علم الأدوية

المحاضرة الثالثة

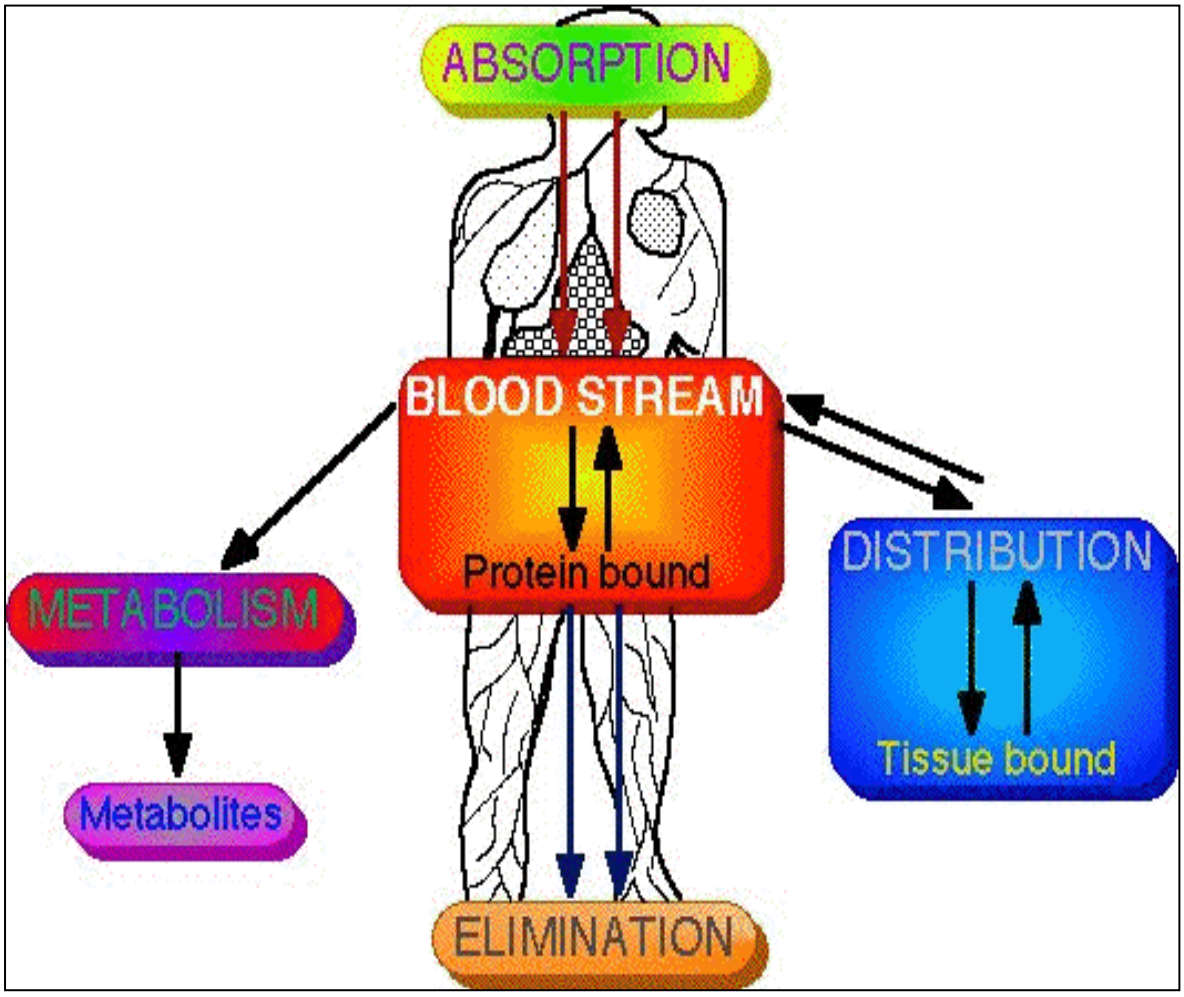
الدكتورة طلة قنبر

العام الدراسي ٢٠١٩-٢٠٢٠

مفاهيم أساسية

حرائك الدواء (حركية الدواء، المسار الدوائي)

فرع من علم الأدوية يهتم براسة حركية الأدوية في الجسم امتصاصها، توزعها ، تفاعلاتها الحيوية، وإطراحها من الجسم.



