

المحاضرة الثانية: مبادئ الديناميكية الدوائية

:Pharmacodynamic processes

ضبط وظائف اجهزة الجسم

- الانسان من وجهة نظر فيزيولوجيه يتكون من الاجهزة كالجهاز الهضمي مثلا وكل جهاز يتكون من اعضاء وكل عضو من نسيج وكل نسيج من خلايا، الدواء بشكل عام يتوجه الى الخلايا ليقوم بتأثيره.

الديناميكية الدوائية (تأثير الدواء في الجسم) هو ما يضمن استمرارية عمل وظائف الجسم بطريقة صحيحة.

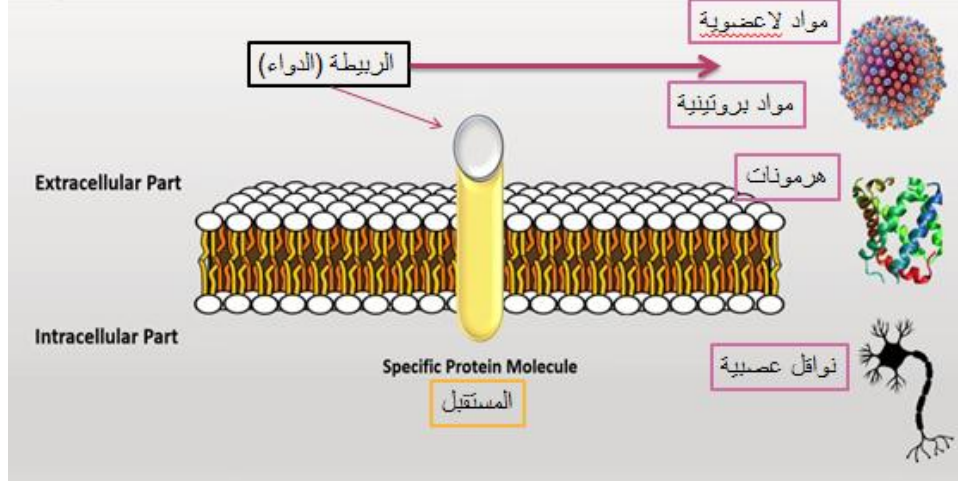
الطبيعة الفيزيائية والكيميائية للدواء:

قد يكون الدواء صلب في درجة حرارة الغرفة (الأسبرين والأترابين) سائل (النيكوتين والكحول الايتيلي) غاز (أول أكسيد الآزوت)

تنوع الطبيعة العضوية للدواء:

- ❖ سكريات (ألجينات، الشتوزان، حمض الهيالورونيك)
- ❖ بروتينات (الإنسولين)
- ❖ ليبيدات (الهرمونات الجنسية الأنثوية ذات الطبيعة الستيروئيدية والهرمون الكظري الكورتيزون)
- ❖ وحتى أجزاء RNA (علاجات السرطان)
- ❖ قد يكون الدواء أيضا من طبيعة لاعضوية (الليثيوم، الحديد والمعادن الثقيلة).

❖ أغلب الأدوية تكون عضوية إما حموض أو أسس ضعيفة.



حجم الدواء:

من صغير جدا: شاردة الليثيوم بوزن جزيئي 7.

إلى كبير جدا: ألتيبلاس (حال خثرات) بوزن جزيئي = 59050.

وبشكل عام تتراوح الأوزان الجزيئية للأدوية بين 100 إلى 1000.

حتى يتناسب الدواء مع نمط معين من المستقبلات يجب أن يكون متفردا في شكله وشحنته وخصائصه

الأخرى لمنع ارتباطه مع مستقبلات أخرى لذلك يجب ألا يقل الوزن الجزيئي للدواء عن 100.

حتى يكون قادرا على الانتشار داخل الجسم من موقع الاعطاء إلى موقع التأثير يجب ألا يزيد الوزن الجزيئي

للدواء عن 1000.

الأدوية ذات الوزن الجزيئي أعلى من 1000 لا تنتشر بسهولة داخل الجسم ولذلك تعطى هذه الأدوية

مباشرة ضمن الحيز الذي يجب أن تعمل فيه مثال : ألتيبلاس alteplas يعطى حقنا بالوريد.

