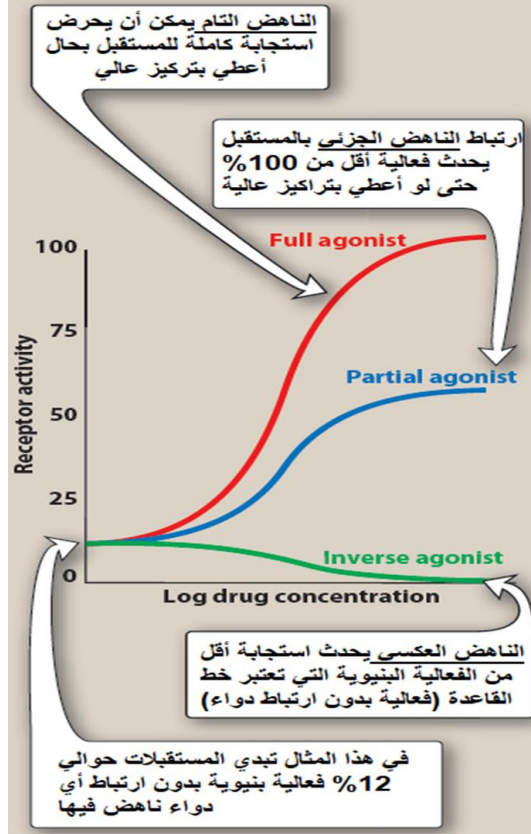
○ حالة فعالة (فعالية خفيفة) Ra

○ حالة غير فعالة Ri

بغيا ب الربطة قد يكون المستقبل فعال أو غير فعال على الإطلاق ويكون هناك حالة توازن عكوس بين هاتين الحالتين. المستقبلات التي تكون فعالة بشكل دائم بغيا ب الربطة (جزء بسيط من الفعالية تكون موجودة دائماً) يقال عنها أنها تملك فعالية بنيوية Constitutive activity.

• **الناهض التام أو الشاد التام Full agonist :**

يحرص ارتباطه بمستقبله استجابة ما (يفعل المستقبل)، وهو قادر أن يفعل المستقبلات بشكل تام عند الارتباط بها، ويسبب عند ارتباطه بالمستقبلات فعالية أعلى بكثير من الفعالية البنيوية للمستقبل.



• **الناهض الجزئي Partial agonist :**

يسبب ارتباطه بالمستقبل فعالية أكبر من الفعالية البنيوية للمستقبل وأقل من تأثير الناهض التام للمستقبل. حتى لو شغلت كل المستقبلات به فهو لا يحقق فعالية (استجابة) عظمى مماثلة لما يحققه الناهض التام. عندما يوجد مع الناهض التام فهو يلعب دور مناهض له لأنه سيقبل من مستوى الاستجابة العظمى للناهض التام.

• **الناهض أو الشاد العكسي Inverse agonist :**

يسبب تثبيت المستقبلات بالحالة غير الفعالة وبالتالي تقل نسبة المستقبلات التي تكون بالحالة الفعالة إلى عدد أقل من حالة عدم ارتباطها بالربطة إذا هو يعاكس الفعالية البنيوية للمستقبلات ويكون تأثيره العلاجي معاكس لتأثيرات الناهض التام.

• **المناهضات (الحاجبات) Antagonists :**

المناهض أو الحاجب لا يثير أي استجابة حيوية لدى ارتباطه بالمستقبل، ويمنع الناهض من الارتباط بمستقبلاته وبالتالي يمنع حدوث تبدل عن مستوى الفعالية البنائية.