امتصاص الأدوية

العوامل التي تؤثر على امتصاص الدواء

آ- عوامل لها علاقة بالعقار نفسه:

- الصفات الفيزيائية والكيميائية: انحلالية الدواء بالشحوم، درجة التأين، الوزن الجزيئي والتكافؤ، عضوي أو غير عضوي.

- الشكل الصيدلاني للدواء.

ب- عوامل لها علاقة بالمريض:

الحالة الصحية، مدى سلامة السطوح الامتصاصية، معدل التروية الدموية، وحالة جهاز الدوران، طريقة الحقن و نوعها.

توزع الأدوية في الجسم

يتوزع الدواء بعد امتصاصه على أقسام مختلفة من أقسام الجسم:

في سوائل مصورة الدم، في الحيز خارج الخلايا، ضمن الحيز داخل الخلايا ، يتحد مع بروتينات المصورة الدموية، يتحد مع بروتينات الأنسجة، يخزن في الأنسجة الدهنية.

الحواجز الدموية (Blood barriers)

الحاجز الدموي الدماغي (Blood-brain barrier)

يشمل الجهاز العصبي المركزي والسائل الدماغي الشوكي. المخدرات تعبره أما مركبات الأمونيوم الرباعية لاتعبره.

الحاجز المشيمي الدموي (Blood placental barrier)

العقاقير التي تعبره تؤدي إلى التشوه الجنيني، الإجهاض، الإنحطاط الجنيني أو الإمتصاص.

مواقع تخزين الأدوية:

١- بروتينات المصورة الدموية: كما في عقار الفينيل بيوتازون.

٢- الأنسجة الضامة خارج الخلايا: تتحد مع السكريات المخاطية المتعددة المؤينة، الشعر والعظام والأسنان تختزن التتراسيكلين.

٣- بروتينات الأنسجة: تتحد مع مركبات الديجيتال.

٤- الدهون: تختزن الثيوبنتال.

تأثيرات ارتباط العقاقير االدوائية بالبروتينات الجسمية على حركية الدواء:

١- تسهيل عملية الإمتصاص وذلك بتقليل الجزيئات الحرة للمادة الدوائية.

