

جامعة حماة
كلية طب الأسنان

المحاضرة الثانية

مفاهيم أساسية في علم الأدوية

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي 2020

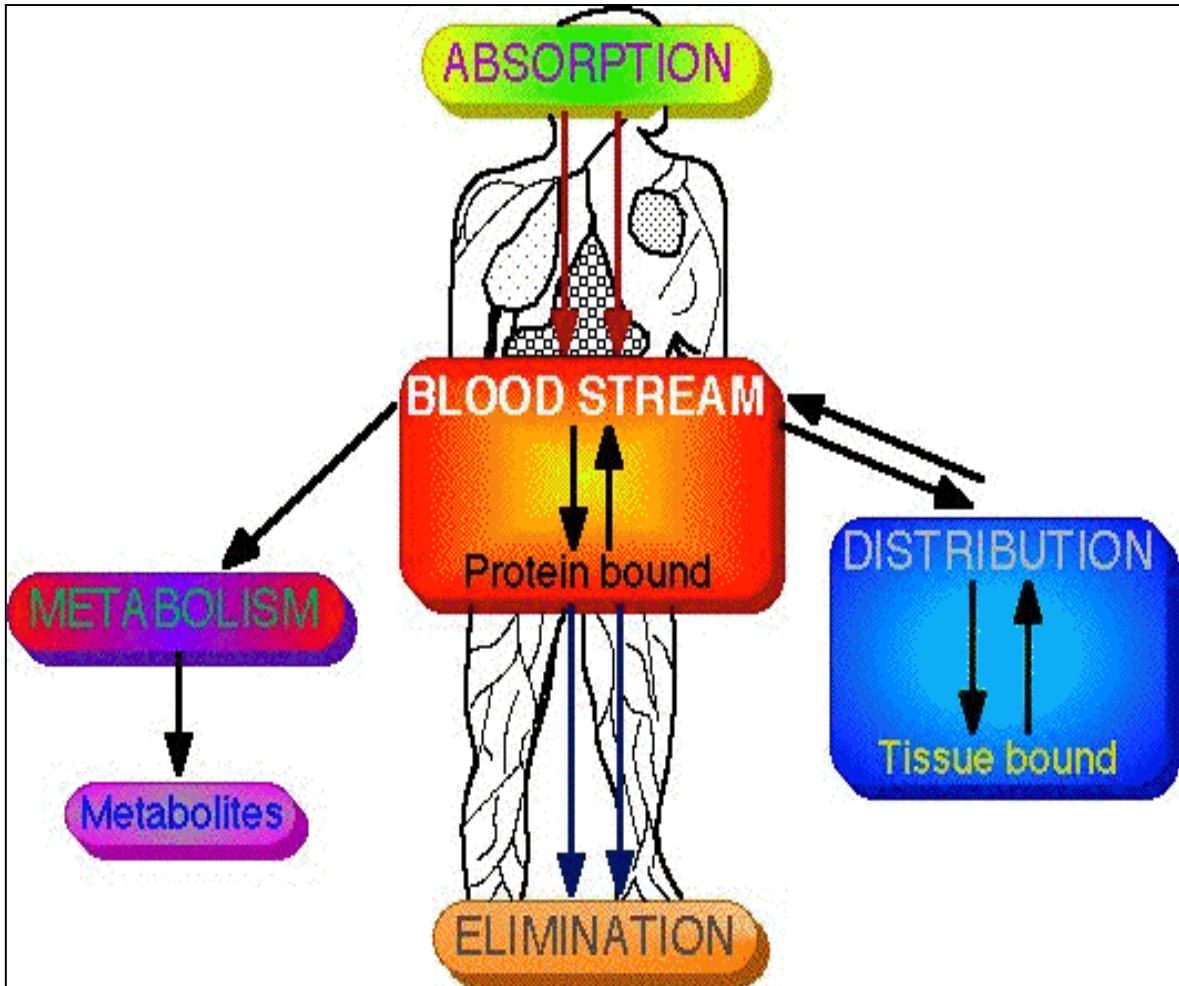
يُقسم علم الأدوية إلى قسمين أساسيين:

1- علم الحركة الدوائية Pharmacokinetics

2- وعلم الديناميكية الدوائية Pharmacodynamics

أولاً: علم حرائك الدواء (حركية الدواء، المسار الدوائي)

فرع من علم الأدوية يهتم بدراسة حركية الدواء في الجسم بدءاً من امتصاصه، ثم توزيعه، ثم تفاعلاته الحيوية (استقلابه)، انتهاءً بإطراحه من الجسم.



