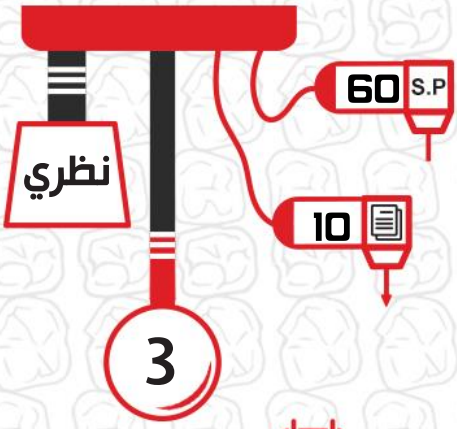


كلية طب الأسنان
السنة الثالثة

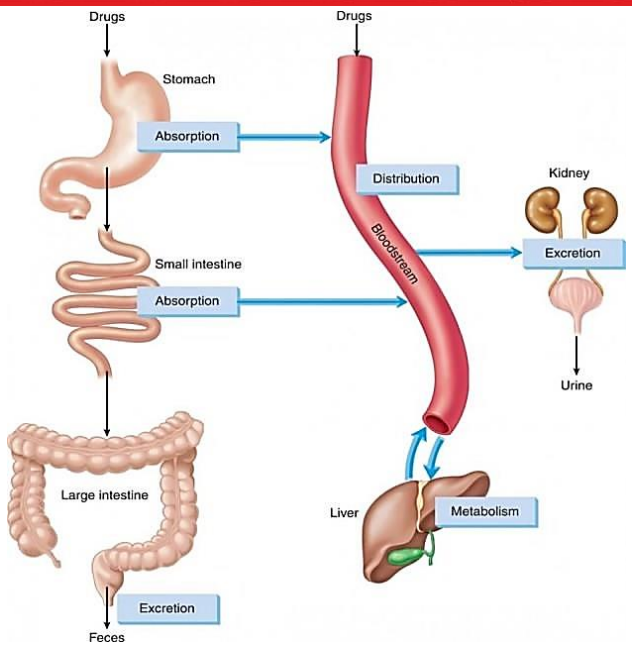
حرائك الأدوية

د. طلة قنبر

10/3/2019

RB Dentistry

علم الأدوية



حرائك الدواء (حركية الدواء، المسار الدوائي)

هو فرع من علم الأدوية يهتم بدراسة حركية الأدوية في الجسم (امتصاصها، توزعها، تفاعلاتها الحيوية، وإطراحها من الجسم).

امتصاص الأدوية

العوامل التي تؤثر على امتصاص الدواء:

A. عوامل لها علاقة بالعقار نفسه:

- الصفات الفيزيائية والكيميائية: انحلالية الدواء بالشحوم، درجة التأين، الوزن الجزيئي والتكافؤ، عضوي أو غير عضوي.
  - ← إذا كانت المادة الدوائية منحلة في الدسم أو الماء فهي سريعة الامتصاص.
  - ← إذا كانت المادة الدوائية متشردة كيميائياً بشاردة سالبة فهي سريعة الامتصاص أما إذا كانت المادة متشردة بشاردة موجبة فهي بطيئة الامتصاص بحسب الانتقال المنفعل.
- الشكل الصيدلاني للدواء:
  ١. إذا كانت المادة الدوائية صلبة تحتاج إلى أن تنحل ثم تمتص.
  ٢. إذا كانت المادة الدوائية قابلة للارتباط بالبروتينات سيقل زمن امتصاصها.

أي أن الشكل الصيدلاني يلعب دوراً كبيراً في سرعة امتصاص الأدوية (تسريع الامتصاص أو تبطيئ الامتصاص).

B. عوامل لها علاقة بالمريض:

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

توزع الأدوية في الجسم

يتوزع الدواء بعد امتصاصه على مختلف أقسام الجسم: في سوائل مصورة الدم، في الحيز خارج الخلايا، ضمن الحيز داخل الخلايا، يتحد مع بروتينات المصورة الدموية، يتحد مع بروتينات الأنسجة ويخزن في الأنسجة الدهنية.

