جامعة حماة
كلية الصيدلة

المحاضرة الثانية

مفاهيم أساسية في علم الأدوية

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي 2022

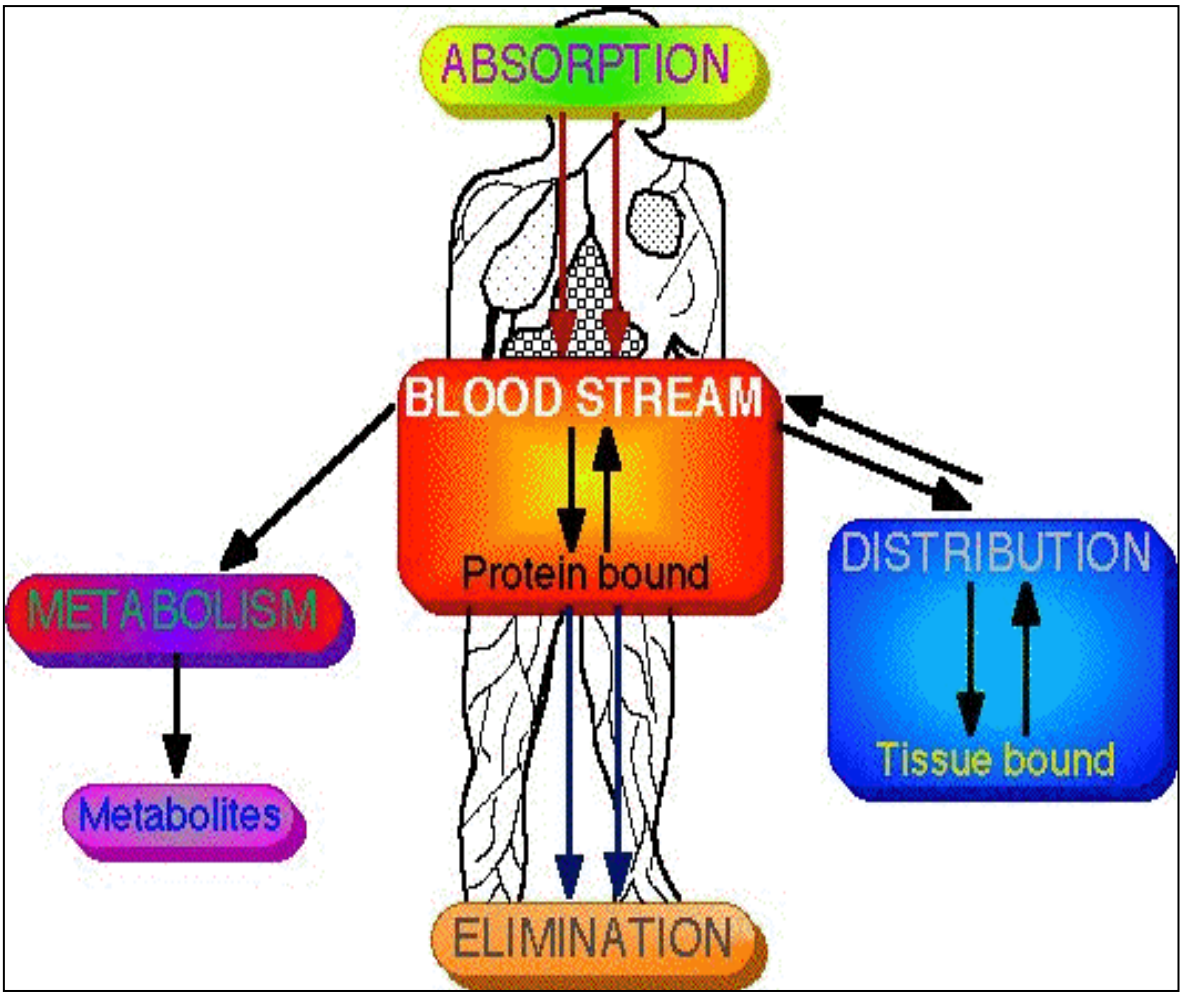
يُقسم علم الأدوية إلى قسمين أساسيين:

1- علم حرائك الدواء Pharmacokinetics

2- علم ديناميكية الدواء Pharmacodynamics

أولاً: علم المسار الدوائي (الحركية الدوائية) Pharmacokinetics

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



إذاً 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

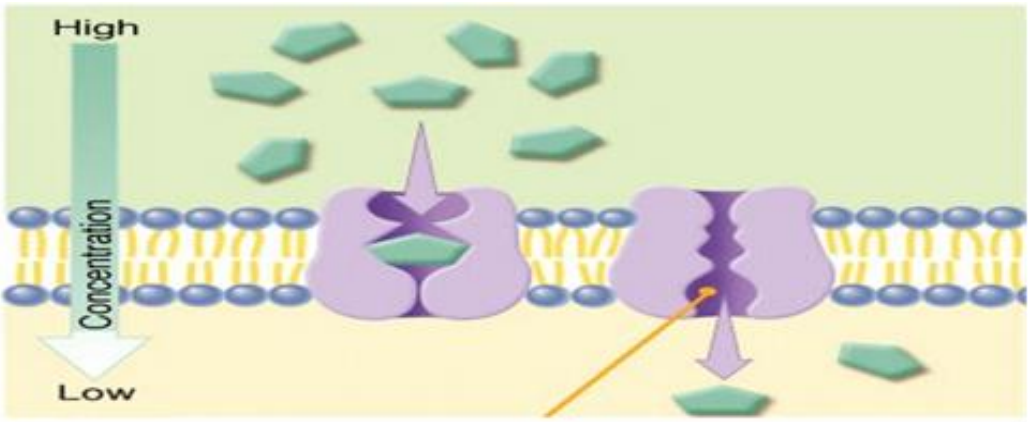
أولاً: امتصاص الدواء Drug Absorption

1- نقل الدواء من السبيل المعدي المعوي:

امتصاص الدواء هو نقل الدواء من مكان الإعطاء إلى مجرى الدم (blood stream)، حيث يتم انتقال الدواء وانتشاره عن طريق الدم إلى كافة أنحاء الجسم، تعتمد سرعة وكفاية الامتصاص على طريقة الإعطاء، فيكون الامتصاص تاماً بالطريق الوريدي وتصل الجرعة كاملة إلى الدم، بينما إعطاء الدواء بالطرق الاخرى 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 بالطرق الآتية:

أولاً: الانتشار المُنفعل passive transport:

يتم فيه انتقال الدواء من التركيز المرتفع إلى التركيز المنخفض، لا يحتاج الانتقال المنفعل إلى وجود النواقل carrier ويتم بدون الحاجة إلى استخدام الطاقة ATP، كما أنه غير نوعي وغير قابل للإشباع ومعظم الأدوية تنتشر بهذا الطريق، 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.



صفاته:

- لا يحتاج لحامل
- غير قابل للإشباع.
- لا يحتاج لطاقة.
- غير قابل للتثبيط التنافسي.

ملاحظة: تنقل معظم الأدوية وفق هذه الآلية، وتنتقل الأدوية الذوابة في الدسم بسهولة عبر الأغشية الحيوية نتيجة ذوبانها في الأغشية الخلوية ثنائية الطبقة، بينما تنتقل الأدوية الذوابة في الماء عبر القنوات المائية أو المسامات.

ثانياً: الانتشار الميسر أو المسهل Facilitated transport (النقل عبر بروتينات المطرق):