حتى يبدي دواء ما مفعول معين يجب أن يرتبط بالمستقبل. يعتبر هذا الارتباط على المستوى الخلوي الخطوة الأولى لسلسلة معقدة من الأحداث تتضمن

- المستقبل receptor هو جزيء يرتبط به الدواء في موقع الارتباط من أجل أحداث تغيير في النظام الحيوي.
- الجزيء المؤثر هو الجزيء الذي يترجم عملية ارتباط الدواء مع المستقبل إلى فعالية خلوية مثال أنزيم الأذليل سيكلاز. قد يكون جزء من المستقبل وقد يكون جزيء منفصل عنه.

كيف يؤثر الدواء في الجسم:

يؤثر الدواء على:

- النواقل العصبية (ليفودوبا - دوبامين)
- القنوات (ليدوكائين حصر قنوات Na)
- المستقبلات (شادات وحاصرات)
- انزيم معين والانزيمات ممكن تكون خارج او داخل الخلية.
- مبدأ عمل الادوية هو اما تحفيز او حصر تأثير هذه الادوات التي تتحكم بفعالية وتأثير الخلية.
- من الممكن أيضا ان يكون الدواء هو تعويض نقص مادة في الجسم (فيتامينات).
- من الممكن أن يكون تأثير الدواء هو نشاطه السمي ضد الطفيليات والجراثيم والفيروسات.
- الهرمونات أيضا تساعد في التحكم بالجسم في مجالات مهمة كثيرة سواء في الضغط الدم مثال عليها الانسولين والادريينالين هرمونات

مصطلحات

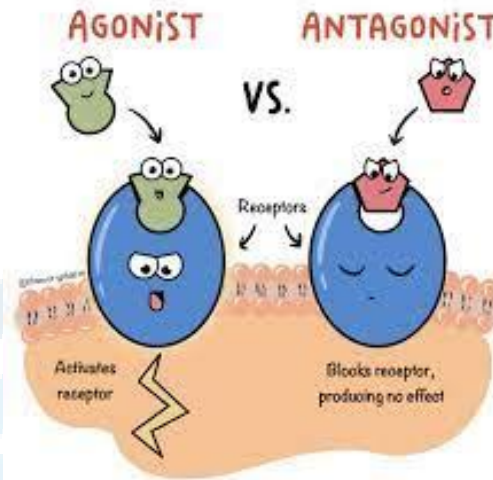
- من المعلوم أن زيادة تراكيز الدواء في الجسم ستسبب زيادة تأثيراته او مدة فعاليته.
 - الفعالية الدوائية: شدة الاستجابة الحيوية عند ارتباط الدواء بالجزيء الهدف!
 - ❖ اذا وجد استجابة حيوية يكون دواء فعال.
 - ✓ الجزيء الهدف هو مستقبل، أنزيم، قناة شاردية...الخ
 - الألفة وهي قدرة الدواء على الارتباط بالمستقبل (بغض النظر حدثت استجابة أو لم تحدث).
 - الكفاءة: هي كمية الدواء اللازمة لإحداث استجابة معينة، وكلما كانت هذه الكمية أقل كان الدواء أكثر كفاءة.
- مثال: دواء كانديسارتان (مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين) أكثر كفاءة من الدواء ايربيسارتان لأنه يحقق فعالية خافضة لضغط الدم مماثلة لما يحققه الايربيسارتان بجرعة أقل. (جرعة الكانديسارتان 4 - 32 ملغ في حين جرعة الايربيسارتان 75 - 300 ملغ).

النافذة العلاجية عند البشر:

- هو مقياس مدى أمان الدواء وكلما كانت قيمته عالية كان الدواء أكثر أمانا
- نظرا لصعوبة تحديد الجرعات الكلية السامة عند البشر يستعمل مفهوم يسمى النافذة العلاجية 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.