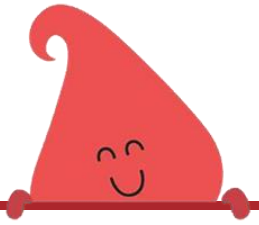
الحواجز الدموية (Blood barriers)

- الحاجز الدموي الدماغي (Blood-brain barrier)
- يشمل الجهاز العصبي المركزي والسائل الدماغي الشوكي.
- يمكن للمخدرات عبور الحاجز الدموي الدماغي أما مركبات الأمونيوم الرباعية لا تعبره.

ملاحظة:(إذا استطاعت المادة الدوائية أن تعبر الحاجز الدماغي الدموي فهي تستطيع أن تؤثر على الجملة العصبية).

الحاجز المشيمي الدموي (Blood placental barrier)

العقاقير التي تعبره تؤدي إلى التشوه الجنيني، الإجهاض، الانحطاط الجنيني أو الامتصاص.



مواقع تخزين الأدوية

١. بروتينات المصورة الدموية: كما في عقار الفينيل بيوتازون (مادة مضادة للصرع)
٢. الأنسجة الضامة خارج الخلايا: تتحد مع السكريات المخاطية المتعددة المؤينة، الشعر والعظام والأسنان تختزن التتراسيكلين.
٣. بروتينات الأنسجة: تتحد مع مركبات الديجيتال (مقويات القلب).
٤. الدهون: تختزن الثيوبنتال (مادة مخدرة قصيرة المفعول)

يتم تخزين المادة الدوائية إما لبطء الامتصاص أو لبطء الإطراح.

تأثيرات ارتباط العقاقير الدوائية بالبروتينات الجسمية على حركية الدواء

(تأثيرها على الامتصاص والاستقلاب والإطراح)

١) **تسهيل عملية الامتصاص** وذلك بتقليل الجزيئات الحرة للمادة الدوائية.

ملاحظة

١. إذا كانت كمية المادة الدوائية كبيرة فإنها لن تمتص كاملة في الأمعاء وستتراكم.

٢. إذا كانت الكمية قليلة فإن الجزيئات الحرة ستكون قليلة وسيتم امتصاصها جميعاً.

❖ لا يمكن امتصاص المادة الدوائية إلا إذا كانت حرة، فعندما تكون المادة الدوائية قابلة للارتباط بالبروتينات، لن ترتبط بشكل كامل بالبروتين، بل سيرتبط جزء منها، والجزء الآخر سيكون حر مما يسهل عملية امتصاص الدواء.

٢) **تسهيل عملية التوزيع** وذلك لأن بروتينات المصورة تعمل كحوامل لبعض العقاقير الدوائية مثل الهرمونات الستيروئيدية.

٣) **إطالة مدة فعالية الدواء** وذلك بالحفاظ على تركيز العقار وتثبيط استقلابه وتقليل معدل إطراحه من الجسم.

➢ فعندما تكون المادة الدوائية حرة أي غير مرتبطة بالبروتينات فإنها لا تستغرق وقتاً طويلاً في الانحلال والاستقلاب والإطراح، على **عكس المواد الدوائية المرتبطة بالبروتين** فإنها تحتاج مدة زمنية طويلة لتقوم بوظيفتها.

➢ كي يتم القيام بعمل المادة الدوائية يجب أن يتم امتصاصها وتوزيعها ومن ثم استقلابها

٤) **يجب رفع قيمة الجرعة الأولية للعِقار، وتخفيض قيمة الجرعات التي تليها.**

➢ لأن الجرعة الأولية سيرتبط جزء كبير منها بالبروتين والجزء الآخر يبقى حر ليقوم بوظائفه، وبالتالي عند إعطاء الجرعة الثانية يكون الجزء المرتبط بالبروتين قد تفكك وأصبح حر، لذلك يجب تقليل كمية الجرعة الثانية.

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

➢ لأنه في حال الارتباط مع البروتينات المصورة وتفككها عنها يمكن أن يسبب التسمم الدوائي.

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

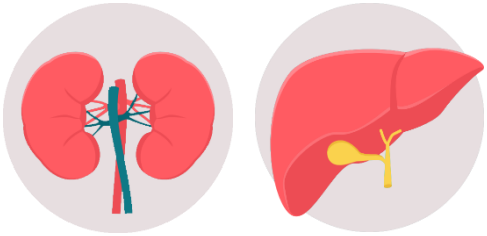
← إذا كان لدينا مادتين دوائيتين كلاهما يرتبط بالبروتينات وإحداهما أكثر ألفة للارتباط بالبروتينات من الأخرى فيظهر تأثير المادة الأقل ألفة للارتباط بالبروتينات.