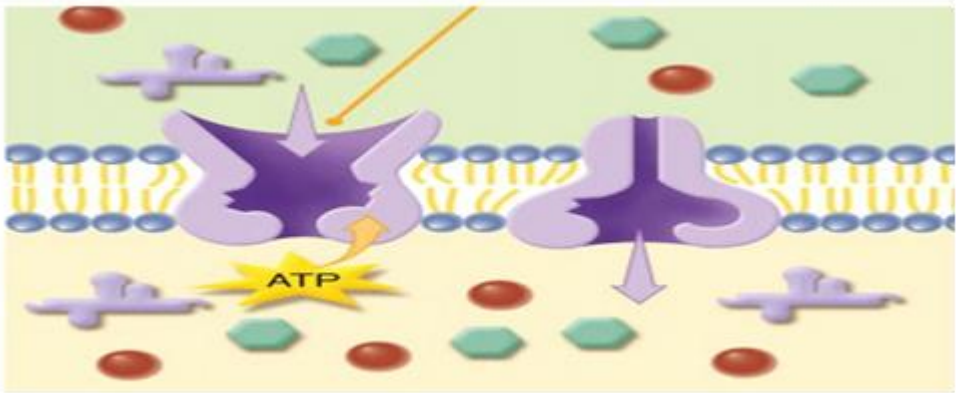
يتم فيه انتقال الشوارد من الطرف المرتفع التركيز للغشاء إلى الطرف المنخفض التركيز ولكن بوساطة نواقل بروتينية غشائية متخصصة تسهل مرور الجزيئات الكبيرة الحجم أو الأيونات ذات الشحنات، مثل نقل الأوكسجين عن طريق الهيموغلوبين وإيصاله إلى داخل الخلايا.

صفاته:

- يحتاج لحامل.
- قابل للإشباع
- لا يحتاج لطاقة.
- قابل للتثبيط التنافسي.

ثالثاً: النقل الفعّال Active transport

يُعد هذا النوع من النقل قادر على تحريك الدواء من الناحية المنخفضة التركيز إلى الناحية المرتفعة التركيز(تحريك الأدوية عكس مدروج التركيز)، 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 ، وهذه الطريقة قابلة للإشباع.



رابعاً: النقل بطريق البلعمة Phagocytosis: يبتلع جدار الخلية الجزيئات الواردة إليه لتنفصل على شكل حويصل داخل الخلية ثم يندمج الحويصل بعد ذلك بغشاء الخلية المقابل لتخرج المادة كما دخلت حيث يتم نقل الجزيئات الضخمة مثل فيتامين B12 عبر الأمعاء بهذه الطريقة والنواقل العصبية كالأدرينالين.

جدول يوضح أهم بين النقل الفعّال والنقل المُنفعل:

النقل المنفعل Passive diffusion	النقل الفعال Active diffusion
1- يتم فيه انتقال الدواء من التركيز المرتفع إلى التركيز المنخفض. 2- لا يحتاج إلى الطاقة ATP و معظم الأدوية تدخل بهذه الطريقة 3- غير نوعي. 4- لا توجد منافسة un competition 5-عملية غير قابلة للإشباع un saturation	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 الخلوي. 2- يحتاج إلى الطاقة ATP وعدد قليل من الأدوية تنتقل بهذه الطريقة. 3- نوعي يتطلب وجود نواقل خاصة. 4- توجد منافسة competition 5- قابل للإشباع saturation

2- تأثير الـ PH على امتصاص الأدوية.

إن 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 البهاء 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.

3- العوامل التي تؤثر على امتصاص الدواء.

1. الجريان الدموي إلى موضع الامتصاص Blood flow of the absorption site: يعد الجريان الدموي للأمعاء أكبر بكثير من الجريان الدموي للمعدة، وبذلك يكون الامتصاص مفضلاً في المعي على المعدة.
2. مساحة السطح الإجمالي للامتصاص Total surface area available for absorption: يكون امتصاص الدواء عبر المعي أكثر كفاءة بسبب السطح المعوي الغني بالزغيبات الدقيقة، حيث تكون مساحة الامتصاص في المعي أكبر ب 1000 مرة من مساحة سطح المعدة.
3. زمن التماس مع سطح الامتصاص Contact time at the absorption surface: 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 (انحلالية الدواء)Solubility of drugs: إن الأدوية المحبة للماء (المنحلة في الماء) بشكل شديد تمتص بصعوبة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدسم، وكذلك الأمر بالنسبة للأدوية الكارهة للماء بشدة فهي أيضاً صعبة الامتصاص وذلك لأنها لا تكون ذوابة كلياً في سوائل الجسم المائية، وبالتالي لا يمكنها الوصول إلى سطح الخلايا، ولكي يكون الدواء سهل الامتصاص يجب أن يكون كارهاً للماء قليلاً مع بعض الذوبانية في المحاليل المائية، وهذا أحد الأسباب وراء كون كثير من الأدوية حموضاً ضعيفة أو أسساً ضعيفة.
5. عدم الاستقرار الكيميائي للدواء Chemical instability : بعض الأدوية تكون غير ثابتة كيميائياً وتتخرب بعصارات المعدة أو الأمعاء مما يؤثر سلباً على امتصاصها مثل(البنسلين G) الذي يتخرب في الوسط الحامضي للمعدة، والأنسولين الذي يتخرب بالأنزيمات الهضمية.