إذا علم الحركية الدوائية يهتم بدراسة تأثيرات الجسم أو الجهاز الحيوي على الدواء وهذه

التأثيرات تقع ضمن أربع مراحل :

1- الامتصاص Absorption

2- توزع الدواء في العضوية Distribution

3- الاستقلاب Metabolism

4- الإطراح Elimination

أولاً: امتصاص الدواء: Drug Absorption

امتصاص الدواء هو نقل الدواء من مكان الإعطاء إلى مجرى الدم، حيث يتم انتقال الدواء وانتشاره إلى كافة أنحاء الجسم وتعتمد سرعة وكفاية الامتصاص على طريقة الإعطاء، فيكون الامتصاص تاماً بالطريق الوريدي وتصل الجرعة كاملة إلى الدم، بينما إعطاء الدواء بالطرق الأخرى مثل (الفم، تحت اللسان، الأنف، الاستنشاق، الحقن العضلي، الحقن في الأدمة وتحت الجلد، وعن طريق المستقيم) قد ينتج عنه امتصاص جزئي للدواء وبالتالي يكون توافره الحيوي أقل، مثلاً يتطلب الطريق الفموي ذوبان الدواء في السوائل المعدية المعوية ومن ثم نفوذه إلى الخلايا الظهارية للمخاطية المعوية وبعدها ينتقل الدواء عبر الغشاء الخلوي إلى الدم، والغشاء الخلوي يمثل عائقاً فيزيائياً لمرور المادة الدوائية، يتألف الغشاء الخلوي من طبقتين خارجيتين من البروتينات، ومركز شحمي من شحوم الفوسفوليبيدات، يتضمن العديد من المسامات. يعبر الدواء من السبيل المعدي المعوي إلى تيار الدم عن طريق آليتين هما:

(أ) الانتشار المنفعل Passive diffusion

ب) النقل الفعّال Active diffusion.

أولاً: الانتشار المُنفعل

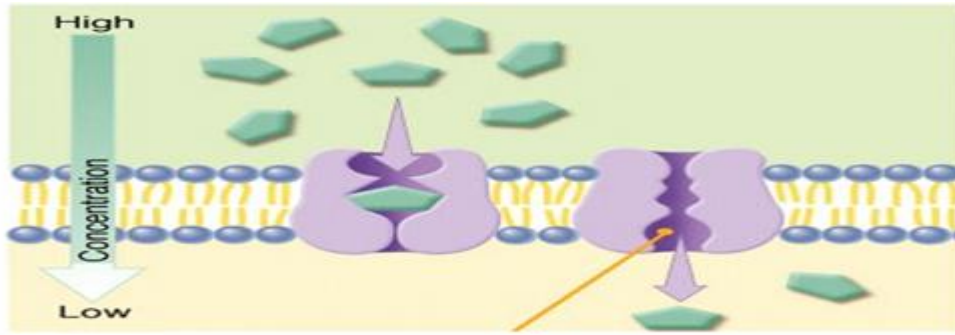
يتم فيه انتقال الدواء من التركيز المرتفع إلى التركيز المنخفض، لا يعتمد الانتقال المنفعل على النواقل carrier ويتم بدون الحاجة إلى استخدام الطاقة ATP، كما أنه غير نوعي وغير قابل للإشباع ومعظم الأدوية تنتشر بهذا الطريق ينقسم النقل المنفعل بدوره إلى قسمين هما:

1. النقل البسيط (النقل عبر الغشاء الخلوي): وفيه يتم انتقال الأدوية الذوابة بالشحم

من طرف الغشاء المرتفع التركيز إلى الطرف الآخر للغشاء ذو التركيز المنخفض وذلك بسبب قابليتها للذوبان في الطبقة الغشائية المضاعفة، بينما تنفذ الأدوية الذوابة بالماء من الغشاء الخلوي من خلال القنوات المائية ويستمر النقل حتى يتم التوازن الشاردي على طرفي الغشاء.