• **مناهضات أخرى Other Antagonists :**

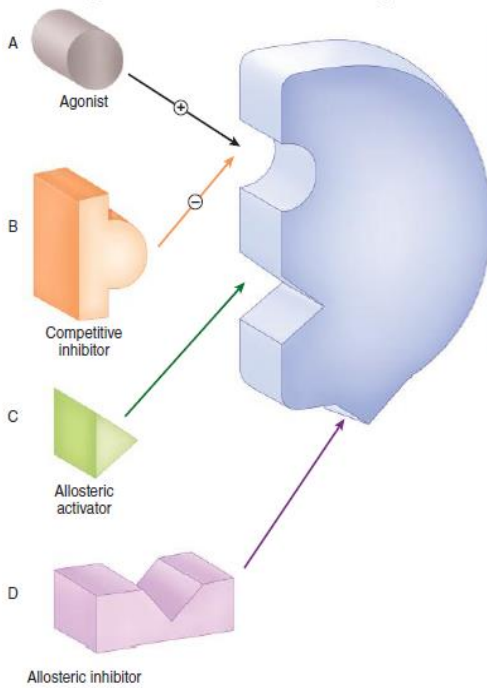
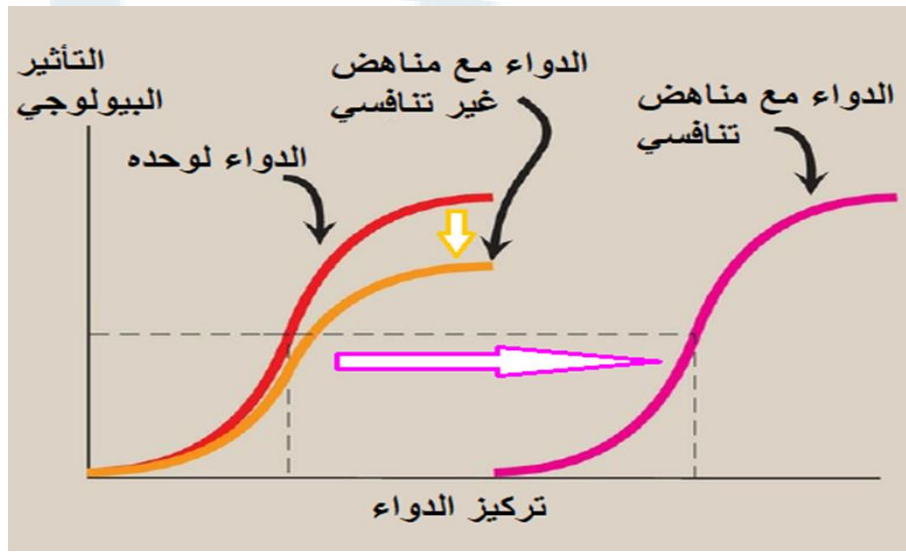
- معاكسة تأثيرات الناهض كيميائياً: يرتبط المناهض مباشرة مع الناهض ويسبب إلغاء قدرته على الارتباط بمستقبلاته، مثال يرتبط بروتامين سلفات (مشحون إيجاباً) مع الهيبارين (مشحون سلباً) ويشكل معه معقد يلغي تأثيراته. يستخبل الدواء Dimercaprol المعادن السامة مثل الرصاص ويلغي سميتها.

- تبدل في حرائك الناهض الدوائية: اقلال امتصاصه، زيادة استقلابه.

- معاكسة تأثير الناهض فيزيولوجياً: يرتبط المناهض مع مستقبلات أخرى تسبب تأثيرات معاكسة لتأثير الناهض. مثال: يعاكس الإبينفرين تأثيرات الهيستامين المقبضة للقصبات ويسبب حدوث توسع قصبي من خلال ارتباطه مع مستقبلات بيتا 2 غير تلك التي يرتبط بها الهيستامين H1.

• المناهضات التنافسية Competitive Antagonists

هي مركبات ترتبط بنفس الموقع من المستقبل الذي يرتبط به الناهض من دون أن تسبب تفعيل المستقبل. يسبب وجود المناهض التنافسي والناهض معا إزاحة في منحنى جرعة-استجابة المتعلق بالناهض نحو اليمين أي يجب زيادة الجرعة للحصول على تأثير الناهض ولكن يمكن الحصول على نفس التأثير الأعظمي لأنه عندما يتم زيادة تراكيز الناهض بشكل كاف يمكن له أن يزح المناهض من مواقع ارتباطه ويسبب تفعيل المستقبل حتى الوصول إلى الفعالية العظمى للناهض.



• المناهضات الغير تنافسية Noncompetitive Antagonists

لا يمكن التغلب على تأثيراتها بزيادة تراكيز الناهض إما أن يرتبط مع موقع آخر Allosteric site (موقع متفارغ) وهذا الارتباط يمنع تفعيل المستقبل حتى لو ارتبط الناهض بموقعه الفعال فيها أو يرتبط بشكل غير عكوس Irreversible بنفس الموقع من المستقبل الذي يرتبط به الناهض (المناهضات غير العكوسة) وبالتالي يقلل عدد المستقبلات التي سيرتبط بها الناهض المناهض غير التنافسي لا يسبب إزاحة في منحنى جرعة - استجابة نحو اليمين ولا يسمح للناهض بالوصول إلى قمة تأثيراته.

6- زوال حساسية المستقبلات Desensitization:

التعرض المستمر أو المتكرر للدواء قد يسبب إنقاص استجابة المستقبل له، يسمى ذلك تسرع المقاومة Tachyphylaxis إذا حدث بسرعة خلال دقائق، يسمى التحمل Tolerance إذا حدث خلال أيام إلى أسابيع (تحتاج لزيادة جرعة الدواء للحصول على نفس التأثير).

عندما يسبب التعرض المستمر للمناهض حدوث نقصان في عدد المستقبلات يسمى ذلك Downregulation، في حين عندما يسبب التعرض المستمر لمناهضات المستقبلات لعدة أيام حدوث زيادة في عدد المستقبلات يسمى ذلك Upregulation.