التفاعل بين الربيطة والمستقبل:



حسب نوع الربيطة: عندما ترتبط الربيطة مع المستقبل فقد تلعب دور:

1. الشاد: agonist / ناهض/شاد

الشاد الكلي: هو الدواء الذي يبدي ألفة عالية لتفعيل المستقبل ويجعله بالشكل الفعال ويزيد من ثبات المعقد دواء-مستقبل وينتج عن ذلك تأثير كبير. هنا يكون مجموع المستقبلات كله بالشكل الفعال.

2. الشادات التي تثبط الجزيئات التي ترتبط بها: (الشادات غير المباشرة).

الناقل العصبي كالاستيل كولين يكون فعال لمدة مؤقتة من الزمن, بعد هذه المدة يتم استقلابه وانتهاء فعله بمساعدة الكولين استراز.

الايدروفونيوم والنيوستيغمين مثبطات لأنزيم الكولين استراز ← زيادة مدة تأثير الاستيل كولين ← شاد يثبط الجزيئات التي ترتبط بها.

3. الدواء الحاصر أو المعاكس أو المناهض antagonist

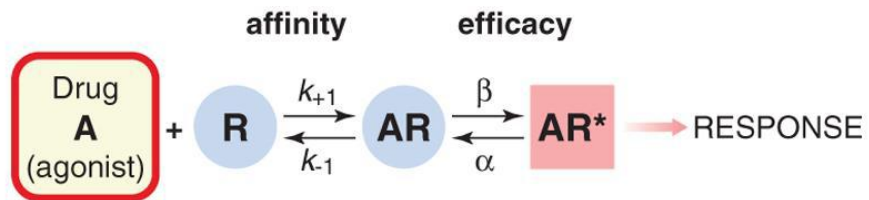
دواء يرتبط بالمستقبل ولكنه لا يؤدي إلى تفعيله (يوجد إلفة للارتباط بالمستقبل لكن دون أحداث استجابة).

وفي هذه الحالة لا يحدث أي تغيير كما لو أن الدواء بغير فعالية.

وإن ارتباطه بالمستقبل يمنع الشاد من الوصول إلى موقع الارتباط ويحصر تأثيره.

تعتمد قوة الشاد على مدى ألفتة للمستقبل من جهة وعلى مدى فعاليته (قدرته على أحداث تأثيرات) من جهة أخرى.

يمتلك المعاكس ألفة للمستقبلات أما فعاليته فتعتبر معدومة (لا يؤدي إلى أحداث تأثير).



التداخلات الدوائية



عند مسح رمز الاستجابة السريع يظهر موقع

https://www.drugs.com/drug_interactions

وهو موقع مختص بفحص التداخلات الدوائية للأدوية التي يتناولها المريض.

هناك ثلاثة أنواع رئيسية من التفاعلات الدوائية التي يجب مراقبتها:

- تفاعلات دوائية-دوائية: هذا هو النوع الأكثر شيوعًا من التفاعلات الدوائية ويتضمن تفاعل دواء مع آخر. إذا تناولت العديد من الأدوية فإن فرصك في هذا النوع من التفاعل تزداد. على سبيل المثال، تناول دواءين يسببان النعاس في نفس الوقت يمكن أن يزيد من هذا التأثير الجانبي. مثال آخر: تناول الفينوباربيتال (محفز السيتوكروم) سينقص من تركيز مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (التي تستقلب بالسيتوكروم) كما مر معنا سابقا.
- التفاعلات الدوائية مع الطعام والشراب: يمكن أن تغير الأطعمة والمشروبات طريقة عمل الأدوية أو تؤدي إلى تفاقم الآثار الجانبية عند دمجها. تشمل الأمثلة المشروبات مثل عصير الغريفون والستاتينات التي تسبب آلامًا في العضلات، وتناول عصير الغريفون (المثبط للسيتوكروم) مع كلاريثرومايسين يزيد من تركيز هذا الأخير. تناول الكحول والمواد الأفيونية التي تؤدي إلى تباطؤ التنفس بشكل خطير.
- التفاعلات بين الأدوية والأمراض: يمكن أن تؤثر حالتك الطبية على طريقة عمل الدواء أو تؤدي إلى آثار جانبية. على سبيل المثال، تناول مزيلات احتقان الأنف مثل السودوإيفيدرين إذا كنت تعاني من ارتفاع ضغط الدم قد يؤدي إلى تفاقم ارتفاع ضغط الدم لديك. ومثلا يمنع على مريض القرحة الهضمية او مريض الربو استعمال ادوية NSAIDs .