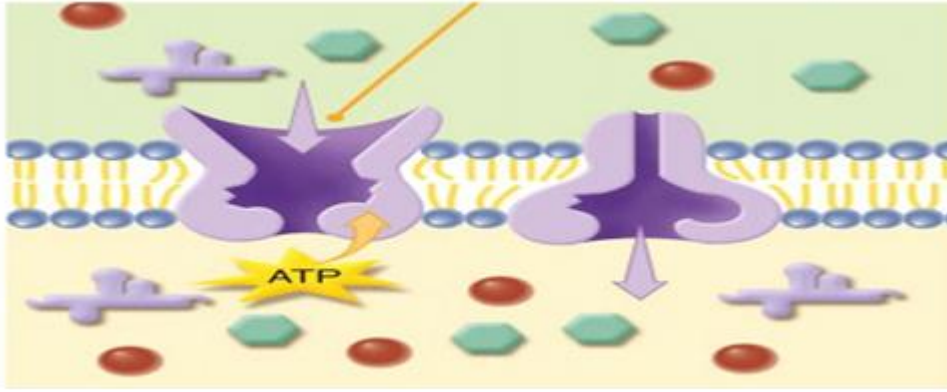
2. الانتشار الميسر (النقل عبر بروتينات المطرق): يتم فيه انتقال الشوارد من

الطرف المرتفع التركيز للغشاء إلى الطرف المنخفض التركيز ولكن بوساطة نواقل بروتينية غشائية متخصصة تسهل مرور الجزيئات الكبيرة.



ثانياً: النقل الفعّال

تعتمد هذه الطريقة على بروتينات ناقلة نوعية موجودة في الغشاء، حيث أن عدد قليل من الأدوية تملك مستقبلات وتُنقل على نحو فاعل عبر أغشية الخلية بواسطة البروتينات الحاملة النوعية، يعتمد النقل الفاعل على الطاقة الآتية من حلمهة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP يُعد هذا النوع من النقل قادر على تحريك الدواء من الناحية المنخفضة التركيز إلى الناحية المرتفعة التركيز، وهذه الطريقة قابلة للإشباع.



جدول يوضح أهم الفروق بين النقل الفعّال والنقل المُنفعِل:

النقل الفعّال Active diffusion	النقل المنفعِل Passive diffusion
1- يتم فيه انتقال الدواء من التركيز المنخفض إلى التركيز المرتفع ويكون عن طريق الأنزيمات والبروتينات الناقلة الموجودة على الأغشية الخلوية والتي تحمل المواد الدوائية إلى الحيز داخل الخلية.	1- يتم فيه انتقال الدواء من التركيز المرتفع إلى التركيز المنخفض.

2- يحتاج إلى الطاقة ATP و عدد قليل من الأدوية تنتقل بهذه الطريقة.	2- لا يحتاج إلى الطاقة ATP و معظم الأدوية تدخل بهذه الطريقة
3- نوعي يتطلب وجود نواقل خاصة.	3- غير نوعي.
4- توجد منافسة competition	4- لا توجد منافسة un competition
5- قابل للإشباع saturation	5- عملية غير قابلة للإشباع un saturation

ملاحظة: أن الاختلاف في درجة الباهاء PH تلعب دوراً في توزيع وانتقال المواد الدوائية على طرفي الغشاء الخلوي، وإن معظم الأدوية هي إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، يمر الدواء عبر الأغشية الخلوية بسهولة إذا كان غير مشحوناً، أما إذا كان الدواء مشحوناً فهذا يعيق انتشار الدواء عبر الغشاء الخلوي.

مثال: الأسبرين ذو طبيعة حامضية في بيئة منخفضة البهء مثل المعدة يكون غير متأين وغير حامل للشحنة الكهربائية وبالتالي يمتص بسرعة. الستربتومايسين ذو طبيعة أساسية قوية يبقى مؤيناً حاملاً للشحنة ضمن القناة الهضمية وبالتالي فهو يمتص ببطء شديد.

العوامل التي تؤثر على امتصاص الدواء :

1. الجريان الدموي إلى موضع الامتصاص: يعد الجريان الدموي للأمعاء أكبر بكثير من الجريان الدموي للمعدة، وبذلك يكون الامتصاص مفضلاً في المعى على المعدة.
2. باحة السطح الإجمالي للامتصاص: يكون امتصاص الدواء عبر المعى أكثر كفاءة بسبب السطح المعوي الغني بالزغيبات الدقيقة، حيث تكون مساحة الامتصاص في المعى أكبر ب 1000 مرة من مساحة سطح المعدة.

