

## مقدمة تتضمن طرق إعطاء الأدوية Routes Of Drug Administration:

### أولاً: الاعطاء عبر القناة الهضمية ويتضمن

#### ■ الإعطاء الفموي oral administration:

أسهل الطرق وأكثرها شيوعاً ومن ميزاته أنه لا يحتاج إلى شخص مختص حتى يتم اعطاء الدواء ولكن هناك بعض السلبيات التي تتضمن:

- امتصاص بطيء أو غير كامل للدواء
- اختلاف الامتصاص بحسب طبيعة الدواء
- تخرب بعض الأدوية بالوسط المعدي (الحموضة والأنزيمات)
- الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول first pass effect التي تقلل من توافر الدواء قبل وصوله إلى الدوران الجهازى.
- عدم امكانية اعطاء الدواء لمريض في حالة غيبوبة.

#### ■ الإعطاء عبر المستقيم rectal:

يقي هذا الطريق من احتمال تخرب الدواء بتأثير الأنزيمات والحموضة المعدية وبشكل جزئي من التأثيرات الكبديّة (يتجنب 50% من الدوران الباي)، وله أهمية خاصة عندما يكون هناك حالة اقياء أو عندما يكون المريض غائياً عن الوعي أو في حالة وجود ممانعة لأخذ الدواء كما هي الحال عند الأطفال.

من سيئاته أن الامتصاص غير منتظم وغير كامل وأن العديد من الأدوية يمكن أن تسبب تخريش مخاطية المستقيم.

#### ■ تحت اللسان sublingual:

إن وضع المستحضر الدوائى تحت اللسان يسمح بامتصاص الأدوية مباشرة إلى الدوران العام مما يعطي تأثيراً سريعاً للدواء ويجنبه أثر التعرض لإفرازات المعدة والأمعاء ولتأثيرات المرور الكبدي الأول.

### ثانياً: الحقن أو الطريق الخلالي Parenteral administration

يستخدم للأدوية التي تكون قليلة الامتصاص من القناة الهضمية وللأدوية التي تتخرب في الجهاز الهضمي ولفاقدى الوعي وعند الحاجة للإسعاف السريع وله عدة أشكال:

#### ■ الحقن الوريدي (IV) intravenous injection

وهنا يدخل الدواء مباشرة إلى الدوران ولا يخضع لتأثيرات العبور الأول أو لتأثيرات الحموضة المعدية (توافر حيوي 100%) وهو يسمح بظهور تأثير علاجي فوري ويسمح باعطاء مستمر للأدوية والسوائل المغذية (IV infusion).

من سلبياته أنه قد يسبب إدخال الجراثيم نتيجة التلوث، كما يمكن أن يسبب التسريب الوريدي المطول أو تسريب دواء مهيج بجرعة عالية تشكل خثرات وريدية موضعية وقد يحدث أيضاً مع بعض الأدوية انحلال دم. يحتاج إلى شخص مختص لإيصال الدواء ويعتبر من أخطر الطرق في حال لم يتم انجازه بشكل جيد. يمكن اعطاء المحاليل المائية فقط.

#### ■ الحقن العضلي (IM) intramuscular injection

كذلك نتجنب العبور الأول وحموضة المعدة. يعتبر أقل خطورة ويتطلب خبرات أقل من الحقن الوريدي ويحقق امتصاص سريع للمحاليل المائية في حين يكون الامتصاص بطيئاً في حالة المحاليل الزيتية أو مطولة التأثير. من سيئاته أنه يسبب ألم في موقع الحقنة.

#### ■ الحقن تحت الجلد (SC) subcutaneous

يتميز الحقن تحت الجلد عن الحقن الوريدي بتقليل مخاطر تحلل الدم أو تخثره، ولكنه يتيح تأثير علاجي أبطأ وأطول. كما في الحقن العضلي، يحقق امتصاص سريع للمحاليل المائية في حين يكون الامتصاص بطيئاً في حالة المحاليل الزيتية أو مطولة التأثير يمتاز بسهولة الاعطاء الذاتي ولكن لا يستعمل للأدوية المهيجة ومن مساوئ الحقن تحت الجلد أنه في حال انخفاض تدفق الدم المحيطي يقل امتصاص الأدوية عبر هذا الطريق، وتكرار الحقن بنفس المكان يسبب حدوث تبدلات في النسيج الشحمي وامتصاص غير منتظم

#### ■ الحقن داخل القراب Intrathecal: تستخدم لإدخال الدواء مباشرة إلى السائل الدماغي الشوكي.

#### ■ الحقن داخل المفصل Intra-articular:

يمكن حقن بعض الأدوية في جوف المفصل لتأمين تركيز عال في حالات مرضية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي Rheumatoid arthritis

#### ■ أشكال أخرى للحقن (داخل تجاويف القلب، في الأدمة، داخل العظم)

### ثالثاً: الاستنشاق inhalation

يؤمن امتصاصاً سريعاً (مساحة امتصاص واسعة وجريان دموي غزير) وبالتالي تأثير علاجي سريع ويستخدم لاعطاء عدد من المخدرات الجهازية والأدوية الموسعة القصبية. من سلبياته: صعوبة أخذ الدواء من قبل بعض المرضى

### رابعاً: التطبيق الموضعي Topical

على الجلد أو الأغشية المخاطية (العين، الأنف، الأذن، المهبل): يؤمن امتصاص أبطأ من الطرق السابقة ويستخدم للحصول على تأثير موضعي.

## خامساً: عبر الجلد transdermal

تعطى للحصول على تأثير جهازي مثل اللصاقات Patches حيث يكون الامتصاص بطيء جداً ومطول ويعتمد على انحلالية الدواء بالدمس ولكن الدواء يتجنب المرور الكبدي. أمثلة: مضادات الذبحة القلبية، مضادات الاقياء، مانعات الحمل

## مبادئ الحركية الدوائية Pharmacokinetic Principles

بعد تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني يتعرض الدواء للمرور بالأطوار التالية:

1. الامتصاص absorption: وهي العملية التي يدخل فيها الدواء إلى الدوران الدموي.
2. التوزيع distribution: انتشار الدواء عبر سوائل وأنسجة الجسم وارتباطه بالبروتينات
3. الاستقلاب metabolism: تحول الدواء لأشكال يمكن إخراجها من الجسم بسهولة ويحصل عادة في الكبد.
4. الاطراح excretion: طرح الدواء ومستقلباته خارج الجسم إما في البول أو البراز أو طرق أخرى.

