

جامعة حماة
كلية الصيدلة

مقرر علم الأدوية

المحاضرة الثالثة

مفاهيم أساسية في علم الأدوية

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي 2022-2023

ثالثاً: استقلاب الدواء Drug Metabolism

هو 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 قطبية وأكثر قابلية للإطراح من المركب الدوائي الأصلي حيث يتم التخلص من الأدوية غالباً بالتحويل الحيوي أو الإطراح في البول والصفراء، تتم عملية الاستقلاب بشكل رئيسي في الكبد وبدرجة أقل في الكلية والقناة المعوية المعوية أو الجملة العصبية المركزية.

يؤدي استقلاب الأدوية بواسطة الكبد إلى تشكل مستقلبات قد تختلف عن الدواء الأصل، قد تكون هذه المستقلبات فعالة أو تفقد فعاليتها أثناء الاستقلاب الكبدي، قد تصبح بعض الأدوية فعالة بعد استقلابها لذلك تسمى طليعة الدواء أي أنها تحتاج للاستقلاب الكبدي كي تتفعل قد يؤدي الاستقلاب الكبدي إلى تشكل مستقلبات قد تكون أكثر سمية من الدواء الأصلي.

من الأمثلة على عمليات الاستقلاب خارج الكبد:

في الجملة العصبية المركزية: يُستقلب الأستيل كولين في المشابك العصبية بواسطة أنزيم كولين أستيراز ويتحول إلى حمض الخل وكولين. كما يُستقلب الليفودوبا في النويات القاعدية (الجسم المخطط والنواة السوداء) ويتحول إلى الدوبامين.

في الجلد: يُستقلب التيروزين بواسطة أنزيم التيروزيناز إلى صباغ الميلانين.

في الأمعاء: يستقلب مركب السلفاسلازين بواسطة الفلورا المعوية إلى السلفابيريدين و 5 أمينوسالسيليك أسيد.

في الكلية: يستقلب 25 هيدروكسي كولي كالسيفيرول بواسطة أنزيم

هيدروكسيلاز إلى 1-25 دي هيدروكسي كولي كالسيفيرول.

ملاحظة: بعض الأدوية التي توصف على شكل طلائع دوائية Pro Drug لا تتمكن من احداث التأثير الدوائي بحد ذاتها وإنما يجب أن تُستقلب إلى الأشكال الفعالة كي تُحدث تأثيرها الدوائي مثل مركب كلوبيدوغريل (مانع لتجلط الدم).

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 تفاعلات الطور الأول وتفاعلات الطور الثاني وذلك من أجل الحصول على مركبات أكثر قطبية وأكثر قابلية للإطراح.

1- تفاعلات الطور الأول:

يحدث فيه تحويل الجزيئات الأليفة للدسم إلى جزيئات أكثر قطبية، بواسطة تفاعلات مثل الأكسدة والإرجاع والحلمهة والإماهة، المماكية وذلك عن طريق إضافة أو نزع المجموعات الوظيفية القطبية مثل مجموعة الهيدروكسيل -OH- أو الكربوكسيل -COOH- أو الأمين -NH₂-، إن الاستقلاب في الطور الأول قد يزيد أو ينقص النشاط الفارماكولوجي للدواء وقد يتركه دون تبدل.

يتم تحفيز تفاعلات الطور الأول للاستقلاب الدوائي (الأكسدة) بواسطة أنزيم السيتوكروم P450 ونظائره (تدعى أيضاً جملة الأوكسيداز الميكروزومي ذو الوظيفة المختلطة) يتواجد هذا الأنزيم في معظم الخلايا وبشكل أساسي وغزير في خلايا الكبد والسبيل المعدي المعوي.

- بعض الأدوية لها تأثير مُحفّز للأنزيم ونظائره مما يؤدي إلى زيادة استقلاب

دواء آخر وبالتالي نقصان تراكيزه البلازمية ونقصان فعاليته

ومن الأدوية التي تعتبر من محرضات أنزيم السيتوكروم.