3. زمن التماس مع سطح الامتصاص: إذا تحرك الدواء بسرعة كبيرة عبر السبيل المعدي المعوي، كما في الاسهال الشديد، فلن يمتص الدواء على نحو جيد، وعلى العكس إذا بقي الدواء فترة أطول في الأمعاء يزداد امتصاصه بشكل أكبر.
4. ذوبانية الدواء: إن الأدوية المحبة للماء بشكل شديد تمتص بصعوبة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدهن، وكذلك الأمر بالنسبة للأدوية الكارهة للماء بشدة فهي أيضاً صعبة الامتصاص وذلك لأنها لا تكون ذوابة أبداً في سوائل الجسم المائية، وبالتالي لا يمكنها الدخول إلى سطح الخلايا، ولكي يكون الدواء سهل الامتصاص يجب أن يكون كارهاً للماء مع بعض الذوبانية في المحاليل المائية، وهذا أحد الأسباب وراء كون كثير من الأدوية حموضاً ضعيفاً أو أساساً ضعيفاً.
5. الثبات الكيميائي للدواء: بعض الأدوية تكون غير ثابتة كيميائياً وتتخرب بعصارات المعدة أو الأمعاء مما يؤثر سلباً على امتصاصها مثل البنسلين الذي يتخرب في الوسط الحامضي للمعدة، والأنسولين الذي يتخرب بالأنزيمات الهضمية.
6. طبيعة المستحضر الدوائي: قد يتغير الامتصاص الدوائي بسبب عوامل ليس لها علاقة بالتركيب الكيميائي للدواء وإنما يتعلق بحجم جسيمات الدواء، وشكل بلوراته أو أملاحه أو وجود سواغات تؤثر على ذوبان الدواء وبالتالي على امتصاصه.

ثانياً: توزع الدواء في الجسم Drug Distribution

هو عملية عكوسة يتم من خلالها انتقال الدواء من مجرى الدم إلى الخلال (السائل خارج الخلوي) و/ أو يدخل إلى خلايا الأنسجة، وهذا العامل مهم في تحديد نشاط الدواء وفائدته،

فإن بقاء الدواء في الدم وعدم وصوله إلى الأنسجة المطلوبة يعتبر قصور في عمل الدواء، ويتأثر الانتشار الدوائي بعدد من العوامل:

(أ). **الجريان الدموي**: يختلف معدل الجريان الدموي إلى الأوعية الشعرية في النسيج على نحو كبير، حيث يعد الجريان الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكلية، ويمتلك النسيج الشحمي جرياناً دمويّاً أخفض من العضلات، لذلك يكون توزيع الأدوية أسرع في نسيج الدماغ منه في النسيج العضلي والشحمي.

(ب). **النفوذية الشعرية** : تحدد النفوذية الشعرية من خلال بنية الشعيرات الدموية والطبيعة الكيميائية للدواء.

1. بنية الشعيرات: تختلف الشعيرات بشكل كبير من ناحية الغشاء القاعدي الذي يحتوي

على شقوق وصلية بين الخلايا البطانية، تكون بنية الشعيرات مستمرة في الدماغ

وليس ثمة شقوق وصلية وبالتالي لا تستطيع بروتينات البلازما الكبيرة أن تعبر

شعيرات الدماغ، على العكس من شعيرات الكبد والطحال حيث يكون قسم كبير من

الغشاء القاعدي يحتوي على شقوق وصلية وبالتالي تستطيع بروتينات البلازما

الكبيرة أن تعبر.

2. بنية الدواء: تؤثر البنية الكيميائية للدواء بدرجة كبيرة على عبور الدواء للأغشية

الخلوية، فالأدوية الكارهة للماء وغير الحاملة لشحنة سالبة أو موجبة تعبر الأغشية

الحيوية بسهولة على عكس الأدوية المحبة للماء والتي تحمل تكون مشحونة إيجابياً أو

سلبياً فهي لا تعبر الأغشية الخلوية بسهولة.

3. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما : إن الارتباط العكوس للدواء مع بروتينات

البلازما يحتجز الدواء بحالة غير قابلة للانتشار، ويحد من نقل الدواء إلى الأنسجة،

إن ألبومين البلازما هو البروتين الأساسي الرابط للدواء، ويعمل كمستودع دوائي فعندما ينقص تركيز الدواء الحر في البلازما نتيجة الاستقلاب أو الاطراح، يتفكك الدواء المرتبط مع البروتين، ليحافظ على تركيز ثابت للدواء الحر بالنسبة لإجمالي الدواء في البلازما.