### 1. الامتصاص Absorption:

وهو مرور الدواء من مكان الاعطاء إلى الدوران الدموي ويكون الامتصاص كاملاً في حال أعطي الدواء حقناً وريدياً. يجب أن يخترق الدواء الخلايا وأغشيتها الخلوية حتى يصل إلى الدوران الدموي وتتكون الأغشية الخلوية من طبقة ثنائية من الشحوم الفوسفورية تتوجه فيها الأقطاب المحبة للماء نحو الخارج والأقطاب المحبة للدمس نحو الداخل مع وجود بروتينات متوزعة ضمنها تساهم هذه البروتينات في نقل بعض المواد بالإضافة إلى قنوات تسمح بمرور بعض المركبات القطبية عبرها.

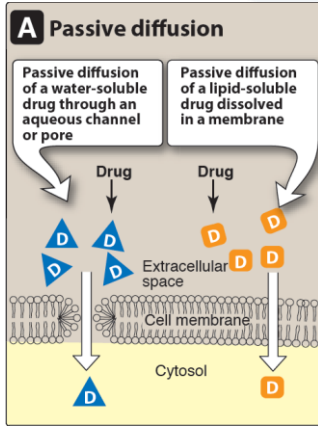
### 1. آليات الامتصاص من الجهاز الهضمي:

#### Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

يتم الامتصاص أو عبور المواد عبر الأغشية بعدة آليات مثل :

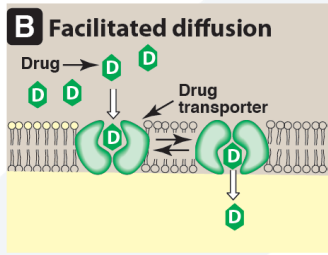
- الانتشار المنفعل (البسيط) passive diffusion و
- الانتشار المسهل facilitated diffusion
- النقل الفعال active transport
- الالتقام الخلوي أو الاحتساء endocytosis

## أولاً: الانتشار المنفعل



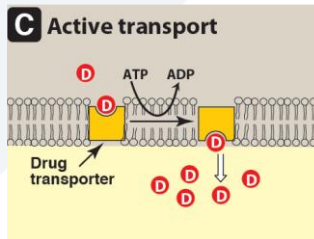
في هذه الحالة تنتقل المواد بشكل منفعل تحت تأثير تدرج التركيز من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأقل وهي عملية لا تحتاج للطاقة ولا لوجود نواقل وهي عملية غير تنافسية وعير قابلة للإشباع. تخترق المواد المنحلة بالماء الغشاء الخلوي عبر القنوات المائية أو المسام في حين تمر المواد المنحلة بالدهن مباشرة عبر الغشاء نظراً لقدرتها على الانحلال في الطبقات الدهنية لهذه الأغشية.

## ثانياً: الانتشار المسهل



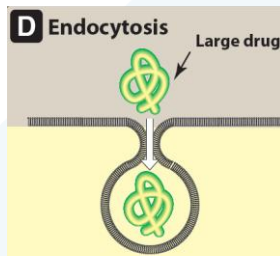
ينتقل الدواء كما في الانتشار المنفعل تحت تأثير تدرج التركيز من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأقل ولكن بواسطة حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء لتسهيل عملية نقل الجزيئات الضخمة، وهي عملية لا تحتاج لطاقة لكنها قابلة للإشباع ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل.

## ثالثاً: النقل الفعال



يتم نقل المواد عبر حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء بعكس تدرج التركيز (من الوسط منخفض التركيز إلى الوسط عالي التركيز) وهي عملية تتطلب طاقة (حلمة ATP) وقابلة للإشباع ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل.

## رابعاً: الالتقام الخلوي:

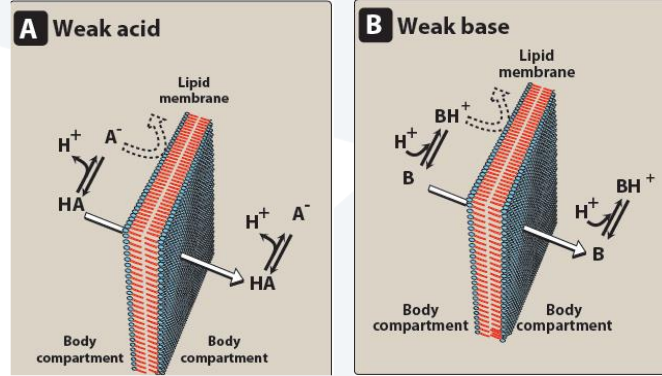


تستخدم لنقل المواد التي تتميز بحجمها الضخم حيث تتم إحاطة جزيء الدواء بجزء من الغشاء الخلوي ويتشكل حويصل يحمل الدواء إلى داخل الخلية. مثال: يتم نقل فيتامين B12 عبر جدار المعي بهذه العملية.

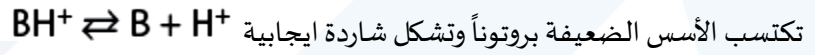
## 2.العوامل المؤثرة في الامتصاص:

تتضمن هذه العوامل بعض النقاط المتعلقة بالدواء وأخرى تتعلق بوسط الامتصاص

أولاً: تأثير pH على امتصاص الدواء:



إن معظم الأدوية المستخدمة تكون إما أسس ضعيفة أو حموض ضعيفة.



يمر الدواء عبر الأغشية الخلوية بشكل أفضل عندما يكون بالشكل غير المتشرد (HA, B)

تحدد درجة pH الوسط وقوة الحمض أو الأساس الضعيف (pKa) نسبة الشكل المتشرد إلى الشكل غير المتشرد.

يكون امتصاص الحموض الضعيفة أفضل في الأوساط الحمضية إلى المعتدلة، أما القلويات الضعيفة تمتص بشكل أفضل في pH أكبر أو يساوي 7

ثانياً: التدفق الدموي في موقع الامتصاص:

كلما ازداد التدفق الدموي كلما ازداد الامتصاص فمثلاً الامتصاص من الأمعاء أفضل من المعدة.

ثالثاً: مساحة سطح الامتصاص الكلية:

عندما يكون السطح حاوي على زغيبات يكون الامتصاص أفضل وهذا ما نجده في الأمعاء حيث تزيد مساحة سطح الامتصاص في الأمعاء عنه في المعدة بمعدل 1000 مرة.

رابعاً: زمن تماس الدواء مع سطح الامتصاص:

كلما ازداد زمن التماس مع سطح الامتصاص كلما ازداد الامتصاص.

تؤثر بعض العوامل الفيزيولوجية بزمن تماس الدواء مع سطح الامتصاص فمثلاً تنقص زيادة حركية الأمعاء من الامتصاص وذلك لإنقاص زمن التماس مع السطح ويسبب نقص زمن الافراغ المعدي زيادة في امتصاص الأدوية التي تمتص بشكل أساسي من الأمعاء في حين تنقص من امتصاص الأدوية الممتصة من المعدة.

