آليات عمل الدواء

- **الآلية التعويضية:** وهي الأدوية التي لا تعطى للعلاج وإنما **للتعويض** كما في حالة نقص الأملاح والفيتامينات.
- **الآلية الفيزيائية:** كما هي الحال في استخدام المدرات أو مضادات الإمساك (المسهلات).

حيث تلعب الآلية الفيزيائية للدواء دور في طريقة عمله.

مثال: الآلية الفيزيائية لسلفات المغنيزيوم (الملح الإنجليزي): عندما تدخل سلفات المغنيزيوم عن طريق الفم ولا تُمتص، تصل للأمعاء وبدورها لا تمتصها، بالتالي يصبح تركيز الملح في الأمعاء مرتفعاً فيسحب الماء إلى الأمعاء، مما يسبب زيادة في حجم الأمعاء، فيتم إرسال سيالات من الدماغ تعطي أوامر بزيادة حركة الأمعاء لتساعد في طرح المواد.

- **الآلية الفزيائية في هذا المثال هي عدم امتصاص سلفات المغنيزيوم وزيادة حجم الأمعاء.**

- **التدخل الأنزيمي:**

بعد ارتباط الأستيل كولين بالمستقبلات النيكوتينية والموسكارينية يحدث التدخل الأنزيمي من قبل (خميرة الكولين إستراز) التي تعمل على تخريب الأستيل كولين بعد تفككه عنها وقيامه بعمله، وذلك لمنع ارتباطه مع المستقبلات الأخرى، ولمنع تأثيره الضار على الجهاز العصبي الودي ونظير الودي.

- **الآلية الكيميائية:** مضادات الحموضة (بيكربونات الصوديوم بالمعدة).
- **الآلية الاستقلابية:** عقار السلفوناميد يحرم الخلية الجرثومية من PABA وبالتالي يحرمها من حمض الفوليك اللازم لنموها ← موت الخلية الجرثومية

مركب الـPABA : هو خميرة حمض الزبدة *Para Amino Butyric Acid* هو الحلقة الأساسية في تكوين المادة الوراثية أو هو الحلقة الأولى لتكوين حمض الفوليك اللازم لتكوين النيكلوتيد الذي يشكل البروتينات ومن ثم تكون المادة الوراثية

❖ **الآلية التسممية:**

← وهي إحدى آليات تسميم الخلايا، حيث تعرقل الخلايا على الانقسام مثل الأدوية التي تستخدم لمعالجة الأورام

← الأدوية المضادة للسرطان هي مواد كيميائية غير ارتقائية تقتل الخلية السرطانية والخلية الجسمية، سريعة الانقسام لذلك نلاحظ على الأشخاص التي تتعالج بالمواد الكيميائية (تساقط الشعر والهزال) لأن أسرع الخلايا في التكاثر هي الخلايا الموجودة في بصلة الشعر والقناة الهضمية.

يوجد لدينا حالياً تقنيتين لمعالجة السرطان:

تقنية النانو فارماكولجي
nanopharmacoligr

- الفرق بين الجرعة القاتلة للخلية السرطانية والخلية الجسمية هي من رتبة النانوغرام
- فبهذه التقنية يجب إدخال المادة الدوائية إلى جسم الإنسان بكمية تفرق برتبة النانوغرام عن الكمية القاتلة للخلية الجسمية

تقنية الربوت :Robot

-هي عبارة عن مغناطيس موجود على قطع مطاطية حاملة للمادة الدوائية القاتلة للورم تصل إلى مكان الورم ومن ثم تحقن المادة داخل الورم

-نستطيع تحريك القطع المطاطية من خارج الجسم وبالتالي يحدث نوع من أنواع التحكم الآلي

❖ **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.