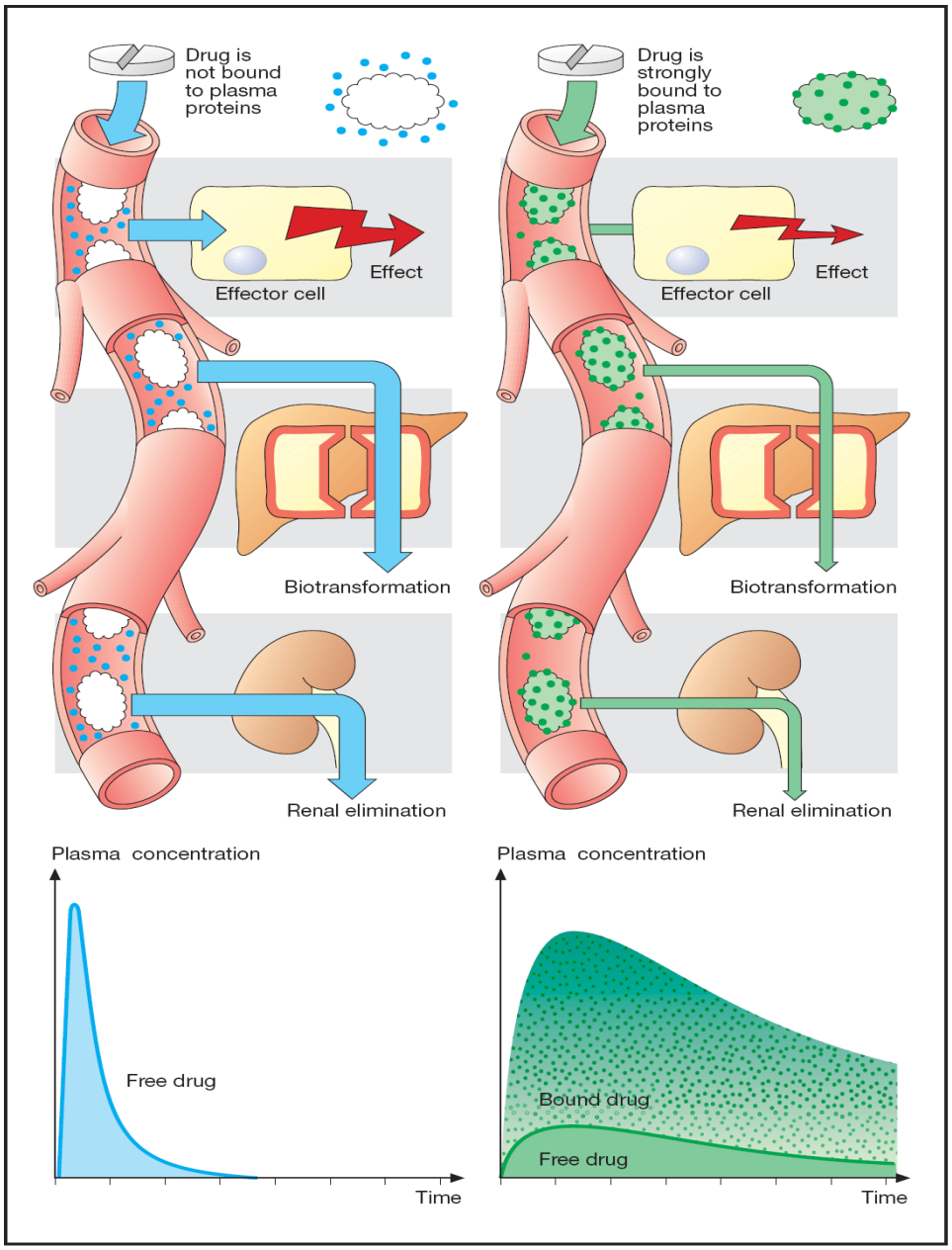
٢- تسهيل عملية التوزيع وذلك لأن بروتينات المصورة تعمل كحوامل لبعض العقاقير الدوائية مثل الهرمونات الستروئيدية.

٣- إطالة مدة فعالية الدواء وذلك بالحفاظ على تركيز العقار وتثبيط استقلابه وتقليل معدل اطراحه من الجسم.

٤- يجب رفع قيمة الجرعة الأولية للعقار.

٥- يجب تخفيض الجرعة في حال فرط بروتينات المصورة لتجنب التسمم الدوائي.

٦- يمكن ان يحدث تداخل في الفعل الدوائي وذلك عند إدخال مادة ذات ألفة أعلى للإتحاد بالبروتينات وبالتالي فإن هذه البروتينات تتخلى عن العقار المتحدة به لتتحد مع المادة الجديدة.



استقلاب الدواء (Drug Metabolism)

التحولات الحيوية التي تطرأ على الدواء وتحوله إلى مستقلب، تحدث هذه التحولات في الكبد أو في المصورة الدموية أو في بعض الأنسجة الآخرى.

والتحول يحدث في طورين:

أ- التفاعلات الكيميائية: الأكسدة، الإرجاع ، النزع أو الحلمهة.

ب- التفاعلات التصنعية: تقود إلى ارتباط الدواء مع مجموعات داخلية ومن هذه المواد: حمض الغلوكورونيك، السلفات، مجموعة الأتيل، مجموعة الميثيل، الحموض الأمينية.

الأنظيمات الكبدية:

الأنظيمات الموجودة في جسيمات الخلايا الكبدية حيث تقوم بتسريع تفاعلات الإقتران وتسرع معظم تفاعلات الأكسدة أما تفاعلات الإرجاع و الإنشطار فيتم تحفيزها بأنظيمات أخرى قد تكون موجودة في هذه الجسيمات.

ملاحظة: - بعض الأدوية تقوم بتحريض أنزيمات الجسيمات الصفرية من هذه الأدوية نذكر الباربيتيورات والمسكنات.

- بعض الأدوية تقوم بثبيط أنزيمات الجسيمات الصفرية من هذه الأدوية نذكر الكينين

التفاعلات الحيوية أثناء الأستقلاب:

أ- الإقتران: اتحاد العقاقير الطبية مع مواد مثل حمض الغلوكورونيك، حمض الكبريت، الميتيل أو الأستيل وتتم تفاعلات الإقتران بتحفيز من أنظيمات الإقتران.