يؤثر الشكل الصيدلاني الذي يتواجد فيه الدواء على عملية الامتصاص فمثلاً يصل الدواء المعطى بالحقن الوريدي مباشرة إلى مجرى الدم متجاوزاً مرحلة الامتصاص أما الدواء المعطى بشكل مضغوطات مثلاً فإنه يحتاج إلى مرحلة إضافية وهي عملية التفتت وخروج الدواء من الشكل الصيدلاني حتى تبدأ عملية الامتصاص.

## 2. التوزع والارتباط بالبروتينات distribution and protein binding:

التوزع هو عملية عكوسة ينتقل فيها الدواء من مكان إلى آخر في الجسم (ينتقل من مجرى الدم إلى السائل خارج الخلية ومن ثم إلى خلايا النسيج). عندما يصل الدواء إلى الدم عن طريق الامتصاص يرتبط جزء منه مع بروتينات البلازما بشكل عكوس.

### 1. العوامل المؤثرة على توزع الدواء:

- تدفق الدم أو الجريان الدموي إلى النسيج الهدف:  
يؤثر تدفق الدم إلى الأعضاء على سرعة انتشار الأدوية إليها حيث تنتشر الأدوية بسرعة إلى الأعضاء ذات التروية الدموية العالية كالدماع والقلب والكلى والأحشاء بينما تنتشر ببطء باتجاه الأعضاء ذات التروية الدموية الأخفض كالنسيج الشحمية والعظام.
- نفوذية الأوعية الشعرية:  
تؤثر بنية الأوعية الشعرية ونفوذيتها على توزع الدواء فمثلاً تملك الأوعية الدماغية بنية مستمرة وتتصل خلاياها القاعدية بنقاط اتصال محكمة tight junctions ولا تسمح للعديد من الأدوية بالمرور عبرها إلى الدماغ بينما تتصل الخلايا القاعدية للأوعية الدموية في الكبد والطحال بنقاط اتصال حاوية على فراغات Slit junctions تسمح حتى للجزيئات الكبيرة نسبياً للمرور عبرها.
- طبيعة الدواء وقدرته على العبور إلى الخلايا:  
تؤثر طبيعة الدواء (منحل بالماء أو بالدهن) على عملية انتشاره إلى الأعضاء حيث تنتشر الأدوية عالية الانحلال بالدهن مباشرة عبر الأغشية الخلوية وتدخل إلى الخلايا في حين أن المواد المحبة للماء لا تستطيع عبور الغشاء السيتوبلازمي وإنما عليها العبور من بين الفراغات الموجودة في الأوعية الدموية.

### 2. الارتباط بالبروتينات protein binding:

ترتبط الأدوية بعد وصولها إلى الدم ببروتينات الدم بشكل عكوس ويبقى جزء حر غير مرتبط. إن الجزء الحر من الدواء هو الذي ينفذ إلى النسيج وهناك يتحد ببروتينات هذه النسيج بشكل عكوس أيضاً ويعود الجزء الحر من الدواء بحركة عكوسة بين الدم والنسيج. (أي أن الجزء الحر غير المرتبط من الدواء هو الذي يمكنه أن يمر عبر الأغشية الخلوية)

أهم البروتينات الرابطة للأدوية هو الألبومين وتصنف الأدوية بحسب درجة ارتباطها ببروتينات البلازما إلى ثلاثة أصناف:

- أدوية عالية الارتباط (نسبة الدواء المرتبط < 75%)
- أدوية متوسطة الارتباط (نسبة الدواء المرتبط بين 25.75%)
- أدوية ضعيفة الارتباط (نسبة الدواء المرتبط > 25%)

إن أي عامل يؤدي إلى تغير في نسبة الدواء الحر إلى الدواء المرتبط لصالح الجزء الحر من الدواء قد يسبب مضاعفات خطيرة جداً ولذلك يجب تعديل الجرعة الدوائية.

### 3. الاستقلاب Metabolism:

#### 1. مفهوم الاستقلاب:

هو مجموعة التبدلات الكيميائية التي تطرأ على الدواء لتحويله إلى شكل أكثر حلاً للماء أو إلى شكل متشرد مما يسهل من عملية إطراره. يحدث الاستقلاب بشكل رئيسي في الكبد ويحدث أيضاً في الكليتين والرئتين والجهاز الهضمي والبلازما.

- قد يؤدي استقلاب الدواء إلى انهائه فعله
- أو أن الدواء يكون بشكل غير فعال عند تناوله ويتحول بعد الاستقلاب إلى شكله الفعال مثال: الليفودوبا أو أنه فعال ويستقلب إلى مستقلبات فعالة أيضاً.
- هناك بعض الأدوية التي لا تستقلب في الجسم أبداً مثل الليثيوم ويدوم تأثيرها إلى أن يتم إطرارها.

لا تستطيع الكلية أن تطرح الأدوية المحبة للدهم بشكل فعال حيث يحدث عود امتصاص لها على مستوى النبيب البعيد لذلك يجب أن تستقلب المركبات المحبة للدهم في البداية إلى مركبات أكثر قطبية ومن ثم تقترن نواتج الاستقلاب مع مركبات أخرى لتصبح أكثر انحلالاً في الماء وأقل انحلالاً في الدهم مما يسهل من إطرارها الكلوي.

#### 2. العوامل المؤثرة على الاستقلاب:

- الوراثة:
- تختلف سرعة الاستقلاب ما بين البشر وذلك حسب العرق فمثلاً يمكن لنشاط الأنزيمات المسؤولة عن الأكسدة أن تختلف من شخص إلى آخر.
- العمر:
- تكون سرعة الاستقلاب والافراغ المعدي لدى حديثي الولادة أقل منها عند الأشخاص البالغين.
- وجود أدوية أخرى:
- إن إعطاء الأدوية مع بعضها قد يغير من استقلاب العديد منها ويكون ذلك عن طريق التنشيط أو التثبيط الأنزيمي مما يؤدي إلى تغير الفعالية الفيزيولوجية.

### 1. مفهوم الإطراح ومراحله:

وهو عملية التخلص من المادة الفعالة بشكل غير عكوس ويتم عادة وبشكل رئيسي بواسطة الكلية أو الإطراح الصفراوي وقد يحدث أيضاً عن طريق الرئتين كالمخدرات الغازية أو اللعاب أو العرق.

يستلزم طرح الدواء من الجسم أن يكون الدواء قد أصبح قطبياً بدرجة كافية. ويشمل الإطراح الكلوي ثلاث عمليات:

- الترشيح الكبيبي Glomerular filtration: تمر معظم الأدوية بشكلها الحر من الدم إلى محفظة بومان ويتعلق الترشيح الكبيبي بمدى ارتباط الدواء ببروتينات البلازما
- الإفراز النبيبي الفعال Proximal tubular secretion ويتم إفراز الدواء إلى لمعة النبيب البولي عبر حوامل تحتاج للطاقة (نقل فعال)
- عود الامتصاص النبيبي المنفعل Distal tubular reabsorption كلما تحرك الدواء باتجاه النبيب البعيد تزداد تراكيزه في لمعة النفرون بالنسبة لتراكيزه في الدم وإذا كان الدواء يملك خواص انحلال في الدم عالية فيعاد امتصاصه مرة أخرى إلى الدم بالانتشار المنفعل.