6. طبيعة المستحضر الدوائي Nature of drug formulation: 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 Blood flow: يختلف معدل الجريان الدموي إلى الأوعية الشعرية في النسج على نحو كبير، حيث يعد الجريان الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكلية، ويمتلك النسيج الشحمي جرياناً دموياً أخفض من العضلات، لذلك يكون توزع الأدوية أسرع في نسيج الدماغ منه في النسيج العضلي والشحمي.

ب). النفوذية الشعرية Capillary permeability: تحدد النفوذية الشعرية من خلال بنية الشعيرات الدموية والطبيعة الكيميائية للدواء.

1. بنية الشعيرات الدموية Capillary structure: 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 Drug structure: 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 تكون مشحونة إيجابياً أو سلبياً فهي لا تعبر الأغشية الخلوية بسهولة.

ج). ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما Binding of drugs to protein:

بعد وصول الدواء إلى الدوران الدموي يتواجد بشكلين هما:

- **الشكل الحر**: وهو الجزء الفعال الذي يصل للأنسجة ويتفاعل مع المستقبلات ويبدي التأثير الدوائي.
- **الشكل المرتبط مع بروتينات البلازما**: ويكون غير فعال ولا يحدث التأثير الدوائي وإنما يقوم بوظيفة اختزان الدواء ريثما يتم انفكاكه عن البروتينات.

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 الصاعدية (الحموض الضعيفة) والأدوية الكارهة للماء إلفة عالية تجاه الارتباط مع الألبومين، في حين أن الأدوية المحبة للماء والأدوية المعتدلة لا ترتبط، إن إلفة الدواء للارتباط مع الألبومين له أهمية كبيرة عند المشاركة الدوائية فعند المشاركة بين دواءين 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 المُزاح وبالتالي زيادة كل من التأثيرات الدوائية والسمية له.

مثل إزاحة مركبات السلفوناميد (مضادات بكتيرية) للوارفارين (مضاد تجلط).

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

1- سوائل بلازما الدم (الحيز المصوري يشكل 6% من وزن الجسم): وتتوزع فيه الأدوية ذات الحجم الكبير الذي يمنعها من العبور من مسامات الأوعية الدموية مثل الهيبارين.

2- السائل الخارج خلوي(يشكل 20% من وزن الجسم) وتتوزع فيه الأدوية التي تنفذ من مسامات الأوعية الدموية والمحبة للماء والتي لا تستطيع عبور الأغشية ودخول الطور المائي داخل الخلية مثل الأمينوغليكوزيدات(مضادات بكتيرية)

3- السائل الداخل خلوي(يشكل 60% من وزن الجسم) 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 تختزن التتراسيكلين.

٣- بروتينات الأنسجة: تتحد مع مركبات الديجيتال.

٤- الدهون: تختزن الثيوبنتال.

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

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 تؤدّي إلى التشوه الجنيني، الإجهاض، الانحطاط الجنيني أو الامتصاص مثل: الفينوباربيتال (دواء مهدئ ومنوِّم، ومضاد للاختلاج)، الفينوتوئين (دواء مضاد للصرع)، السيبروفوكساسين (مضاد حيوي)، الامفتامين (منبّه للجهاز العصبي المركزي، التتراسكلينات (مضاد حيوي).