١- المقترنات الخاصة بالغلوكورونيد: تشمل الفينول، الكحول، أحماض الكاربوكسيل و المركبات التي تضم مجموعات أمينية أو كبريتية وتتم هذه العملية نظراً لتوفر الغلوكوز بكثرة في الجسم لذا عمليات الإقتران هذه تمثل أحد العمليات الاستقلابية الشائعة في الجسم.

٢- المقترنات الخاصة بالسلفات: تشمل الفينول، الكحول، و الأمينات العطرية.

٣- المقترنات الخاصة بالغلسرين: حمض البنزوئيك.

٤- المقترنات مع الميثيل: النورأدرينالين.

٥-المقترنات مع الأستيل: السلفوناميد

ب- الأكسدة: تحدث بمساعدة الأنظيمات الجسمية الصفرية أو بغيابها

أولا: الأكسدة بوجود الأنظيمات الصفرية:

١- إضافة جذر الهيدروكسيل:

الفينوباربيتال ←O— هايدروكسي فينوباربيتال.

٢- الأكسدة بإضافة السلفا:

الكلور برومازين ←SO2— الكلور برومازين سلفو أوكسيد

ثانيا: الأكسدة بغياب الأنظيمات الجسمية الصفرية:

نزع الماء: الكحول ← الكحول الأتيلي ← الأستيل ألدهيد

ج- الإنشطار:

١- الحلمهة: تتم حلمهة الإسترات بوساطة خمائر الإستر في الدم أو الكبد أو الكلية أو الأنسجة الأخرى.

الأستيل كولين ←كولين استراز— كولين + حمض الخل

الأتروبين ←(الأتروبيناز) أتروبين + حمض التروبيك

الديجيتالين ← غلوكوز + جينين

2- نزع الكربوكسيل:

ألفا ميتل دوبا ← ألفا ميتل دوبامين

د- الإرجاع:

وهي عمليات أقل شيوعا من العمليات الإستقلابية السابقة وهي عمليات تحول الألدهيدات إلى كحول

هيدرات الكلور ← التراي كلور ايتانول

الكيتون ← كحولات ثانوية

إطراح الأدوية

١- الرئتين كمخرج للأدوية:

الأتير و الكلوروفورم.

٢- القناة الهضمية كمخرج للأدوية:

- بعض الأدوية تطرح مع البراز دون ان يطرأ عليها أي تغيرات كيميائية.

- تستقلب العديد من الأدوية في الكبد وتطرح مستقلباتها عن طريق الصفراء

- قد يعاد امتصاص الأدوية أو مستقلباتها التي تطرح مع الصفراء

٣- غدد الأفراز الخارجي:

- اليود يطرح من الغدد اللعابية والغدد الموجودة في القصبات التنفسية

- الزيوت الطيارة تطرح عبر الجلد

- إطراح الأدوية عبر الثدي يشابه إطراحها عبر الكليتن حيث يتم انتشار الجزيئات الدوائية المنحلة في الدسم والغير مؤينة عبر خلايا غدة الثدي إلى الحليب. كما تؤثر درجة بهاء الحليب على طرح الدواء من خلال الحليب.

إن الحليب أكثر حموضة من المصورة الدموية فإن المواد ذات التفاعل الأساسي أكثر تركيزاً في الحليب والمواد الحامضية أقل تركيزاً وذلك مقارنة مع المصورة الدموية.

٥- الكليتين :

يتم إطراح معظم الأدوية عن طريق البول بشكلها الأولي أو بعد خضوعها للتبدلات الحيوية

- تتميز الكلية بصبيب دموي مرتفع :حوالي 1400 مل / الدقيقة(ربع نتاج القلب)

- يتم الإطراح الكلوي بتعاضد ثلاث آليات:

- الرشح الكبيبي

- الإفراز الأنبوبي

- عود ة الامتصاص الأنبوبي

الرشح الكبيبي

- تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تنقسم إلى ضفائر شعرية كبيبية

- يجري الدواء الحر عبر الفسحات الشعيرية لمحفظة بومان كجزء من الرشاحة الكبية

- تسلك الكبيبة الكلوية سلوك مصفاة غير اصطفائية حيث تسمح بمرور جميع المواد التي وزنها الجزيئي أقل من 65000 دالتون.