### 2. العوامل المؤثرة على الإطراح الكلوي:

- درجة pH البول: يعتمد إطراح الدواء على درجة تشرده التي تعتمد بدورها على درجة pH البول. تطرح الأدوية المتشردة والقطبية بشكل أكبر حيث لا تتم إعادة امتصاصها في النبيب البعيد. إن تغيير درجة pH البول (عن طريق إعطاء كلور الأمونيوم أو بيكربونات الصوديوم) يؤثر على تشرد الدواء (يزيد أو يقلل من التشرد) مما يعدل من قابلية الدواء لإعادة الامتصاص وبالتالي يؤثر في إطراحه. فمثلاً تسبب قلونة البول زيادة في إطراح الحموض الضعيفة مثل الساليسيلات والسلفوناميدات أما حمضنة البول فتسبب العكس.

- معدل جريان البول: يؤثر معدل جريان البول في إطراح الأدوية التي يتأثر إطراحها بدرجة pH البول كالحموض والأسس الضعيفة. يزداد إطراح هذه الأدوية بزيادة معدل الجريان (تناول كميات كبيرة من الماء لتحريض الأدرار أو استخدام المدرات)
- الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء

تؤثر انحلالية الدواء في الدم على عملية الإطراح حيث يعاد امتصاص المواد المحبة للدم بشكل أكبر مما يقلل من إطراحها. يؤثر حجم جزيئة الدواء على طريقة الإطراح: تطرح الأدوية ذات الوزن الجزيئي أقل من 300 دالتون عبر الكلية



- ارتباط الدواء ببروتينات البلازما
- لا يمكن للأدوية المرتبطة ببروتينات الدم أن تعبر بالترشيح الكبيبي وإنما تعبر الأجزاء الحرة فقط.
- الجريان الدموي إلى الكلية
- زيادة التدفق الدموي إلى الكلية يزيد من الترشيح الكبيبي والافراز النببي الفعال
- العوامل الحيوية: يختلف الاطراح بحسب العمر والجنس. حيث يكون معدل الاطراح الكلوي أقل بـ 10% عند النساء مقارنة بالرجال وكذلك أقل بـ 30 . 40% عند حديثي الولادة مقارنة بالبالغين وتقل فعالية الوظيفة الكلوية عند المسنين.
- التداخلات الدوائية: مثلاً يثبط البرونسيديد من اطراح البنسلينات.

### 3. طرق الاطراح الأخرى:

- الاطراح الصفراوي Biliary excretion:  
يعتبر هاماً في اطراح الأدوية ذات الوزن الجزيئي الكبير. يرتبط الدواء نفسه أو مستقلباته بالحموض الصفراوية ويفرز الناتج إلى الأمعاء ومن ثم يطرح مع البراز. قد يحصل ضمن الأمعاء فك الارتباط بين الدواء والحموض الصفراوية فيعاد امتصاصه من جديد هذا يعني أن الدواء دخل ما يسمى الحلقة الكبدية المعوية أو الدوران الكبدي المعوي ويعتبر هذا هاماً في استقلاب الفيتامينات والفوليك أسيد والهرمونات.
- الاطراح الرئوي Pulmonary excretion:  
تمتص المواد الغازية والطيابة مثل المواد المخدرة عبر الرئة بالانتشار البسيط وتطرح أيضاً عبر الرئة. يعتبر الجريان الدموي الرئوي ومعدل التنفس وانحلالية المواد من العوامل المؤثرة على الاطراح الرئوي.
- الاطراح عبر اللعاب Excretion via saliva:  
تطرح بعض الأدوية المنحلة بالدم وغير المتشردة عبر اللعاب مثال: الكافئين والتيوفيلين والفتنوين.
- الاطراح عبر الحليب Excretion via breast milk:  
تطرح بعض الأدوية المنحلة بالدم وغير المتشردة عبر الحليب ويمكن تصنيف ذلك ضمن الآثار غير المرغوبة للدواء.

## مقدمة إلى علم تأثير الأدوية

### Introduction to pharmacology

علم الأدوية هو العلم الذي يدرس تأثير المواد في الأنظمة الحية عن طريق ارتباطها بمستقبلات أو جزيئات منظمة لتنشط أو تثبط عمليات محددة في الجسم. تستخدم هذه المواد لتحقيق غاية علاجية عند المريض أو لتأثيرها السمي على بعض الطفيليات (العوائل) التي تسبب المرض.

يعرف علم الأدوية الطبي بأنه علم المواد المستخدمة في الوقاية والتشخيص ومعالجة الأمراض. أما علم السموم فهو فرع علم الأدوية المختص بدراسة التأثيرات غير المرغوبة لهذه الأدوية على الأنظمة الحية.

يتضمن التفاعل بين الدواء والجسم شقين أساسيين هما:

الديناميكية الدوائية pharmacodynamic processes وتتضمن دراسة تأثير الدواء على الجسم وآلية فعله. الحرائك الدوائية pharmacokinetic processes وتتضمن دراسة تأثير الجسم على الدواء فيما يخص الامتصاص والتوزيع والاطراح. حيث يتم بالاعتماد على هذه المعلومات اختيار دواء معين وطريقة اعطاء معينة لمريض معين (مريض فشل كلوي مثلاً).

#### طبيعة الدواء:

يعرف الدواء بأنه أي مادة قادرة على تعديل وظائف الجسم من خلال فعلها الكيميائي. تتفاعل جزيئة الدواء التي تكون عبارة عن شاد (activator) agonist أو مناهض /حاصر (inhibitor) antagonist مع جزيء هدف محدد ضمن النظام الحيوي (المستقبل receptor) الذي يلعب دوراً تنظيمياً.

حتى يتفاعل الدواء كيميائياً مع المستقبل، يجب أن يمتلك هذا الدواء خصائص محددة فيما يخص الحجم والشحنة الكهربائية والشكل والتركيب الذري. ويجب أن يمتلك خصائص تمكنه من الانتقال من موضع الاعطاء إلى موضع التأثير. أخيراً، يجب أن يتم ابطال فعل الدواء أو طرحه خارج الجسم بمعدل معقول حتى يكون لفعله زمناً محدداً.

يجب أن يسمح شكل الدواء بارتباطه بمسقبله برابطة معينة. أي أنه يجب أن يتناسب مع شكل المستقبل كما يتناسب المفتاح مع القفل.