➡ مركبات فينوباربيتال (دواء مهدئ ومنوم مضاد للاختلاج)

➡ مركب كاربامازيبين (لعلاج الصرع وآلام الأعصاب)

➡ مركب فينوتوين (دواء لعلاج الصرع).

بينما تُثبِّط بعض الأدوية الأخرى نشاط هذا الأنزيم ونظائره مؤدية لنقص استقلاب الدواء وبالتالي زيادة تأثيراته الدوائية وربما حدوث التسمم به.

ومن الأدوية التي تعتبر من مثبطات أنزيم السيتوكروم.

➤ السيميتيدين (مضاد للحموضة)

➤ الاريثرومايسين. (مضاد حيوي)

➤ الأومبيرازول. (مضاد لحموضة المعدة)

➤ الكيتوكونازول. (مضاد فطري)

➤ عصير الكريفون.

أمثلة على التداخلات الدوائية الناتجة عن تثبيط أنزيمات جملة السيتوكروم:

- السيميتيدين (يثبِّط أنزيمات السيتوكروم) + الديجوكسين (تستقلب بواسطة أنزيمات السيتوكروم) ← زيادة سمية الديجوكسين (مقوي للقلب).
- الأومبيرازول (يثبِّط أنزيمات السيتوكروم) + الكلوبيدوغريل (وهو طليعة دوائية (يستقلب بواسطة أنزيمات السيتوكروم ويتحول إلى الشكل الفعال) ← نقص أو انعدام فعالية الكلوبيدوغريل (مانع لتجلط الدم).

- الأومبيرازول (يثبِّط أنزيمات السيتوكروم) + الوارفارين ← زيادة التركيز البلازمي للوارفارين مما يسبب تثبيطاً أكبر لتجلط الدم وخطر حدوث النزف.

وهناك تفاعلات في الطور الأول غير متعلقة بجملة P450 تتضمن:

أكسدة الأمينات (مثل أكسدة الكاتيكولامينات أو الهستامين)

نزع الهيدروجين من الكحول (مثل أكسدة الايتانول)

تفاعلات الأسترة (مثل استقلاب برفاستاتين في الكبد)

والحمهة (مثل حمهة البروكائين)

2- تفاعلات الطور الثاني:

يتضمن هذا الطور تفاعلات الأستلة و الألكلة و الاقتران (الضم) حيث يرتبط

المركب الدوائي (الخارج من الطور الأول على شكل مستقلب قطبي) مع

مركبات داخلية المنشأ مثل: حمض الغلوكورونيك، أو حمض الكبريت، أو

حمض الأستيك، أو الحموض الأمينية مثل حمض الغلايسين 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 تفاعلات الطور الثاني دون الحاجة لدخولها في تفاعلات الطور الأول.

ملاحظة 2: لا تخضع جميع الأدوية لتفاعلات الطور الأول والثاني بالترتيب، بل يمكن أن تخضع لتفاعلات الطور الثاني قبل الطور الأول، مثلاً: يؤسطل الإيزونيازيد (دواء يستخدم لعلاج السل) أولاً (تفاعلات من الطور 2) ومن ثم يحلّمه إلى حمض ايزونيكوتينيك (تفاعلات من الطور الأول).

ملاحظة 3: من أمثلة الأدوية التي تقوم بتحريض أنزيمات السيتوكروم 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، 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.

أماكن طرح الأدوية:

1- الرئتين كمخرج للأدوية:

تُطرح المخدرات الاستنشاقية مثل السيكلوبروبان والمخدرات السائلة الطيارة مثل الأثير و الكلوروفورم والكحول من الرئتين.

2- القناة الهضمية كمخرج للأدوية:

- بعض الأدوية تطرح مع البراز دون أن يطرأ عليها أية تغيرات كيميائية مثل الدوكسيسايلين.

- بينما تُستقلب العديد من الأدوية في الكبد وتُطرح مستقلباتها عن طريق الصفراء مثل الأزيترومايسين والأمبيسللين والسفترايكسون.