استقلاب الدواء (Drug Metabolism)

عند دخول المادة الدوائية الجسم

- المادة تدخل وتخرج كما هي دون أن تستقلب.
- المادة الدوائية تستقلب وتتحول إلى شكل آخر ومن ثم تطرح.
- المادة الدوائية تؤثر دون ان تستقلب ولكن لكي تطرح يجب أن تستقلب.

❖ **تعريف الاستقلاب:** هو عبارة عن التحولات الحيوية التي تطرأ على الدواء في أنسجة الجسم المختلفة، أو في المصورة الدموية وتحوله إلى مستقلب، تحدث في الكبد أكثر من 95٪ من هذه التحولات.



- يطرح عن طريق الكلى أكثر من 92 ٪ من الأدوية.
- لكن بشكل عام الاستقلاب يتم بكل أجزاء الجسم.

يقسم الاستقلاب إلى نوعين:

A. التفاعلات الكيميائية: الأكسدة، الإرجاع، النزع أو الحلمهة.

B. التفاعلات التصنعية: تقود إلى ارتباط الدواء مع:

- **مجموعات داخلية ومن هذه المواد:** حمض الغلوكورونيك، السلفات، مجموعة الإتيل، مجموعة الميثيل، الحموض الأمينية.
- **مجموعات خارجية.**

الأنظيمات الكبدية

الأنظيمات الموجودة في جسيمات الخلايا الكبدية الصغيرة (الأنظيمات الصفرية أو الأنظيمات الصغرية) حيث تقوم بتسريع تفاعلات الإقتران **وتسرع** معظم تفاعلات الأكسدة أما تفاعلات الإرجاع والانشطار فيتم **تحفيزها** بأنظيمات أخرى قد تكون موجودة في هذه الجسيمات.

ملاحظة

- بعض الأدوية تقوم بتحريض أنزيمات الجسيمات الصفرية من هذه الأدوية نذكر الباربيتورات (مخدر قصير المفعول) والمسكنات والباراسيتامول.
- بعض الأدوية تقوم بتثبيط أنزيمات الجسيمات الصفرية من هذه الأدوية نذكر الكينين.

التفاعلات الحيوية أثناء الاستقلاب

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

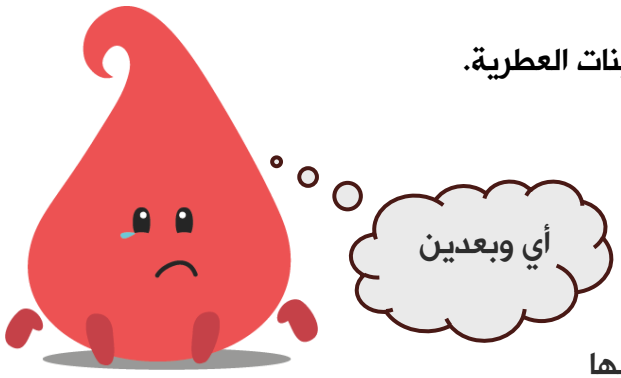
١) المقترنات الخاصة بالغلوكورونيد: تشمل الفينول، الكحول، أحماض الكاربوكسيل والمركبات التي تضم مجموعات أمينية أو كبريتية وتتم هذه العملية نظراً لتوفر الغلوكوز بكثرة في الجسم لذا عمليات الاقتران هذه تمثل أحد العمليات الاستقلابية الشائعة في الجسم.

٢) المقترنات الخاصة بالسلفات: تشمل الفينول، الكحول، والأمينات العطرية.

٣) المقترنات الخاصة بالغلسرين: حمض البنزوئيك.

٤) المقترنات الخاصة بالميثيل: النورأدرينالين.

٥) المقترنات الخاصة بالأستيل: السلفوناميد.