الأعراض الشائعة للتداخلات الدوائية:

يمكن أن تختلف علامات وأعراض التفاعل الدوائي بشكل كبير. قد تكون بعض الأعراض طفيفة، في حين أن البعض الآخر يمكن أن يكون خطيرا أو مهددا للحياة. قد تشمل العلامات أو الأعراض الشائعة للتفاعل الدوائي ما يلي:

- النعاس
 - دوخة
 - الغثيان أو القيء
 - إسهال
 - آلام في العضلات
 - اكتئاب
 - زيادة الكدمات أو النزيف
 - معدل ضربات القلب غير طبيعي
 - الطفح الجلدي
 - القلق أو الأرق
- هل يمكنني شرب الكحول مع الأدوية؟

- يمكن أن تتفاعل العديد من الأدوية مع الكحول، مثل النبيذ أو البيرة أو المشروبات الروحية. قد يتعارض هذا مع علاجك الناجح أو يسبب آثارًا جانبية خطيرة. يمكن أن يكون خلط الأدوية مثل أدوية الألم الأفيونية أو الحبوب المنومة أو علاجات القلق مع الكحول غير آمن أو حتى

مميت. مثال اخر عند تناول الكحول مع دواء ميترونيدازول (المعروف تحت الاسم التجاري فلاجيل®). قد تطور اعراض الاحمرار والصداع والغثيان والقيء وتشنجات المعدة.

- الكحول في حد ذاته عقار وقد يسبب آثارًا جانبية على الجهاز العصبي المركزي. مثل النعاس أو الدوخة أو الإغماء. عند دمجها مع أدوية أخرى لها آثار جانبية مماثلة، قد يتباطأ تنفسك إلى مستويات خطيرة أو مميتة. قد تصبح غير مستقر ومعرض لخطر السقوط أو كسر العظام. قد يؤدي النعاس الزائد إلى جعل القيادة أو القيام بأنشطة خطيرة أمرًا خطيرًا للغاية.
- تأكد من التحقق من الأدوية الموصوفة، وكذلك الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية OTC، والأعشاب، والمكملات الغذائية مثل الفيتامينات والمعادن لتفاعلات الكحول. قد تحتوي بعض أدوية السعال والبرد أيضًا على الكحول، لذا تأكد من التحقق من الملصقات.

هل يمكن للأعشاب والمكملات الغذائية أن تتفاعل مع الأدوية؟

- في حين يمكن شراء الأعشاب والمكملات الغذائية دون وصفة طبية OTC يمكن تصنيفها على أنها "طبيعية بالكامل"، إلا أن هذا لا يعني دائمًا أنها آمنة. العديد من هذه المنتجات، تمامًا مثل الأدوية الموصوفة، قد يكون لها تفاعلات دوائية خطيرة.
- نظرًا لعدم وجود دراسات رسمية دائمًا، قد لا تكون بعض التفاعلات الدوائية مع المنتجات العشبية معروفة. تذكر أيضًا أن المكملات العشبية لا تخضع لمراجعة إدارة الغذاء والدواء FDA ولم يتم اختبارها عادةً في الدراسات السريرية لإثبات فعاليتها أو سلامتها.

تعمل التداخلات الدوائية بعدة أليات وهي:

- تدخلات كيميائية: تفاعل بين مادتين في محلول لإعطاء مادة عديمة الفعالية مثال: تفاعل المواد المخلبة مع المعادن الثقيلة السامة لإبطال مفعولها مثال EDTA ترياق للتسمم بالمعادن السامة.

• تدخلات على مستوى الحركة الدوائية: عن طريق تأثير دواء ما على امتصاص أو استقلاب أو اطراح دواء آخر بشكل يبطل من تأثيره.