التنافس بين الأدوية على الارتباط مع الألبومين:

يعد ارتباط الدواء مع الألبومين عكوساً، وقد يبدي سعة ارتباط منخفضة (جزيئة دواء واحدة ترتبط مع جزيئة ألبومين واحدة) أو يبدي سعة ارتباط عالية (عدد من الجزيئات الدوائية يرتبط مع جزيئة ألبومين واحدة)، وتختلف درجة إلفة الأدوية تجاه الارتباط مع الألبومين، فتبدي الأدوية الصاعدة (الحموض الضعيفة) والأدوية الكارهة للماء إلفة عالية تجاه الارتباط مع الألبومين، إن إلفة الدواء للارتباط مع الألبومين له أهمية كبيرة عند المشاركة الدوائية فعند المشاركة بين دوائين مختلفي الإلفة تجاه الألبومين يعمل الدواء الأكثر إلفة للارتباط مع الألبومين على إزاحة الدواء الأقل إلفة ويرتبط هو مع الألبومين، مما يؤدي لزيادة التركيز البلازمي الحر للدواء المزاح وبالتالي زيادة كل من التأثيرات الدوائية والسمية له.

مثل إزاحة مركبات السلفاناميد (مضادات حيوية) للوارفارين (مضاد تجلط).

حجم توزع الدواء: يتوزع الدواء بعد امتصاصه في أحد القطاعات الوظيفية الثلاثة من ماء

الجسم وهي: سوائل بلازما الدم وتتوزع فيه الأدوية ذات الحجم الكبير الذي يمنعها من

العبور من مسامات الأوعية الدموية مثل الهيبارين، السائل الخارج خلوي وتتوزع فيه

الأدوية التي تنفذ من مسامات الأوعية الدموية والمحبة للماء والتي لا تستطيع عبور الأغشية

ودخول الطور المائي داخل الخلية مثل الأمينو غليكوزيدات، السائل الداخلي خلوي وتتوزع فيه الأدوية ذات الوزن الجزيئي المنخفض والكارهة للماء مثل الايثانول.

وبعد توزع الدواء في سوائل الجسم يُخزن في أماكن متعددة مثل:

١- بروتينات المصورة الدموية: كما في عقاري الفينيل بوتازون، السورامين.

٢- الأنسجة الضامة خارج الخلايا: حيث تتحد الأدوية مع السكريات المخاطية المتعددة

المؤينة، ومع الشعر والعظام والأسنان التي تحتزن التتراسيكلين.

٣- بروتينات الأنسجة: تتحد مع مركبات الديجيتال.

٤- الدهون: تحتزن الثيوبنتال.

ومن العوامل التي تؤثر على انتشار وتوزع الأدوية وجود الحواجز الدموية :

يوجد نوعين من الحواجز الدموية Blood Barrier

1- الحاجز الدموي الدماغي Blood- brain barrier: يجب على الدواء حتى يدخل إلى

الجهاز العصبي المركزي أن يعبر عبر الخلايا البطانية للشعيرات الدموية للجهاز

العصبي المركزي أو أن يُنقل نقلاً فعالاً (كما في حالة نقل الحمض الأميني الكبير

الحجم الليفودوبا إلى الدماغ عبر ناقل خاص) تنفذ الأدوية الذوابة بالشحم مثل

الثيوبنتال والمخدرات بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي، بينما تفشل الأدوية

المُتأينة والمستقطبة في دخول الجهاز العصبي المركزي بسبب عدم قدرتها على

عبور الخلايا البطانية مثل مركبات الأمونيوم الرباعية.

2- الحاجز المشيمي الدموي Blood- placental barrier: العقاقير التي تعبره تؤدي

إلى التشوه الجنيني، الإجهاض، الانحطاط الجنيني أو الامتصاص مثل: الفينوباربيتال

(دواء مهدئ ومنوم، ومضاد للاختلاج)، الفينوتوئين (دواء مضاد للصرع)،

السيبروفوكساسين (مضاد حيوي)، الامفتامين (منبّه للجهاز العصبي المركزي،
النتراسكلينات (مضاد حيوي).

ثالثاً: استقلاب الدواء Drug Metabolism

هي مختلف التبدلات التي يخضع لها الدواء في العضوية الحية والتي تؤدي إلى تكون
المستقلبات ويتمكن الجسم من خلال هذه التبدلات والتفاعلات أن يكون مركبات أكثر
فعالية، وأقل سمية، وأكثر قابلية للإطراح من المركب الدوائي الأصلي حيث يتم التخلص
من الأدوية غالباً بالتحول الحيوي أو الاطراح في البول والصفراء، تحدث هذه التحولات
وتتم عملية الاستقلاب بشكل رئيسي في الكبد وبدرجة أقل في الكلية والقناة المعوية
المعوية (بعض الأدوية التي توصف على شكل طلائع دوائية يجب أن تُستقلب إلى
الأشكال الفعالة)

تفاعلات الاستقلاب الدوائي:

لا تستطيع الكلية التخلص من الأدوية الأليفة للشحم التي تعبر بسهولة الأغشية الخلوية
ويعاد امتصاصها في النبيب القاصي، لذلك يجب أولاً أن تُستقلب في الكبد مستعملة
مجموعتين من التفاعلات العامة التي تُدعى الطور الأول والطور الثاني وذلك من أجل
الحصول على مركبات أكثر قطبية وأكثر قابلية للإطراح.