B. الأكسدة: تحدث بمساعدة الأنظيمات الجسمية الصفرية أو بغيابها

أولاً: الأكسدة بوجود الأنظيمات الصفرية:

١) إضافة جذر الهيدروكسيل:

الفينوباربيتال $\xrightarrow{O_2}$ هايدروكسي فينوباربيتال

٢) الأكسدة بإضافة السلفا:

الكلور بروموازين $\xrightarrow{SO_2}$ الكلور بروموازين سلفو أكسيد

ثانياً: الأكسدة بغياب الأنظيمات الجسمية الصفرية:

نزع الماء:

الكحول ← الكحول الإيتيلي ← الأستيل ألدهيد

C. الانشطار: عبارة عن انفصال الجزيئة إلى جزيئيتين.

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

- ✓ الأستيل كولين(خميرة) $\xrightarrow{\text{كولين استراز}}$ كولين + حمض الخل
- ✓ الأتروبين $\xrightarrow{\text{الأتروبيناز}}$ أتروبين + حمض التروبيك
- ✓ الديجيتالين ← غلوكوز + جينين

٢. **نزع الكربوكسيل:**

- ✓ ألفا ميتيل دوبا ← ألفا ميتيل دوبامين

D. الإرجاع:

وهي عمليات أقل شيوعاً من العمليات الاستقلابية السابقة وهي عمليات تحول الألدهيدات إلى كحول (مادة إلى مادة أخرى)

هيدرات الكلورال ← الترای کلور إيتانول

الكيتون ← كحولات ثانوية

إطراح الأدوية

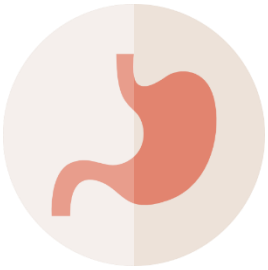
١. الرئتين كمخرج للأدوية

بعض الزيوت الطيارة مثل: الإتير والكلوروفورم

ملاحظات

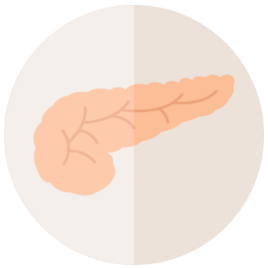
- ❖ ليس بالضرورة أن تطرح المواد التي تؤخذ عبر الرئتين عن طريق الرئتين.
- ❖ المواد التي تعطى عن طريق الاستنشاق تستقلب أيضاً مثل أي مادة دوائية أخرى.

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 الإفراز الخارجي



- مهم جداً لأنه قد يكون له **تأثير علاجي** مثل المنفثات أوالمقشعات.
- اليود يطرح من الغدد اللعابية والغدد الموجودة في القصبات التنفسية.

مثال: يودوالبوتاسيوم يعطى كمادة مقشعة عن طريق الفم، يمتص ويوزع ويصل للغدد اللعابية (يزيد من إفرازها للعاب) والغدد التنفسية (يقوم بتأثير علاجي) ويطرح عن طريق هذه الغدد بعد أن يقوم بتهييجها (تأثير مقشع).

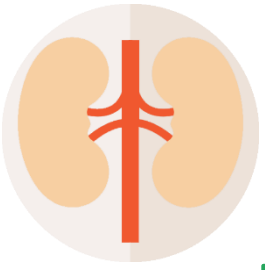
المنفث أو المقشع: هو مادة تؤدي إلى زيادة إفرازات الغدد أو الخلايا المخاطية الموجودة في القناة التنفسية.

- ➢ يبدأ الالتهاب عندما تكون هذه الخلايا المفرزة أو الغدد مسدودة فيتم إعطاء المقشع الذي يزيد من الإفرازات والتي تسبب دغدغة لجدار القناة التنفسية للقصبات وبالتالي تنتقل إشارات هذه الدغدغة للدماغ فيُعطي أوامر بإخراج القشع عن طريق **السعال**.
- ➢ الزيوت الطيارة تطرح عبر **الجلد**.
- ➢ إطراح الأدوية عبر **غدة الثدي** يشابه إطراحها عبر **الكليتن** حيث يتم انتشار الجزيئات الدوائية المنحلة في الدسم والغير مؤينة عبر خلايا غدة الثدي إلى الحليب.
- ➢ كما تؤثر درجة باهاء الحليب على طرح الدواء من خلال الحليب.

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

أي مادة دوائية تستطيع اجتياز حاجز غدة الثدي يجب أن أضعها في عين الاعتبار إذا كانت تؤثر على الرضيع أم لا.