7- التأثيرات الجانبية للدواء:

يمكن للدواء أن يسبب بالإضافة للفعل العلاجي المرغوب تأثيرات أخرى غير مرغوبة وتسمى التأثيرات الجانبية Side effects أو التأثيرات العكسية Adverse effects. قد تكون هذه التأثيرات ناجمة عن آلية عمل الدواء الأساسية وهنا يتوقع حدوث هذه التأثيرات مع كل الأدوية التي تبدي نفس آلية العمل (الزف مع مضادات التخثر). في الكثير من الأحيان تكون هذه التأثيرات عكوسة وتخف مع تخفيض جرعة الدواء لكنها أحيانا تكون خطيرة ومن الصعب معاكستها مثل الزف الدماغي الناجم عن مضادات التخثر والسبات الدماغي الناجم عن خافضات سكر الدم والأنسولين، وبعضها تكون ناجمة عن آلية مختلفة عن آلية عمل الدواء الأساسية التي تفسر تأثيره العلاجي، وعادة تحدث عندما يؤخذ الدواء بجرعة عالية (السمية الكبدية للباراسيتامول، السمية الأذنية الناجمة عن الامينوغلوكوزيدات، الطنين الناجم عن الأسبرين).

كذلك قد تحدث بعض التأثيرات الجانبية بسبب وجود عامل مؤهب عند المريض (انحلال الدم عند من لديهم عوز في خميرة G6PD لدى تعاطيهم بعض الأدوية مثل النتروفورانتوين).

كما ويمكن أن يحدث استجابة تحسسية من الجسم تجاه الدواء تتوسطها الجملة المناعية تختلف شدتها من درجات خفيفة إلى درجات خطيرة مهددة للحياة وتكون هذه التأثيرات غير مرتبطة بالجرعة.

8- الأدوية والحمل والارضاع:

يمكن لعدد كبير من الأدوية أن تخترق المشيمة وتصل للجنين، وقد يكون تعرض الجنين لعدد كبير منها يحوي خطورة تختلف باختلاف فترة الحمل وباختلاف كمية الدواء الواصلة للجنين، لذلك تجري عادة عند تطوير الأدوية دراسات بهدف التأكد من تأثيرات الأدوية على الأجنة. في هذه الدراسات يتم اختبار تأثيرات هذه الأدوية على أجنة الحيوانات، ولكن ذلك لا يكون كاف للتنبؤ عن تأثيرات الدواء على أجنة البشر.

تقسم فترة الحمل عادة إلى ثلاثة أثلث، كل ثلث 3 أشهر، ويعد الثلث الأول الأكثر خطورة لأن خلاله تتشكل الأعضاء (بدء من الأسبوع الثاني بعد التلقيح حتى الثامن)، حيث قد يسبب تعرض الجنين لعدد من الأدوية إلى تأثيرات مشوهة، وبشكل عام الأدوية التي تؤثر على انقسام الخلايا، أو التي تتداخل مع اصطناع الدنا والاصطناع البروتيني مثلا عادة تكون مشوهة. لكن هذا لا يعني أن التعرض للدواء في المراحل اللاحقة آمن ولا يحمل خطورة،

وهنا قد تسبب الأدوية أذية باختلاف الدواء فقد تؤثر على نمو الجنين أو تسبب خلل ما في وظيفة أحد الأعضاء أو في اكتمال نمو العضو. حتى الأدوية التي تعطى للحامل قبل الولادة بفترة قصيرة قد تسبب تأثيرات ضارة على الأجنة. وتصنف الأدوية التي تعطى في الحمل حسب منظمة الغذاء والدواء -Food and drug administration- FDA كالتالي:

- A: وهي الأدوية التي أثبتت الدراسات الكافية عند البشر أنها لا تحمل خطراً على الأجنة.
- B: وهي الأدوية التي أثبتت الدراسات عند الحيوانات أنها لا تحمل خطراً على أجنة الحيوانات ولكن لا يوجد دراسات كافية عند البشر، أو أن الدراسات عند الحيوانات أبدت أنها تحمل تأثيرات جانبية على الأجنة ولكن هناك دراسات كافية عند البشر أكدت أنها لا تحمل خطراً على الأجنة.
- C: وهي الأدوية التي أكدت الدراسات على الحيوانات أنها تحمل تأثيرات جانبية على الأجنة لكن لا يوجد دراسات كافية عند البشر ولكن الفائدة المرجوة منها تسمح باستعمالها على الرغم من الخطورة المحتملة الناجمة عن إعطائها.
- D: وهي الأدوية التي أثبتت الدراسات الكافية عند البشر أنها تحمل خطورة على الأجنة، لكن فائدة المعالجة بها ترجح على الخطورة الناجمة عنها.
- X: وهي الأدوية التي أثبتت الدراسات الكافية عند البشر والحيوانات أنها تحمل تأثيرات خطيرة على الأجنة ولا يمكن أن ترجح الفائدة المرجوة منها على خطورتها.