- يرشح الدواء بقسمه الحر فقط وبالتالي فإن الرشح الكبيبي للدواء يرتبط بوزنه الجزيئي وارتباطه ببروتينات البلاسما.

- لا تؤثر الذوبانية بالدسم والباهاء pH على الرشح الكبيبي.

الإفراز الأنبوبي

- إن الأدوية التي لم تنقل بالرشح الكبي تغادر الكبيبة عبر الشرينات الصادرة التي تشكل ضفيرة شعرية محيطة بلمعة النفرون في الأنبوب القريب

- يتم الإفراز بمستوى الأنبوب القريب من النفرون الكلوي بشكل فاعل(نواقل خاصة)

- تتميز أجهزة النقل بنوعية منخفضة وتستطيع نقل العديد من المركبات لذلك يمكن أن تحدث المنافسة بين الأدوية:

- يزيد وجود حمض عضوي ضعيف من تصفية حمض البول من خلال تثبيط عود امتصاصه في الأنبوب القريب

- يستعمل الحمض العضوي الضعيف لزيادة التراكيز البلاسمية للبنسلين من خلال تأخير إطراحه

- تكون آليات الإفراز النبيبية غير كاملة عند الولدان والخدج.

عودة الامتصاص الأنبوبي

- يرتكز عود الامتصاص الأنبوبي على مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو الدم

- عندما يتحرك الدواء باتجاه الأنبوب البعيد يزداد تركيزه متجاوزا التركيز في المسافة حول الأوعية

- إذا كان الدواء غير مشحون يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائدا إلى الدوران الدموي

- يتم عود الامتصاص الأنبوبي بآليتين :فاعلة ومنفعلة

- بعض الأدوية لا يعاد امتصاصها مثل المنتول و الأنسولين.

- إن عود الامتصاص الفاعل يشمل بشكل أساسي المواد الداخلية الغلوكوز، حمض البول و الحموض الأمينية Na K و بعض الأدوية المشابهة مثل ألفا متيل دوبا.

تعتمد الصفة المعتدلة للحموض والأسس باهاء الوسط pH ومن هنا تأتي أهمية تبديل pH البول لإطراح بعض الأدوية

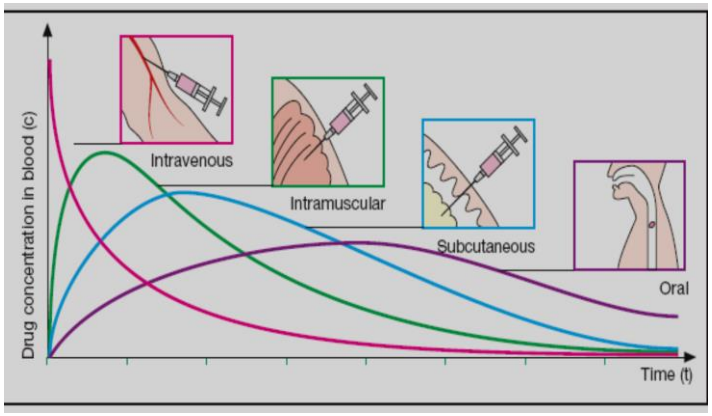
- عند تناول جرعة مفرطة من phenobarbital (دواء حمضي) يمكن إعطاء bicarbonate التي تقلون البول وتحافظ على الدواء بشكل متشرد فينقص عود امتصاصه

- إذا كان الدواء أساسا ضعيفا فيمكن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH4Cl من أجل زيادة تصفية الدواء.

- إن PHالبول 4.5 - 8 = لذلك فالمركبات الأكثر حساسية لتبدلpH هي تلك التي تملك pka بين 5 - 7.5

- نلجأ عادة إلى تبديل pH البول في سياق معالجة التسممات الدوائية.

منحنى اختفاء الدواء:



يوضح حركية الدواء وذلك من خلال قياس تركيز الدواء في كل من الدم و الأنسجة.