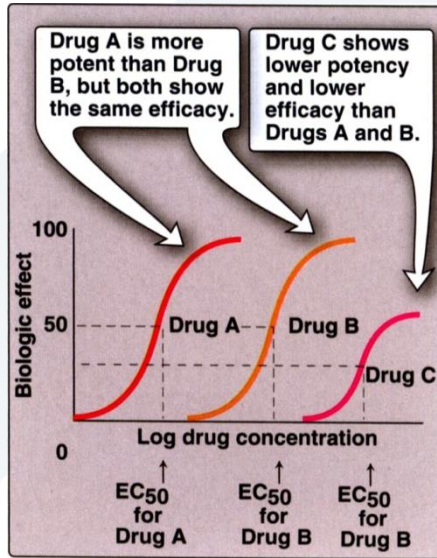
### مبادئ الديناميكية الدوائية Pharmacodynamic Principles

حتى يبدي دواء ما مفعول معين يجب أن يرتبط بالمستقبل. والمستقبل receptor هو جزيء يرتبط به الدواء في موقع الارتباط من أجل احداث تغيير في النظام الحيوي.

الجزيء المؤثر effector هو الجزيء الذي يترجم عملية ارتباط الدواء مع المستقبل إلى فعالية خلوية مثال أنزيم الأدينيل سيكلاز.

منحنى جرعة - استجابة:

من المعلوم أن زيادة تراكيز الدواء في الجسم ستسبب زيادة تأثيراته، أي أن الاستجابة للدواء تكون تدرجية، لذلك عندما



يتم قياس الاستجابة لتراكيز متزايدة من دواء وعندما يتم تمثيل ذلك على مخطط أحد محاوره تمثل الاستجابة Y والمحور الآخر هو تركيز الدواء X نحصل على ما يسمى منحنى جرعة- استجابة dose-response curve وعادة يتم تمثيل هذه العلاقة على أوراق نصف لوغاريتمية (تؤخذ لوغاريتمات تراكيز الدواء على محور والاستجابة على محور آخر)، ويمكن أن تساعدنا هذه المنحنيات في الحصول على مفهومين هامين هما فعالية الدواء وكفاءته.

يشير مصطلح الفعالية الدوائية efficacy إلى شدة الاستجابة الحيوية عند ارتباط الدواء بالجزيء الهدف (مستقبل، أنزيم، قناة شاردية...الخ) وكذلك

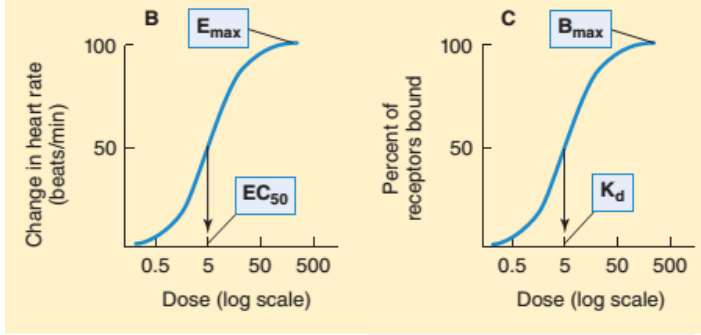
فهو يعني التأثير الأقصى الذي يمكن أن يحدثه الدواء إذا رفعت الجرعة إلى أعلى مستوى قابل للتحمل وقد يطلق على الفعالية مصطلح الفعالية العظمى أيضاً ويرمز لها Emax. ويجب تمييز الفعالية عن الألفة affinity وهي قدرة الدواء على الارتباط بالمستقبل.

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<sub>50</sub> أي كلما كان EC<sub>50</sub> أقل كلما كان الدواء أكثر كفاءة.

مثال: دواء candesartan أكثر كفاءة من الدواء irbesartan لأنه يحقق فعالية خافضة لضغط الدم مماثلة لما يحققه ال irbesartan بجرعة أقل. (جرعة الكانديزارتان 4-32 ملغ في حين جرعة الاربيزارتان 75-300 ملغ).

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



الأخر يمثل نسبة عدد المستقبلات المرتبطة لنحصل على مخطط يسمى منحنى جرعة-ارتباط dose-binding graph، ويعطينا هذا المخطط قيمة هامة وهي:

$K_d$ : تمثل تركيز الدواء اللازم للارتباط مع 50% من المستقبلات، وهو يعطينا فكرة عن ألفة الدواء للمستقبل وكلما كانت قيمته منخفضة كانت الألفة أعلى.

### 3. العلاقات الكمية ما بين الجرعة والاستجابة:

#### Quantal Dose-Response Relationships

ويحصل عليها عندما يتم تحديد الجرعة اللازمة لإحداث تأثير محدد عند كل فرد من مجموعة ما، وهي تساهم 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  $ED_{50}$ : الجرعة الوسطية التي تسبب استجابة عند 50% من الأشخاص الذين طبق عليهم الدواء
- الجرعة السامة الوسطية  $TD_{50}$ : الجرعة الوسطية التي تسبب سمية عند 50% من الأشخاص المطبق عليهم الدواء
- الجرعة القاتلة الوسطية (عند الحيوانات)  $LD_{50}$ : الجرعة الوسطية التي سببت موت 50% من الحيوانات المدروسة.

#### 4. المشعر العلاجي (TI) therapeutic index:

وهو النسبة ما بين  $TD_{50}$  وبين  $ED_{50}$ ، بمعنى آخر هو النسبة ما بين جرعة الدواء التي تسبب السمية إلى تلك التي تسبب التأثير السريري المرغوب عند مجموعات الأفراد. المشعر العلاجي هو: الجرعة من الدواء التي تسبب السمية عند نصف المجموعة/ الجرعة من الدواء التي تسبب الفعالية السريرية عند نصف المجموعة

إذاً هو مقياس لمدى أمان الدواء وكلما كانت قيمته عالية كان الدواء أكثر أماناً، ونظراً لصعوبة 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. الوارفارين يملك نافذة علاجية ضيقة أما البنسلين فناذته العلاجية واسعة.

## 2. أساسيات الديناميكية الدوائية:

الشاد agonist هو دواء يرتبط بالمستقبل ويؤدي إلى تفعيله وحدث تأثير effect بعد الارتباط بشكل مباشر أو غير مباشر. المعاكس أو المعاكس antagonist: هو دواء يرتبط بالمستقبل فيمنع بذلك تفعيل هذا المستقبل من قبل الشاد ويتنافس معه على هذا المستقبل. مثال: atropine دواء حاصر لمستقبلات الأستيل كولين حيث يمنع وصول الأستيل كولين إلى المستقبل ويبقي على هذا المستقبل في الحالة غير الفعالة مما يقلل من تأثير الأستيل كولين والأدوية المشابهة له. يمكن التغلب على فعل المعاكس بزيادة جرعة الشاد. ترتبط بعض المعاكسات بشكل غير عكوس مع المستقبل ولا يمكن عندها التغلب على تأثيرها بزيادة جرعة الشاد.