الطور الأول:

إن الاستقلاب في الطور الأول قد يزيد أو ينقص النشاط الفارماكولوجي للدواء وقد يتركه
دون تبدل.

يحدث فيه تحويل الجزيئات الأليفة للدم إلى جزيئات أكثر قطبية، وذلك عن طريق إضافة مجموعة كربوكسيل أو نزع مجموعات حاصرة من الهيدروكسيل أو الكربوكسيل أو الأمين ، يتم تحفيز تفاعلات الطور الأول للاستقلاب الدوائي بواسطة أنزيم السيتوكروم P450 ونظائره (يدعى أيضاً الأوكسيداز الميكروزمي ذو الوظيفة المختلطة) يتواجد هذا الأنزيم في معظم الخلايا وبشكل أساسي في الكبد والسبيل المعدي المعوي، بعض الأدوية لها تأثير مُحفز للأنزيم ونظائره مما يؤدي إلى زيادة استقلاب الدواء آخر وبالتالي نقصان تراكيزه البلازمية ونقصان فعاليته، بينما تُثبط بعض الأدوية الأخرى نشاط هذا الأنزيم ونظائره مؤدية لنقص استقلاب الدواء وبالتالي زيادة تأثيراته الدوائية وربما حدوث التسمم به، مثلاً يعد الأوميرازول (مضاد لحموضة المعدة) مثبطاً فعالاً لثلاثة من النظائر الأنزيمية المسؤولة عن استقلاب الوارفارين، وبالتالي فإن أخذ الدواءين معاً يؤدي لزيادة التركيز البلازمي للوارفارين مما يسبب تثبيطاً أكبر لتجلط الدم وخطر حدوث النزف.

وهناك تفاعلات في الطور الأول غير متعلقة بجملة P450 تتضمن:

أكسدة الأمين (مثل أكسدة الكاتيكولامينات أو الهستامين)

نزع الهيدروجين من الكحول (مثل أكسدة الايتانول)

تفاعلات الأسترة (مثل استقلاب برفاستاتين في الكبد)

والحمهة (مثل حمهة البروكائين)

الطور الثاني: يتضمن هذا الطور تفاعلات الاقتران حيث يرتبط المركب الدوائي

(الخارج من الطور الأول على شكل مستقلب قطبي) مع مركبات داخلية المنشأ مثل:

حمض الغلوکوروني، وحمض الكبريت، وحمض الأستيك، الحموض الأمينية ليُشكل

مركبات أكثر قطبية وأكثر ذوبانية في الماء (غالباً تكون غير فعالة علاجياً) تُطرح عن طريق البول أو الصفراء.

ملاحظة 1: الأدوية التي تملك مجموعات قطبية مثل OH, COOH, NH₂ تدخل

مباشرة في الطور الثاني دون الحاجة لدخولها في الطور الأول.

ملاحظة 2: لا تخضع جميع الأدوية لتفاعلات الطور الأول والثاني بالترتيب، بل يمكن أن

تخضع لتفاعلات الطور الثاني قبل الطور الأول، مثلاً: يُوَسَّلُ الإيزونازيد أولاً (تفاعلات

من الطور 2) ومن ثم يحلّمه إلى حمض حمض ايزونيكوتنيك (تفاعلات من الطور 1).

ملاحظة 3: من أمثلة الأدوية التي تقوم بتحريض أنزيمات الستوكروم الباربيتورات

والمسكنات، ومن أمثلة الأدوية تقوم بتنشيط أنزيمات الجسيمات الصفراوية من هذه الأدوية

نذكر الكينين والكونيدين.

رابعاً: إطراح الأدوية Drug Elimination

وهي آخر مرحلة من مراحل الحركة الدوائية، يتم فيها مغادرة الدواء ومستقلباته ليخرج إلى

خارج الجسم، حيث يتخلص الجسم من الدواء بعدة طرق أهمها الإطراح البولي، أما الطرق

الأخرى فهي تشمل الصفراء، المعى، الجهاز التنفسي، الحليب عند الأمهات المرضعات،

وكميات قليلة من الأدوية تُطرح عن طريق مسامات الجلد وعن طريق اللعاب.