• تدخلات المعاكسة التنافسية: 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 ب زيادة جرعة الشاد أما في الارتباط غير العكوس فلا يمكن ذلك)

ملاحظة: عند وجود المعاكس التنافسي (المرتبط بشكل عكوس) والشاد معا يجب زيادة الجرعة للحصول على تأثير الشاد و بالتالي يمكن الحصول على نفس التأثير الأعظمي بزيادة جرعة الشاد لأنه عندما يتم زيادة تراكيز الشاد بشكل كافي يمكن له أن يزيح المعاكس من مواقع ارتباطه ويسبب تفعيل المستقبل حتى الوصول الى الفعالية العظمى للناهض.

• تدخلات فيزيولوجية: عندما يلغي دواء فعل الآخر وذلك بالارتباط بمستقبل اخر. مثال: يحرض الهستامين الخلايا الجدارية المعدية على افراز الحمض، يقوم الأميرازول بتثبيط مضخة البروتون مما يمنع افراز الحمض. (الرانيتيدين معاكس تنافسي للهستامين لانه يثبط نفس المستقبل الذي يرتبط به الهستامين).

مثال آخر: يعاكس الابينفرين تأثيرات الهستامين المقبضة للقصبات بالشكل الاتي: يرتبط الابينفرين بمستقبلات بيتا 2 في القصبات يسبب حدوث توسع قصبي أما ارتباط الهستامين بمستقبلات H1 في القصبات يسبب تقبضها. بالتالي الابينفرين عاكس فيزيولوجيا تأثير الهستامين.

تصنيف التوثيق	درجة التداخل
مثبت	Major
ثبت من خلال الدراسات السريرية أنه يسبب تداخلا	خطر: يحتمل أن يهدد الحياة أو يسبب ضررًا دائمًا للجسم
محتمل: من المحتمل جدًا أن يسبب تداخلا	Moderate
يسبب تداخلا	معتدل: يمكن أن يغير الحالة السريرية للمريض ويتطلب دخول المستشفى
ممکن: بيانات محدودة مثبتة	Minor
غير محتمل: ليس من المؤكد أن يسبب تفاعلاً	طفيف: تظهر تأثيرات خفيفة فقط أو لا تظهر أي تغييرات. المشتبه به: من المفترض أن يسبب تفاعلاً، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية.

أكثر التداخلات الدوائية شيوعاً في طب الأسنان

DRUG-FOOD INTERACTIONS	FOOD	DRUG/CLASS	INTERACTION
تداخل دواء-غذاء	Milk products [calcium]	Tetracycline	Tooth discoloration-
	Cranberry [Vitamin K]	Warfarin	Increases the INR
	Coffee [Caffeine]	Bronchodilators	Increases excitability and nervousness
	Chocolate [Caffeine]	Antidepressants	Decreases antidepressant activity
	Banana [Potassium]	ACE inhibitors	Increases potassium levels
	Grapefruit [Furanocoumarins]	Psychotropics	Increases oral bioavailability
	Alcoholic beverages [Ethanol]	Antiretrovirals	Toxic Epidermal Necrolysis, Hypersensitivity Reaction, and Liver Failure
	Adrenaline-containing local anesthetics	Beta-blockers	Hypertensive response
	NSAIDs	Tri-cyclic antidepressants	Increased sympathomimetic response
	Macrolide antibiotics (erythromycin, clindamycin)	Antiplatelet, Anticoagulants, SSRIs	Increased risk of bleeding
تداخل دواء-دواء	Aspirin	Methotrexate	Increased methotrexate toxicity
	Warfarin	ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics	Decrease hypotensive effect
	Clonidine	Calcium channel blockers	Increased hypotensive effect of CCB
	Simvastatin	Simvastatin	Increased chance of muscle toxicity
	Clopidogrel, Warfarin	Clopidogrel, Warfarin	Increased risk of bleeding
	Simvastatin	Simvastatin	Increased chance of muscle toxicity
	Warfarin	Warfarin	Increased risk of bleeding
	Oral contraceptive pill	Oral contraceptive pill	Decreased contraceptive effect
	Warfarin	Warfarin	May increase risk of bleeding
	Methotrexate	Methotrexate	Increased methotrexate toxicity
تداخل دواء-عشبات	Willow bark	Warfarin	Increases bleeding
	Evening primrose	Phenothiazines	Higher levels of epilepsy
	Ginger	Antiplatelets	Increases bleeding
	Cayenne pepper	ACE Inhibitor	Drug-induced cough
	Aloe vera	Anoxicillin	Decreases amoxicillin absorption
	Black cohosh	Statins	Reduces the effectiveness of statins
	Ginkgo	NSAIDs, Warfarin, Heparin, Risperidone	Increases effectiveness of medications
	Ginseng	Onasaprole	Decrease plasma concentration
	Garlic	Warfarin Ca channel blockers, statins, antidepressants	Decrease effectiveness of medications
	Kava	Ritonavir, Saquinavir	Increases CNS depression
Niacin	Alprazolam, Clonazepam, Midazolam, Diphenhydramine, Morphine	Increases risk of myopathy or Rhabdomyolysis	