3- غدد الإفراز الخارجي:

- يُطرح اليود الغدد اللعابية والغدد الموجودة في القصبات التنفسية، ويطرح السيبرامايسين من الغدد اللعابية، ويطرح الزرنيخ والزنابق من الغدد العرقية.

- تطرح الأدوية عبر الثدي عند المرضعات 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.

4- الكليتين :

تُطرح الأدوية بشكل أساسي من الكليتين ضمن ثلاث مراحل هي:

1- الترشيح الكبيبي: تدخل الادوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تنقسم لتشكل الضفيرة الشعيرية الكبيبية، ثم ينتقل الدواء الحر غير المرتبط مع الألبومين عبر المسامات الشعيرية إلى محفظة بومان كجزء من الرشاحة الكبيبية.

2- الافراز عبر النبيب الكلوي الداني(القريب): تغادر الأدوية التي لم تنتقل إلى الرشاحة الكبيبية عبر الشُرينات الصادرة (التي تنقسم لتشكل ضفيرة 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 الأجل 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 الجهازى، ويمكن من خلال التحكم بـ 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 بتحريض البول (مثل التخلص من الكوكائين ذو التفاعل القلوي بتحريض البول بكلور الأمونيوم NH_4Cl) تُدعى هذه العملية بالمصيدة

الأيونية **Ion trapping**.

ثانياً: علم ديناميكية الدواء Pharmacodynamics

وهو العلم الذي يهتم بدراسة التأثيرات المختلفة للأدوية في وظائف وأنسجة الجسم الحي السليم مع دراسة آلية عمل هذه الادوية (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، وتوصيل 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- بعض الأدوية ترتبط مع مستقبل على سطح الخلية والجزء الداخلي من المستقبل يرتبط بأنزيم موجود داخل الخلية مثل الأنسولين الذي يرتبط مع مستقبل خاص على سطح الخلية مما يُنشِط أنزيم تايروزين كينيز الذي يُحفِّز عوامل أخرى داخل الخلية تسبب استهلاك الجلوكوز وإحداث الأثر العلاجي للأنسولين.

2- بعض الأدوية ترتبط مع مستقبل على سطح الخلية على شكل قناة أيونية (شاردية) فتحها يسبب دخول أيون معين، وإحداث الأثر الدوائي، حيث تقوم بعض الأدوية بالعمل كناهض Agonist أو كمعاكس (مناهض) Antagonist لبعض النواقل العصبية مثل الأستيل كولين و النيكوتين والسيروتونين (هذه النواقل ترتبط على مستقبل ناقل عصبي موجود على الخلية الهدف والمستقبل يرتبط بالقناة الأيونية) ارتباط الدواء مع المستقبل يسبب حدوث الاستجابة الدوائية وهو ما يعبر عنه بمصطلح القفل والمفتاح (من خلال تبدلات بنيوية أو تأثيرات كيميائية) وإن درجة الاستجابة الدوائية ترتبط نسبياً مع عدد مركبات (دواء- مستقبلات) (الأثر العلاجي لهذه الأدوية يكون سريع جداً).

3- ارتباط بعض الأدوية مع مستقبلها على سطح الخلية يحفز G بروتين الذي يُنتج رسول ثاني ينقل الإشارة الدوائية داخل الخلية مثل مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينالية.

4- الأدوية الذائبة في الدهون تخترق الغشاء مباشرة وترتبط مع مستقبل موجود داخل الخلية وليس على سطحها مثل مستقبلات الستيروئيد، إن الزمن اللازم لتفعيل هذه المستقبلات والحصول على الاستجابة أطول من باقي الآليات.

الفرق بين فاعلية الدواء Potency الكفاءة العلاجية Efficacy:

فاعلية الدواء Potency : تُقاس بكمية الدواء اللازم لإنتاج 50% من

الفعالية القصوى، وتُسمى أيضاً تركيز الدواء الفعال للنصف Effective dose 50.