تعتمد قوة الشاد على مدى ألفته affinity للمستقبل من جهة وعلى مدى فعاليته efficacy (قدرته على احداث تأثيرات) من جهة أخرى. يمتلك المعاكس ألفة للمستقبلات أما فعاليته فتعتبر معدومة (لا يؤدي إلى احداث تأثير).

الشاد الجزئي: دواء يرتبط مع نفس المستقبلات ويفعلها بالأسلوب ذاته ولكنه لا يبدي نفس التأثير الكبير الذي تبديه الشادات الكلية وذلك مهما ارتفع تركيزه (أقل كفاءة). يبدي تأثيراً شاداً بغياب الشاد الكلي وتأثيراً حاصراً بوجوده.

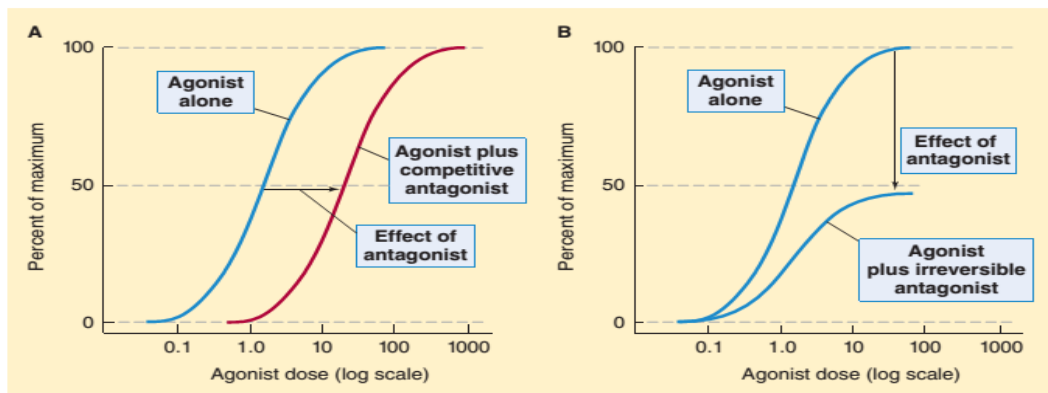
الشادات التي تثبط الجزئيات التي ترتبط بها:

تبدي بعض الأدوية فعلاً مماثلاً لفعل دواء شاد ما عن طريق تثبيط الجزئيات المسؤولة عن إنهاء فعل هذا الشاد الفيزيولوجي. مثال: مثبطات أنزيم الأستيل كولين أستراز التي تبدي فعلاً محاكي للتأثير الكوليني من خلال ابطاء عملية تدرك الأستيل كولين بشكل مماثل تماماً للشادات الكولينية ولكن من دون أن ترتبط بالمستقبلات الكولينية. ولأن هذه الأدوية تضخم من تأثير الشاد الفيزيولوجي فهي تعتبر أكثر نوعية وأقل سمية من الشادات الخارجية.

تعمل المعاكسة الدوائية بعدة آليات:

- معاكسة كيميائية: تفاعل بين مادتين في محلول لإعطاء مادة عديمة الفعالية مثال: تفاعل المواد المخلبة (chelating agents) مع المعادن الثقيلة السامة لإبطال مفعولها. مثال آخر: يرتبط بروتامين سلفات (مشحون ايجاباً) مع الهيبارين (مشحون سلباً) ويشكل معه معقد يلغي تأثيراته.
- معاكسة الحركية الدوائية: عن طريق تأثير دواء ما على امتصاص أو استقلاب أو اطراح دواء آخر بشكل يبطل من تأثيره.

■ معاكسة تنافسية Competitive: حيث يرتبط الدواء ان بنفس المستقبل بشكل عكوس أو غير عكوس من دون أن تسبب تفعيل المستقبل. في حال الارتباط عكوس، يمكن التغلب على المعاكس بزيادة جرعة الشاد أما في الارتباط غير العكوس فلا يمكن ذلك. عند وجود المعاكس والشاد معاً يسبب وجود المعاكس التنافسي ازاحة في منحنى جرعة- استجابة المتعلق بالشاد نحو اليمين على المحور الأفقي الذي يمثل لوغاريتم تراكيز الجرعات (أي يجب زيادة الجرعة للحصول على تأثير الشاد) ولكن يمكن الحصول على نفس التأثير الأعظمي لأنه عندما يتم زيادة تراكيز الشاد بشكل كافي يمكن له أن يزيح المعاكس من مواقع ارتباطه ويسبب تفعيل المستقبل حتى الوصول الى الفعالية العظمي للناهض.



■ معاكسة لا تنافسية noncompetitive: يرتبط المعاكس غير التنافسي مع موقع آخر (موقع متفارغ) وهذا الارتباط يمنع تفعيل المستقبل حتى لو ارتبط الشاد بموقعه الفعال فيها. مثال حاصرات قنوات الكالسيوم الفيراباميل والنيفيديبين التي تعاكس تقلص العضلات الملساء الناجم عن الأدوية الأخرى. لا يسبب المعاكس غير التنافسي ازاحة في منحنى جرعة- استجابة نحو اليمين ولا يسمح للناهض بالوصول الى قمة تأثيراته.

■ معاكسة فيزيولوجية: عندما يلغي دواء فعل الآخر. مثال: يحرض الهيستامين الخلايا الجدارية المعدية على افراز الحمض، يقوم الأميرازول بتثبيط مضخة البروتون مما يمنع افراز الحمض. مثال آخر: يعاكس الابينفرين تأثيرات الهيستامين المقبضة للقصبات من خلال ارتباطه مع مستقبلات غير تلك التي يرتبط بها الهيستامين، حيث أن ارتباط الابينفرين بمستقبلات بيتا 2 في القصبات يسبب حدوث توسع قصبي أما ارتباط الهيستامين بمستقبلات H1 في القصبات يسبب تقبضها.