٤. الكليتين

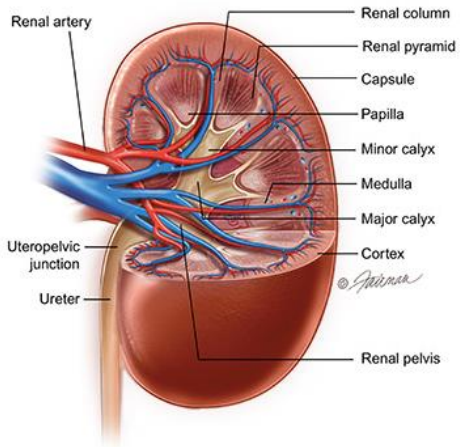


- يتم إطراح معظم الأدوية عن طريق البول بشكلها الأولي أو بعد خضوعها للتبدلات الحيوية.
- تتميز الكلية بصبيب دموي مرتفع :حوالي 1400 مل / الدقيقة (ربع نتاج القلب) .

يتم الإطراح الكلوي بتعاضد ثلاث آاليات

- الرشح الكبيبي
- الإفراز الأنبوبي
- عودة 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 الكبيبة.
- 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 الكبيبي 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:
- الأنبوب القريب يحدث فيه **الإفراز**، الأنبوب البعيد يحدث فيه **إعادة الامتصاص**.

- ✓ 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 حديثي الولادة 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 متجاوزاً التركيز في المسافة حول الأوعية.
- ➢ إذا كان **الدواء غير مشحون** يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائداً إلى الدوران الدموي.
- ➢ يتم عود الامتصاص الأنبوبي بآليتين :**فاعلة ومنفعلة.**
- ➢ بعض الأدوية لا يعاد امتصاصها مثل المنتول والأنسولين.
- ➢ إن **عود الامتصاص الفاعل** يشمل بشكل أساسي المواد الداخلية (الغلوكوز، حمض البول والحموض الأمينية Na K) وبعض الأدوية المشابهة مثل ألفا متيل الدوبا.

↙ 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 أساساً ضعيف** فيمكن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH4Cl من أجل زيادة تصفية الدواء.
- ➢ إن PH البول 4.5- 8 لذلك فالمركبات الأكثر حساسية لتبدل pH هي تلك التي تملك PH بين 5 – 7.5 .
- ➢ نلجأ عادة إلى تبديل pH البول في سياق معالجة التسممات الدوائية.
- ➢ ارتفاع نسبة الكرايتين دليل على أن الأنبوب البعيد والقريب **لا يعملان**.

العوامل المؤثرة في الإطراح الكلوي:

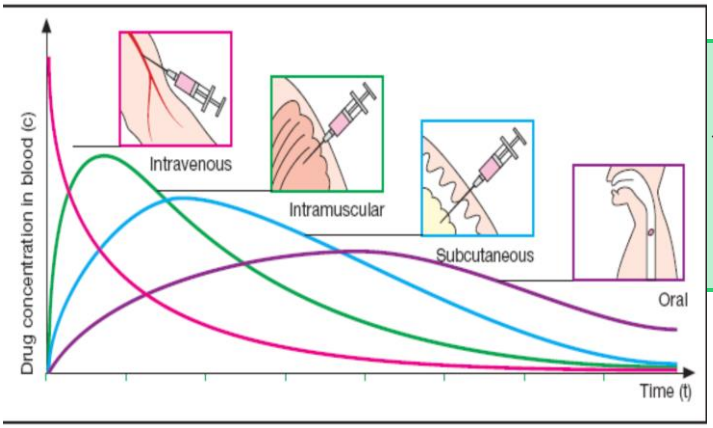
- يتناقص الإطراح البولي للأدوية
  - ↙ في سياق قصور الكلية
  - ↙ مع التقدم بالسن
  - ↙ يمكن تقييم درجو القصور عن طريق قياس تصفية الكرياتينين الكلوي
  - ↙ يجب تعديل المقدار الدوائي للأدوية ذات الإطراح الكلوي المسيطر

منحنى اختفاء الدواء

يوضح حركية الدواء وذلك من خلال قياس تركيز الدواء في كل من الدم والأنسجة. حيث يعتمد على حركية الدواء.

وهناك علاقات متداخلة ومترابطة:

- الطريق الذي يعطى عبره الدواء: يختلف منحنى اختفاء الدواء بمنحنى طريق الإعطاء.
- منحنى الاختفاء يتأثر بالزمن الكامن للدواء، ذروة تركيز الدواء، تأثير الدواء وفعاليته، فترة تأثير الدواء تنتهي عندما يقل تركيز الدواء عن عتبة محددة تدعى **عتبة تأثير الدواء**.
- إذا كان الزمن اللازم لخروج أو ظهور تأثير المادة الدوائية طويلاً فسيكون منحنى تأثير الدواء طويلاً أيضاً.