الدواء ذو ED₅₀ منخفض هو أكثر فعالية من الدواء ذو ED₅₀ مرتفع.
مثل يعد كل من Candesartan و Irbesartan دواءً يستخدمان لخفض الضغط لكن Candesartan يعتبر أكثر فاعلية من Irbesartan وذلك

مجال فاعلية كانديسارتان بين 4ملغ و32ملغ بينما مجال فاعلية اربيسارتان بين 75ملغ و300ملغ.

أما **الكفاءة العلاجية Efficacy** : فهي قدرة الدواء على الوصول إلى الاستجابة العلاجية العظمى بغض النظر عن الجرعة التي نحتاجها، تعتمد الكفاءة العلاجية على عدد المعقدات دواء- مستقبل، تعد الكفاءة العلاجية أكثر أهمية من الفاعلية، مثلاً عند المقارنة بين المدرات البولية نجد أن مدرات العروى يعتبر أكثر أهمية من المدرات التيازيديية حيث يتم طرح 25% من شوارد الصوديوم الموجودة في الرشاحة الكبيبية مقارنة مع المدرات التيازيديية التي تسبب ادرار 10% من شوارد الصوديوم.

الاستخدام الخاطئ للأدوية: إن الاستخدام الخاطئ للأدوية قد يؤدي إلى ظهور حالات غير مرغوبة لدى المريض منها:

1- **التحمل الدوائي**: عبارة عن حالة غير طبيعية يحتاج فيها المريض إلى جرعات

عالية من الدواء لحدوث التأثير العلاجي المطلوب الذي كان يحدث عند إعطاء جرعة علاجية طبيعية من الدواء.

يُقسم التحمل الدوائي إلى نوعين:

- التحمل الحقيقي: وهو تحمل مكتسب نتيجة الإعطاء المتكرر للأدوية مثل الأفيون، الباربيتورات، مسكنات الألم، وهذه الظاهرة تكون غير مرغوبة.
- التحمل الكاذب: وهذه الحالة تحدث عند اعطاء الدواء بحيث لا يمتص بأكمله كما هو الامر في حالات الاسهال والإقياء.

2- **مقاومة الدواء**: وهي الحالة التي تبدي فيها الأحياء الدقيقة مقاومة ضد بعض

الأدوية، التي كانت فيما سبق حساسة تجاهها مثل السلفاميدات والبنسلين وهذا سببه استخدام جرعات تحت علاجية أو علاج خاطئ.

3- **التعود على الدواء:** وهو حالة فيزيولوجية، يحدث فيها بأن سحب الدواء سيؤدي إلى ظهور أعراض انسحابية عصبية بسيطة وانقلاب في المزاج الشخصي كما في حالات التعود على النيكوتين والكافيين.

4- **الإدمان على الدواء:** وهي حالة اعتماد الجسم على الدواء بحيث تؤدي عملية سحب الدواء الذي تم الإدمان عليه إلى جوع قاتل لأخذ الدواء. وتشمل أعراض سحب الدواء: أعراض جسدية فيزيائية وعصبية، من الأدوية التي تسبب الإدمان: الورفين، الكوكائين، الهيروئين.

نصف العمر الحيوي $T_{1/2}$: هو الزمن الذي ينخفض فيه تركيز الدواء إلى النصف من لحظة إعطائه (في الطريق الحقني يكون تركيز الدواء في اللحظات الأولى أعلى ما يمكن ثم ينخفض تدريجياً أما في الطريق الفموي يكون تركيز الدواء في اللحظات الأولى أقل ما يمكن ثم يزداد تدريجياً)

أهمية نصف العمر الحيوي: يفيد نصف العمر الحيوي في تحديد تواتر الدواء وهو الزمن الفاصل بين الجرعات الدوائية.

التوافر الحيوي للدواء: هي كمية الدواء التي وصلت للدوران الجهازية.

أما التوافر النسيجي للدواء: فهي كمية الدواء التي وصلت للأنسجة المطلوبة.