و الإطراح يكون إزالة غير عكوسة و كلما كان استقلاب أو إطراح الدواء سريعاً كلما

انخفضت نسبته في الدم سريعاً أيضاً.

أهم أماكن طرح الأدوية:

١- الرئتين كمخرج للأدوية:

يُطرح الأثير و الكلوروفورم من الرئتين.

٢- القناة الهضمية كمخرج للأدوية:

- بعض الأدوية تطرح مع البراز دون أن يطرأ عليها أية تغيرات كيميائية.
- بينما تُستقلب العديد من الأدوية في الكبد وتُطرح مستقلباتها عن طريق الصفراء.

٣- غدد الإفراز الخارجي:

- يُطرح اليود من الغدد اللعابية والغدد الموجودة في القصبات التنفسية.
- و تطرح الزيوت الطيارة عبر الجلد.
- تطرح الأدوية عبر الثدي عند الممرضات بطريقة مشابهة لاطراحها عبر الكليتين حيث يتم انتشار الجزيئات الدوائية المنحلة في الدم والغير مؤينة عبر خلايا غدة الثدي إلى الحليب، كما أن الحليب أكثر حموضة من المصورة الدموية فإن المواد ذات التفاعل الأساسي أكثر تركيزاً في الحليب والمواد الحامضية أقل تركيزاً وذلك مقارنة مع المصورة الدموية.

3- الكليتين : تُطرح الأدوية من الكليتين ضمن ثلاث مراحل هي:

1- الترشيح الكبيبي: تدخل الادوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تشكل صغيرة

شعيرية كبيبية، ثم ينتقل الدواء الحر غير المرتبط مع الألبومين عبر المسامات

الشعيرية إلى محفظة بومان كجزء من الرشاحة الكبيبية.

2- الافراز عبر النبيب الكلوي الداني: تغادر الأدوية التي لم تنتقل إلى الرشاحة الكبيبية

عبر الشُرينات الصادرة (التي تنقسم لتشكّل ضفير شعيرية محيطة بلمعة الكليون في

النبيب الداني) يتم انتقال الدواء إلى النبيب الداني عن طريق جملتين من النقل الفعال

المعتمد على الطاقة إحداهما من أجل الحموض الضعيفة والثانية من أجل الأسس

الضعيفة.

3- عود الامتصاص من النبيب القاصي: عندما يتحرك الدواء باتجاه النبيب المعوج

القاصي يزداد تركيزه ويصبح أعلى من تركيزه في الحيز المحيط بالوعاء وقد ينتشر

قسم من الدواء إذا كان غير مشحون إلى خارج لمعة النفرون ويعود إلى الدوران

الجهازي، ويمكن من خلال التحكم ب PH البول زيادة الشكل المتأين للدواء وبالتالي

تقليل عود الدواء إلى الدوران، وكقاعدة عامة: يمكن التخلص من الحموض الضعيفة

بقلونة البول (التخلص من الفينوباربيتال بإعطاء البيكربونات لقلونة البول)، ويمكن

التخلص من الأسس الضعيفة بتحميض البول (مثل التخلص من الكوكائين بتحميض

البول بكلور الأمونيوم) تُدعى هذه العملية بالمصيدة الأيونية.

القسم الثاني من علم الأدوية هو علم ديناميكية الدواء :

وهو العلم الذي يهتم بدراسة التأثيرات الفيزيولوجية والبيوكيميائية للدواء على الجسم (ما يفعله الدواء بالجسم)، ديناميكية الدواء تصف كيف يؤثر الدواء على الجسم من خلال الارتباط بمستقبل خاص، حيث أن ارتباط الدواء على مستقبله يسبب تغيراً في تركيب المستقبل ويتبعه سلسلة أحداث داخل الخلية ينتج عنها توصيل الإشارة الدوائية، توصيل الإشارة الدوائية يسبب المفعول الدوائي الذي يشمل الأثر العلاجي Therapeutic effects أو الأعراض الجانبية Adverse effects.