- تدخل المادة الدوائية عن طريق الوريد فيكون زمن امتصاصها صفر وتصل للذروة العلاجية مباشرة ويزول أثرها مباشرة أيضاً.
- تدخل المادة الدوائية عن طريق الفم وتصل للذروة العلاجية ببطئ وتختفي ببطئ.

التواجد الحيوي للعقار:

قدرة العقار على أن يحتفظ **بتركيز محدد** في الدم وفي مواقع الدوائي المرتجى (المرغوب) من استعمال هذا العقار.

☒ **لدينا نوعين من التواجد الحيوي:**

١- تواجد المادة الدوائية داخل الصيدلية (تاريخ انتهاء صلاحية المادة الدوائية)

٢- وجود المادة الدوائية بشكل فعال سواء داخل الجسم أو خارجه (وجود المادة الدوائية في السيتوبلاسما بالتركيز العلاجي المطلوب)

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:

١) التكافؤ بالشكل الصيدلاني: لها نفس الشكل الصيدلاني (حبوب\حقن...) أي متكافئة معه في كل شيء.
أما تكافؤ التأثير: مادة دوائية مختلفة بالشكل الصيدلاني (حبوب/شراب حُقن...) لكن لديها نفس التأثير.

٢) التكافؤ البيولوجي(الحيوي): يكون تواجد المادة الدوائية داخل الجسم في نفس الفترة ونفس التأثير العلاجي (يوجد تكافؤ حيوي ولا تشابه التكافؤ الصيدلاني)

٣) التكافؤ التطبيقي(التصنيعي): تكافؤ المادة في كل شيء لكن تختلف حسب الشركة المصنعة.

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

تأثير الأدوية

تهتم بدراسة فعل الأدوية وآلية حدوث التأثير.

١. التأثيرات العلاجية:

- **تأثيرات موضعية:** التأثير في مكان وضع الدواء أو تطبيقه، مثل: المخدرات الموضعية، مضاد التهاب الملتحمة.
- **تأثيرات انعكاسية:** تأثيرات تحدث بعيداً عن مكان تطبيق الدواء.

↙ مثل المنفثات الانعكاسية (المقيئات الانعكاسية)، (توضع في مكان وتؤثر في مكان آخر) مثال: عرق الذهب مادة نباتية تحتوي على القلويدات، عند أخذها عن طريق الفم تسبب التقيؤ وذلك بالتأثير على الجهاز العصبي، حيث أن هذه المادة تهيج العصب الحائر الذي ينقل التهيج إلى الجهاز العصبي.

- **تأثيرات عامة:** تشمل كل الجسم أو أجزاء كبيرة منه (خافضات الضغط- مضادات التهاب- خافضات حرارة- مخدرات عامة)

٢. التأثيرات الجانبية:

- التأثيرات الغير مرغوب بها والتي يحدثها الدواء إضافة إلى تأثيره الأساسي (غير المرغوب بها لكن ظهورها لا يحدث ضرر).

٣. التأثيرات السمية:

- **الاستجابات الاضطرابية:** التي تحدث نتيجة إعطاء جرعات كبيرة من الدواء أو نتيجة التراكم الدوائي.
- عند ظهور التأثيرات السمية يجب إيقاف العلاج.
- **الاستجابات التحسسية:**
  - ✓ عند ظهور التحسس يجب إيقاف الدواء.
  - ✓ عدم تحمل الدواء سواء كان من الجرعات العلاجية أو أعلى منها.
  - ✓ التأثيرات الجانبية والتسممية للدواء: مثل الإسهال و الإقياء والغثيان...
  - ✓ هي تأثيرات غير موجودة بالبرشور الدوائي (تأثيرات جديدة) عند ظهورها يجب إيقاف الدواء.
- **التأثيرات الإمراضية.**

- **التأثيرات الماسخة:** عندما يستطيع عبور الحاجز المشيمي الدموي ويكون مؤثراً على الجنين
- **التأثيرات التداخلية:** عندما يعطى المريض أكثر من دواء ويحدث التداخل بين الأدوية المعطاة.

نلقاكم في المحاضرة القادمة