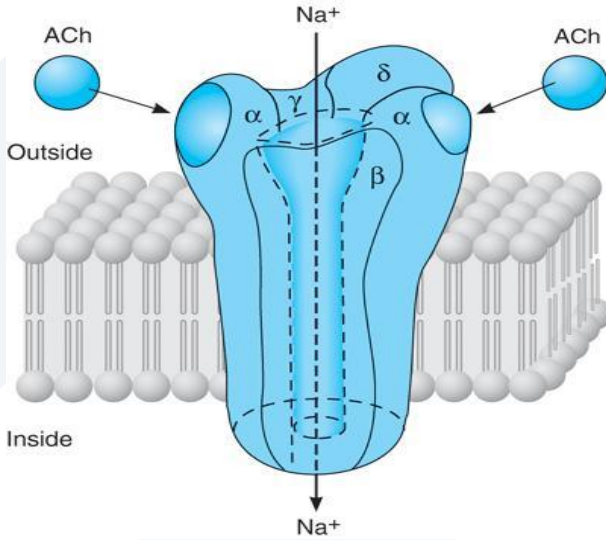
### 3. مستقبلات الأدوية:

وهي جزيئات نوعية تتداخل معها الأدوية وتسبب احداث تبدلات خلوية معينة ويجب أن تكون انتقائية كي تسبب استجابة خاصة بربطه معينة، ومعظمها عبارة عن بروتينات وهذه تصنف الى مجموعات رئيسية هي:

1. مستقبلات القنوات الشاردية المتعلقة بالربطه ligand-gated ion channels
2. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G G-protein coupled receptors
3. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات enzyme-linked receptors (منها من يملك فعالية أنزيمية بنوية، أو أنها تسبب تفعيل أنزيمات مرتبطة بها).
4. المستقبلات داخل الخلية intracellular receptors

إن المستقبلات من الأنماط الثلاثة الأولى كلها مستقبلات تعبر الغشاء السيتوبلاسي للخلية، أما النمط الرابع فهي مستقبلات تتوضع داخل الخلية (في السيتوبلاسم أو نواة الخلية)

### 1. مستقبلات القنوات الشاردية المتعلقة بالربطه:

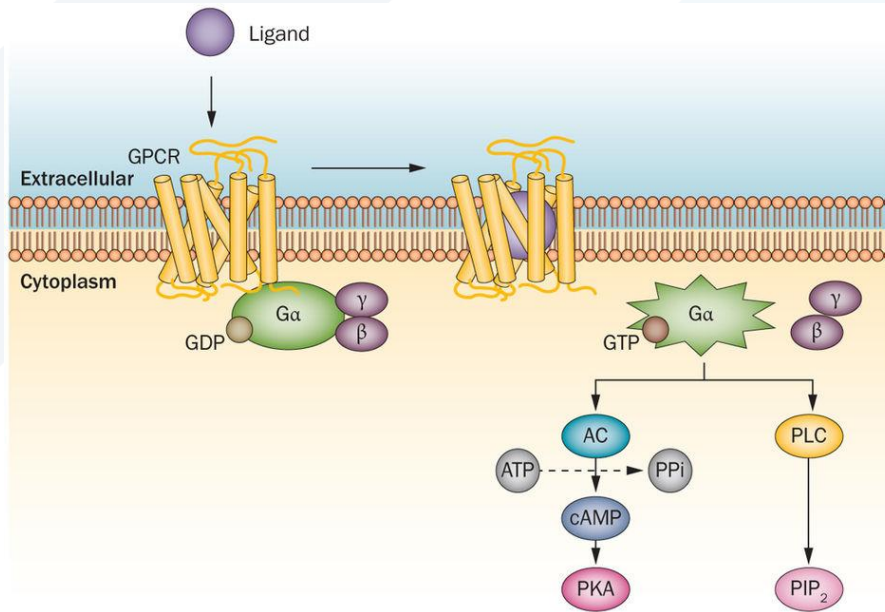


وهذه المستقبلات ترتبط بشكل مباشر مع قنوات شاردية عابرة لغشاء الخلية ويسبب ارتباط الربطه بها (مثلاً دواء أو ناقل عصبي) إما فتح أو إغلاق هذه القنوات الشاردية وبالتالي تبدلات في تدفق الشوارد عبرها، وبالنتيجة فهي تسبب تغيرات في الكمون الكهربائي للخلية (ازالة استقطاب أو فرط استقطاب مثلاً)، وتكون الاستجابة هنا سريعة جداً (ميلي ثانية). تتواسط هذه المستقبلات عدة وظائف مثل النقل العصبي، التوصيل القلبي وتقلص العضلات ومن أهم الأمثلة عنها المستقبلات النيكوتينية ومستقبلات الغابا GABA.

### 2. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G:

وهذه المستقبلات عبارة عن ببيتيدات مؤلفة من 7 مناطق تمتد عبر الغشاء وتكون مرتبطة بالبروتين المسى اختصاراً البروتين G (جاءت تسميته من ارتباطه مع نيكلويد الغوانين) وهذا البروتين يتوضع على سطح الغشاء باتجاه الداخل (باتجاه الستوبلاسم) وهو يتألف من 3 تحت وحدات: ألفا وبيتا وغاما، ترتبط تحت الوحدة ألفا مع ثنائي فوسفات الغوانوزين (GDP) guanosin diphosphate أو مع ثلاثي فوسفات الغوانوزين GTP حسب حالة المستقبل (ارتباطه بربطه أو لا)، وتحت الوحدات بيتا وغاما تساهم في توضع البروتين في الغشاء.

عندما يرتبط الدواء بالجزء الخارجي من المستقبل يحل الـ GTP محل الـ GDP المرتبط بتحت الوحدة ألفا وبعدها تتفارق تحت الوحدة ألفا المرتبطة بالـ GTP عن البروتين G وتتفاعل مع مكونات خلوية أخرى (أنزيم، بروتين أو قناة شاردية) مما يقود لتشكيل مركبات أخرى تسمى المرسل الثانوي مثل تفعيل الأدينيل سيكلاز وتشكل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) cyclic adenosine monophosphate اعتباراً من الـ ATP، حيث يساهم cAMP في تنظيم فعالية عدد من البروتينات الخلوية الأخرى (الفسفرة)، أو تفعيل الفوسفوليباز C الذي بدوره يسبب تشكل اينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP3) inositoltriphosphate ودي أسيل غليسيرول (DAG) diacylglycerol والتي تنظم تراكيز الكالسيوم الحر داخل الخلية. وتستغرق الاستجابة الناجمة عنها عدة ثوان أو دقائق، وهي من الأنماط المتوافرة بنسبة عالية وتساهم في عمليات النقل العصبي أيضاً والعديد من العمليات الأخرى.  
مثال عنها: مستقبلات النورابينفرين.



للبروتين G عدة أنماط ولكن أهمها هي:

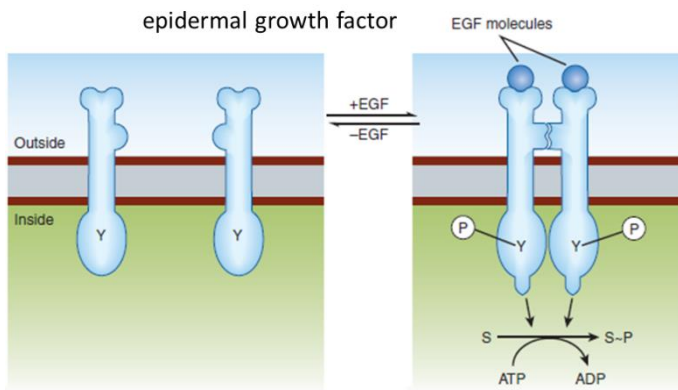
Gs: يفعل عادة الأدينيل سيكلاز ويقود لزيادة تراكيز cAMP داخل الخلية الذي ينظم فسفرة عدد من البروتينات.  
Gi: يثبط AC وبالتالي يقلل تراكيز cAMP داخل الخلية، أو يمكن أن يسبب فتح قنوات البوتاسيوم في القلب ويسبب تباطؤ عدد ضربات القلب.