وهناك علاقات متداخلة ومترابطة:

- الطريق الذي يعطى عبره الدواء.

- الزمن الكامن للدواء، ذروة تركيز الدواء، تأثير الدواء وفعاليته، فترة تأثير الدواء تنتهي عندما يقل تركيز الدواء عن عتبة محددة تدعى عتبة تأثير الدواء.

نصف العمر البيولوجي:

وهو الزمن الذي يحدد نقصان تركيز الدواء في الدم إلى النصف من معدل تركيزه بعد الحقن.

إطالة مدة فعالية الدواء:

١- تأخير امتصاص الدواء: تخفيض السطح الإمتصاصي، تخفيض إنحلالية العقار، حقن العقار محلولا في محلول زيتي، مرافقة العقار المعطى مع مطري، زرع المتضمنات الدوائية تحت الجلد.

٢- زيادة معدل اتحاد العقاقير مع بروتينات المصورة الدموية.

٣- تأخير عمليات استقلاب العقار في الكبد.

٤- تأخير الإطراح الكلوي للعقار.

التواجد الحيوي للعقار:

قدرة العقار على أن يحتفظ بتركيز محدد في الدم وفي مواقع التأثير ولفترة محددة من الوقت وذلك لإنتاج التأثير الدوائي المرتجى من استعمال هذا العقار.

التكافؤ الحيوي للأدوية

يستعمل هذا المفهوم في الدراسات الخاصة بحركية الأدوية وذلك لمقارنة دواء ما في مرحلة تجريبية مع دواء آخر معتمد معروف التأثير ومجرب بعد أن درست جميع خصائصه وتأثيراته واستقلابه في الجسم.

ويشمل كلا من المعطيات التالية: التكافؤ الصيدلاني، التكافؤ البيولوجي، التكافؤ التطبيقي.

العوامل التي تؤثر على التكافؤ الحيوي للأدوية: درجة تحلل وتبدد الدواء، درجة انحلالية الدواء، العوامل التي تؤثر على معدل امتصاصه، التداخلات التفاعلية مع الأدوية الآخرى.

تأثير الأدوية

تهتم بدراسة فعل الأدوية وآلية حدوث التأثير.

١- التأثيرات العلاجية:

- تأثيرات موضعية: في مكان وضع الدواء أو تطبيقه.

تأثيرات تحدث بعيداً عن مكان تطبيق الدواء. :- تأثيرات انعكاسية

- تأثيرات عامة: تشمل كل الجسم أو أجزاء كبيرة منه.

٢- التأثيرات الجانبية:

التأثيرات الغير مرغوب بها والتي يحدثها الدواء إضافة إلى تأثيره الأساسي.

٣- التأثيرات السمية :

- الاستجابات الاضطرابية: التي تحدث نتيجة إعطاء جرعات كبيرة من الدواء أو نتيجة التراكم الدوائي.

- الاستجابات التحسسيه.

- عدم تحمل الدواء سواء كان من الجرعات العلاجية أو أعلى منها.

- التأثيرات الجانبية للدواء: مثل الإسهال و الإقياء والغثيان.....

- التأثيرات الإمراضية.

- التأثيرات الماسخة: عندما يستطيع عبور الحاجز المشيمي الدموي ويكون مؤثراً على الجنين.

- تأثيرات تداخلية: عندما يعطى المريض أكثر من دواء ويحدث التداخل بين الأدوية المعطاة.

آليات عمل الدواء:

- الآلية التعويضية: في حالات نقص الأملاح أو الفيتامينات.

- الآلية الفيزيائية: كما هي الحال في استخدام المدرات أو مضادات الإمساك (المسهلات).

- التدخل الأنزيمي: مثل مضادات خميرة الكولين استريز.

-الآلية الكيميائية: مضادات الحموضة.

- الآلية الإستقلابية: عقار السلفوناميد ينافس مركب PABAمن أجل نمو الجراثيم.

- الآلية التسممية: حيث تعرقل الخلايا على الانقسام مثل الأدوية التي تستخدم لمعالجة الأورام.

-الآلية الغشائية: تؤثر على استقطاب الغشاء الخلوي كما هو الحال في استخدام أدوية الجهاز العصبي.