التأثيرات الجانبية

- الآثار الجانبية للأدوية هي آثار غير مرغوبة تحدث نتيجة لتناول الأدوية، الفيتامينات أو المكملات الغذائية وتكون الآثار الجانبية للأدوية متوقعة في غالب الأحيان ولكن تختلف شدة حدوثها من شخص لأخر بناءً على عدة عوامل كالعمر، الوزن، طبيعة الغذاء، الحالة المرضية أو حتى التركيب الجيني للمريض وتتم الموافقة على الأدوية الجديدة إذا كانت الفائدة من استخدامها تغلب الآثار الجانبية لها.
- ومن أكثر الآثار الجانبية المرافقة للأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم هي الآثار الجانبية الهضمية كالغثيان والإقياء والإسهال، أما بالنسبة لأدوية الاستخدام الخارجي كالمراهم والدهون فيكون التهيج الجلدي هو الآثار الجانبية الأكثر حدوثاً.
- والآثار الجانبية للأدوية ليست دائماً مضرّة ومسببة للمشاكل الصحية كما يعتقد البعض فبعض الآثار الجانبية لبعض الأدوية تستخدم لعلاج بعض الحالات المرضية الأخرى كدواء الأسبرين Aspirin الذي تم اكتشافه وإنتاجه كدواء لعلاج الإلتهاب ومسكن للألام وخافض للحرارة ولكنه غالباً ما يستخدم الآن كمضاد لتجمع الصفائح الدموية والتي تعتبر أحد الآثار الجانبية لدواء الأسبرين.

انواع التأثيرات الجانبية side effects

1. قد تكون هذه التأثيرات ناجمة عن آلية عمل الدواء الأساسية وهنا يتوقع حدوث هذه التأثيرات مع كل الأدوية التي تبدي نفس آلية العمل (التزف مع مضادات التخثر جميعها)

تكون هذه التأثيرات عكوسة وتخف مع تخفيض جرعة الدواء لكنها أحياناً خطيرة ومن الصعب معاكستها مثل النزف الدماغي الناجم عن مضادات التخثر والسبات الدماغي الناجم عن خافضات سكر الدم والانسولين

2. ناتجة عن جرعة مفرطة فيكون ناجم عن آلية مختلفة عن آلية عمل الدواء الأساسية (السمية الكبدية للباراسيتامول)
3. بسبب وجود عامل مؤهب عند المريض (انحلال الدم عند من لديهم عوز في خميرة G6PD لدى تعاطيهم بعض الأدوية مثل النتروفورانتوين)
4. استجابة تحسسية من الجسم تجاه الدواء تتوسطها الجملة المناعية (وتكون هذه التأثيرات غير مرتبطة بالجرعة).

عند حدوث أي اثار جانبية غير اعتيادية يجب استشارة الطبيب أو الصيدلاني للتأكد من عدم حدوث أي مضاعفات خطيرة غير مرغوبة والذي بدوره قد يقوم بتغيير جرعة الدواء أو تغيير نوع الدواء إلى دواء آخر يناسب جسم المريض بشكل أفضل