Gq: يسبب تفعيل الفوسفوليباز C وبالتالي زيادة تراكيز IP3 وتراكيز DAG داخل الخلية.

### 3. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات:

وتتراوح فترة الاستجابة ما بين دقائق حتى ساعات وهي تصنف إلى:

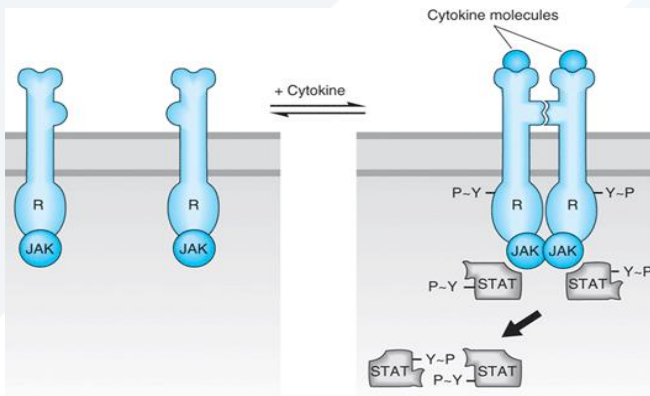




1. المستقبلات ذات الفعالية الأنزيمية البلازمية كمكون رئيسي في بنيتها ووظيفتها، عندما ترتبط الربطة معها تتفعل التيروسين كيناز الخاصة بها وتحدث فسفرة ذاتية لها كما أنها تفسفر ثملات التيروسين على بروتينات معينة أخرى، وتنظم هذه المستقبلات عمليات النمو والاستقلاب والتميز الخلوي.

أمثلة عنها مستقبلات الانسولين، وعامل النمو البشري (EGF epidermal growth factor).

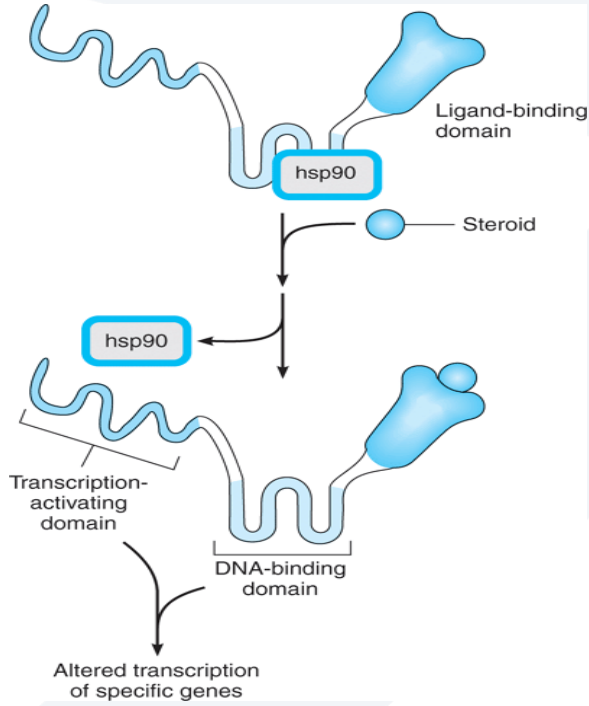
2. والنمط الثاني من هذه المستقبلات يسمى أحياناً مستقبلات السيتوكينات وهي تختلف عن السابقة بأن أنزيم التيروسين كيناز لا يكون جزء من بنيتها إنما يرتبط مع المستقبل برابطة ويكون من عائلة الكيناز المسماة (JAK) janus kinase.



بعد ارتباط الربطة بالمستقبل وتشكيل الثنائي تسبب أنزيمات التيروسين كيناز المرتبطة فسفرة ذاتية للمستقبل وهذا يسبب فسفرة بروتينات أخرى تسمى محول الإشارة ومفعل النسخ (STAT) Signal Transducer and Activator of Transcription: وكذلك يتشكل جزيء مثنوي من هذا البروتين الذي يتفارق عن المستقبل و يذهب إلى نواة الخلية ليفعل المورثة النوعية.

#### 4. المستقبلات داخل الخلية:

ويكون المستقبل هنا داخل الخلية وليس على سطحها بعكس الأنماط السابقة من المستقبلات ويجب على الربطة أن تنتشر إلى داخل الخلية حتى ترتبط به، ويسبب ارتباطها مع المستقبل عند بعضها مثل القشرانيات السكرية تفارق بعض البروتينات التي تكون مرتبطة معها حيث تساهم هذه البروتينات في بقائها بحالة مثبطة.



وعند ارتباط الرابطة بالمستقبل مهاجر معقد دواء مستقبل إلى النواة ويرتبط هناك مع منطقة خاصة في الدنا (تسمى عناصر الاستجابة للرابطة) وينظم بذلك التعبير الجيني لعدد من الجينات ويتم تفعيل عدد من عوامل الانتساخ وما يليه من اصطناع البروتينات التي تعبر عنها الجينات التي تم التأثير عليها (قد تسبب زيادة أو نقصان في التعبير الجيني) ولا تظهر تأثيراتها قبل نصف ساعة وتتراوح فترة الاستجابة من ساعات حتى أيام. مثال عنها: الهرمونات الستيرويدية، هرمونات الدرق، فيتامين د.

#### 4. التأثيرات الجانبية للدواء:

يمكن للدواء أن يسبب بالإضافة للفعل العلاجي المرغوب تأثيرات أخرى غير مرغوبة وتسمى هذه التأثيرات بالتأثيرات الجانبية side effects أو التأثيرات العكسية adverse effects وقد تكون هذه التأثيرات خفيفة أو مؤذية وخطيرة. قد تكون هذه التأثيرات ناجمة عن آلية عمل الدواء الأساسية وهنا يتوقع حدوث هذه التأثيرات مع كل الأدوية التي تبدي نفس آلية العمل (النزف مع مضادات التخثر، فرط بوتاسيوم الدم مع حاصرات المستقبلات القشرانية المعدنية) وفي الكثير من الأحيان تكون هذه التأثيرات عكوسة وتخف مع تخفيض جرعة الدواء لكنها أحياناً تكون خطيرة ومن الصعب معاكستها مثل النزف الدماغي الناجم عن مضادات التخثر والسمات الدماغي الناجم عن خافضات سكر الدم والانسولين، وبعضها يكون ناجم 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 الأمينوغليكوزيدات، الطنين الناجم عن الاسبرين)، 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 النتروفورانتونين). 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.