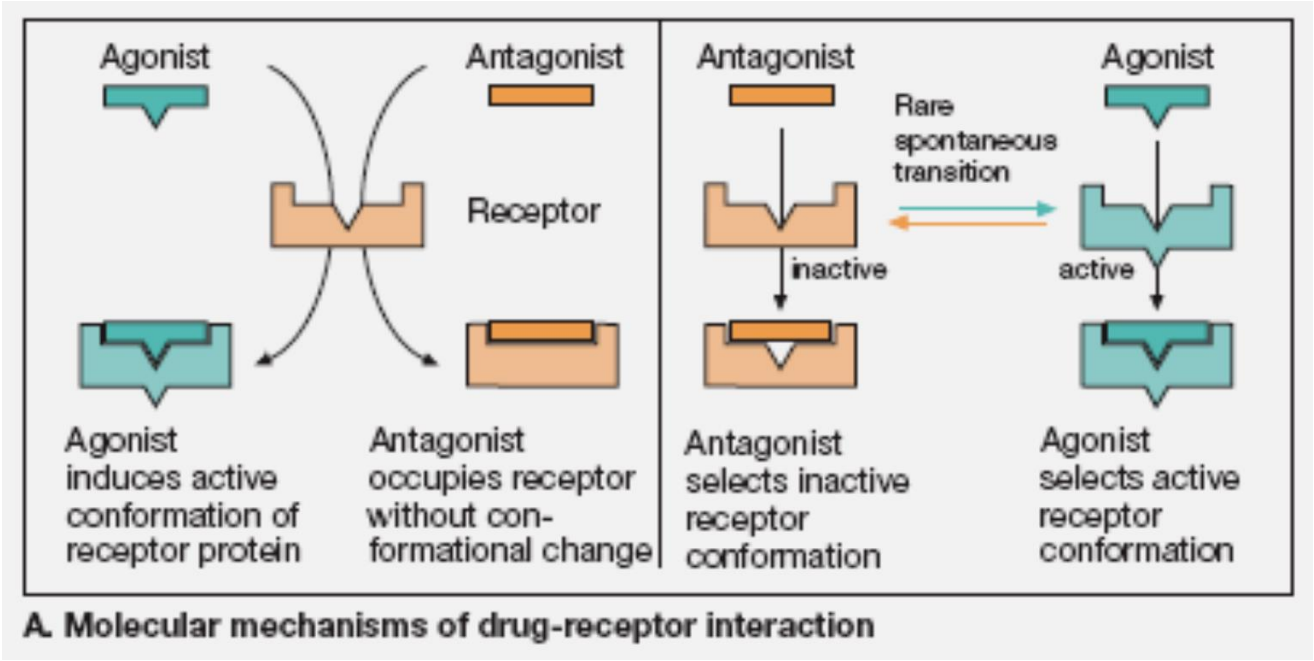
- الآلية الاستقبالية: تؤثر على المستقبلات الغشائية وتغير من طبيعة استجابتها.

مفهوم المستقبلات:

هي مناطق غشائية قابلة للتفعيل إذا ما اتحدت مع الربيط المناسب وذلك لإنتاج استجابة بيولوجية محددة.

العقاقير الشاذة المضادة: التي تتحد بمستقبلات خاصة بها والاتحاد بين العقار ومستقبله في هذه الحالة ينجم عنه استجابة داخلية.

العقاقير الضادة: التي تتحد بنفس المستقبلات السابقة اتحادا ينجم عنه تشكل معقدات الضادات– المستقبلات ولكن دون أن ينجم عن ذلك حدوث استجابة داخلية في الجسم.



A. Molecular mechanisms of drug-receptor interaction

نظرية المعدل:

تأثير العقار لايعتمد على ارتباط العقار بمستقبله وإشغاله بشكل دائم وإنما يعتمد على معدل تواتر الارتباط بين المستقبل والعقار. فإن العقار الشاذ النشط تأثير يتحد بسرعة مع مستقبله ولكنه ينفك عنه بسرعة ليتيح اتحاد المستقبل مع عقار حر جديد. أما العقار الضاد يتحد بمستقبله ولا ينفك عنه فيقود تدريجياً إلى اشغال معظم المستقبلات.

نهاية المحاضرة الثالثة