آليات نقل الإشارة الدوائية Drug Signal: يتم نقل الإشارة الدوائية بإحدى

الطرق الآتية:

- 1- الأدوية الذائبة في الدهون تخترق الغشاء مباشرة وترتبط مع مستقبل موجود داخل الخلية وليس على سطحها.
- 2- بعض الأدوية ترتبط مع مستقبل على سطح الخلية والجزء الداخلي من المستقبل يفعل أنزيم مثل الأنسولين الذي يرتبط مع مستقبل خاص على سطح الخلية مما يُنشِط أنزيم تايروسين كينيز الذي يُحفز عوامل أخرى داخل الخلية تسبب استهلاك الجلوكوز وإحداث الأثر العلاجي للأنسولين.
- 3- بعض الأدوية ترتبط مع مستقبل على سطح الخلية على شكل قناة أيونية فتحها يسبب دخول أيون معين، وإحداث الأثر الدوائي، حيث تقوم بعض الأدوية بالعمل كناهض Agonist أو كمعاكس Antagonist لبعض النواقل العصبية مثل الأسيتيل كولين والإدرينالين والسيروتونين

(هذه النواقل ترتبط على مستقبل ناقل عصبي موجود على الخلية الهدف والمستقبل يحتوي على قناة أيونية) ارتباط الدواء مع المستقبل يسبب فتح القناة ما يسبب دخول أيونات الصوديوم وتشكل السيالة العصبية، وبالتالي حدوث الأثر العلاجي (الأثر العلاجي لهذه الأدوية يكون سريع جداً).

4- ارتباط بعض الأدوية مع مستقبلها على سطح الخلية يحفز G بروتين

الذي يُنتج رسول ثاني ينقل الإشارة الدوائية داخل الخلية.

من أهم الأهداف التي يعتني بها هذا القسم من علم الأدوية:

1- معرفة علاقة تركيز الدواء بالاستجابة العلاجية: إن العلاقة بين تركيز

الدواء (الجرعة) وبين الاستجابة للعلاج هي علاقة معقدة، ففي الجرعات الصغيرة

تكون العلاقة بين تركيز الدواء وبين الاستجابة العلاجية هي علاقة طردية، أي كلما

زاد تركيز الدواء نحصل على استجابة علاجية أعلى وتكون الزيادة في المفعول

سريعة، أما في الجرعات العالية تكون الزيادة في المفعول بطيئة وعندما تصل

الاستجابة للحد الأقصى لا تحصل أية زيادة في المفعول بينما قد تحصل أعراض

جانبيهة.

2- تحديد المجال العلاجي للدواء (الهامش العلاجي) Therapeutic index: ويُقصد

به الفرق بين الجرعة الفعالة والجرعة السامة، حيث أن الجرعات التي تكون تحت

الجرعة الفعالة لا يكون لديها أية فعالية أما الجرعات التي تكون فوق الجرعات

الفعالة قد تسبب تأثيرات جانبية خطيرة جداً ويُحسب الهامش العلاجي بتقسيم الجرعة

السامة للنصف على الجرعة الفعالة للنصف $TI=TD50/ED50$.

ملاحظة: كلما زادت قيمة الهامش العلاجي كلما كان الدواء أكثر أماناً، مثلاً البنسلين ذو هامش علاجي كبير لأن الجرعة السامة للنصف كبيرة وبعيدة جداً عن الجرعة الفعّالة للنصف لذلك فإن حقن جرعة زائدة من البنسلين قد لا يكون خطيراً، على عكس دواء الوارفارين المميّع للدم الذي لديه هامش علاجي ضئيل حيث أن الجرعة السامة للنصف صغيرة وقريبة جداً من الجرعة الفعّالة للنصف لذلك فإن حقن جرعة زائدة من الدواء ولو بكمية قليلة قد يسبب خطراً على حياة المريض (نزيف).

3- **معرفة الجرعة الفعّالة للنصف (Effective dose 50):** وهي الجرعة التي يُعطي عندها دواء معين مفعولاً علاجياً في نصف عدد المرضى الذين تناولوا الدواء.

4- **معرفة الجرعة السامة للنصف (Toxic dose 50):** وهي الجرعة التي يسبب عندها دواء معين سمية في نصف عدد المرضى الذين تناولوا الدواء، وإذا تسببت هذه الجرعة بوفاة نصف عدد الحيوانات (حيوانات التجربة) بعد الحقن تُدعى الجرعة القاتلة للنصف (Lethal dose 50)

ملاحظة: كلما زادت الجرعة السامة للنصف أو الجرعة القاتلة للنصف يكون الدواء أمناً أكثر لأننا نحتاج جرعة أكبر لتسبب السمية أو الوفاة.

الفرق بين قوة الدواء Potency وفعالية الدواء Efficacy:

قوة الدواء **Potency** : تُقاس بكمية الدواء اللازم لإنتاج 50% من الفعالية القصوى، وتُسمى أيضاً تركيز الدواء الفعّال للنصف Effective dose 50.

أما فعالية الدواء **Efficacy** : فهي قدرة الدواء على الوصول إلى التركيز الأعلى للفعل العلاجي بغض النظر عن الجرعة التي نحتاجها.