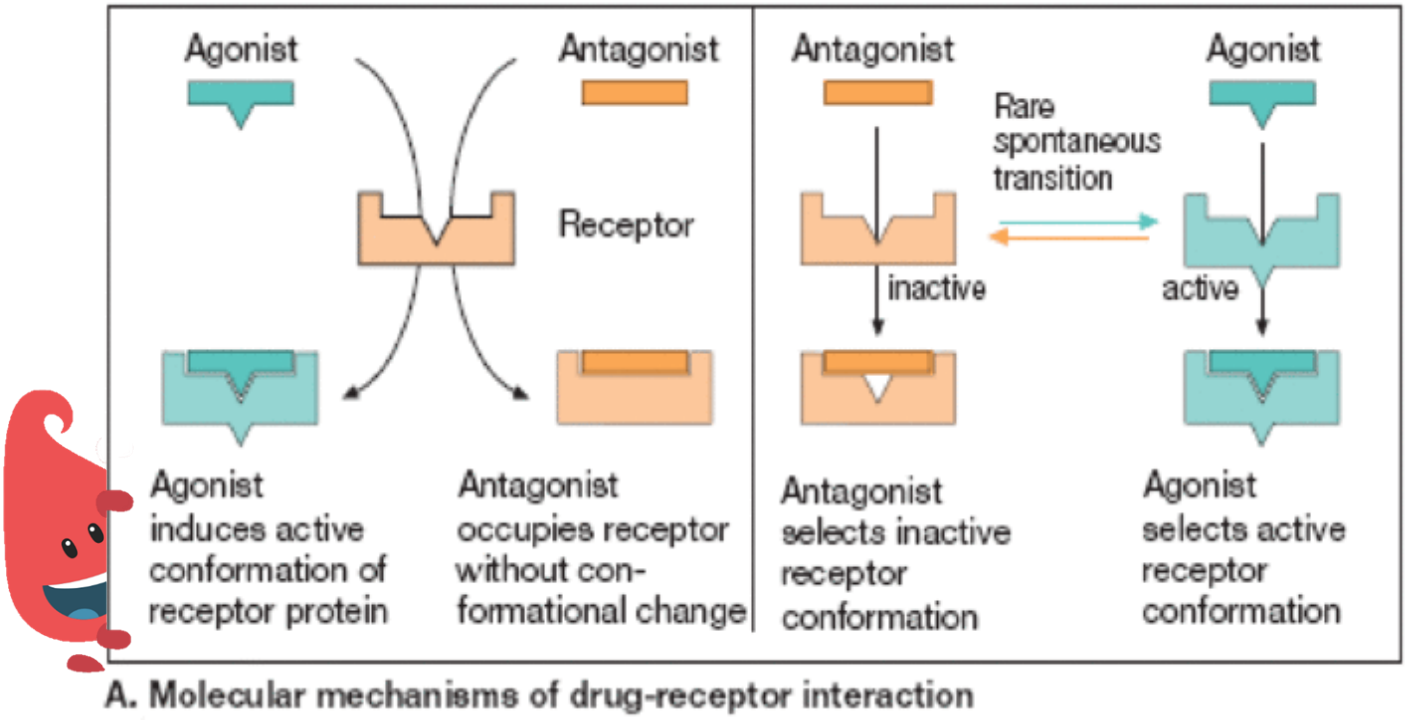
مفهوم المستقبلات

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

- **العقاقير الشاذة المضادة:** التي تتحد بمستقبلات خاصة بها، والاتحاد بين العقار ومستقبله في هذه الحالة ينجم عنه **استجابة داخلية** (انخفاض ضغط /تقلص عضلات) أي أنها تعتمد على تغير في فيزيولوجية الجسم الداخلية.
- **العقاقير الضادة:** التي تتحد بنفس المستقبلات السابقة اتحاداً ينجم عنه تشكل معقدات (الضادات–المستقبلات)،

ولكن **<u>دون أن ينجم عن ذلك حدوث استجابة داخلية في الجسم.</u>**

ملاحظة: تحدث الاستجابة فقط عند وجود توافق بين العقار والمستقبل.



A. Molecular mechanisms of drug-receptor interaction

✓ **نظرية المعدل:** تأثير العقار لا يعتمد على ارتباط العقار بمستقبله، وإشغاله بشكل دائم، وإنما يعتمد على معدل تواتر الارتباط بين المستقبل والعقار (ارتباطه وتفككه).

فإن العقار الشاذ النشط التأثير يتحد بسرعة مع مستقبله، لكنه ينفك عنه بسرعة ليتيح اتحاد المستقبل مع عقار حر جديد.

أما العقار الضاد يتحد بمستقبله ولا ينفك عنه فيقود تدريجياً إلى إشغال معظم المستقبلات.

ملاحظة

① العقار الشاذ النشط: هو الذي يعطي التأثير الأساسي.

② العقار المضاد: هو الذي يعدل التأثير الأساسي.

✓ **تسرع المناعة:** هي حالة من التعود أو زيادة تحمل الدواء حيث تتطور آليات في الجسم تحمي الجسم من تأثيرات الدواء نفسه لاسيما عندما يتم تكرار استعمال الدواء خلال فترة قصيرة من الوقت. وسبب هذه الحالة يعود إلى أن اتحاد العقار الدوائي مع مستقبله يصبح أكثر ثباتاً ولا ينفصلان عن بعضهما إلا ببطء شديد (متل العقار الضاد).

ملاحظة: آلية تسريع المناعة تلعب دور كبير في استخدام مسكنات الألم.

✓ **نظرية الإزاحة:** إن العقار الدوائي يحدث تغيرات خاصة في جزيئات مستقبلة بحيث يزيح المستقبل عن حالته السابقة بإتجاه تحويله من مستقبل غير نشط إلى مستقبل نشط وفعال مثال عليها العقار الشاذ الضاد.

✓ **الحد الأدنى للجرعة:** هو أقل قدر من كمية الدواء يسبب حدوث استجابة أثر حقنه في الجسم (غير علاجية).

✓ **الحد الأقصى للجرعة:** مقدار الجرعة الذي يحدث أقصى قدر من الاستجابة.

✓ **الجرعات دون الحد الأقصى:** تشمل مقادير الجرعات المحصورة بين الحد الأدنى للجرعة وحدها الأقصى.

✓ **الجرعة الفعالة ED (Effective Dose):** وهي الجرعة المؤثرة على ٥٠٪ من الأفراد ED50

✓ **الجرعة القاتلة LD (Lethal Dose):** وهي الجرعة القاتلة ل ٥٠٪ من الأفراد LD50

✓ **الدليل العلاجي:** ED50/LD50

ملاحظة: كلما كان الدليل العلاجي أكبر كلما كانت المادة الدوائية آمنة.

الدليل العلاجي إذا كان أصغر أو يساوي الواحد يكون غير مقبول؟

لأنه يكون قاتل لنصف حيوانات التجربة ومُعالج لنصف حيوانات التجربة (غير آمنة).

التداخلات الدوائية

التداخل الدوائي:

هو التفاعل الحاصل بين دوائين، أو أكثر عند استخدامهما معاً في نفس الوقت للعلاج، قد ينتج عن هذا التداخل نقص، أو قلة التأثير الدوائي، أو تكوين مركب أشد فعالية مما لو كان كل مركب يستخدم على حده، أو الزيادة الغير مرغوبة لتأثير الدواء التي قد تصل لدرجة السمية، وظهور آثار جانبية.

دينمية الدواء: هي تأثير الدواء بالجسم.

حركية الدواء: هي تأثير الجسم بالدواء.

١. التداخل مع دينمية الدواء

إعطاء دواء ما قد يسبب في تغيير استجابة المريض لدواء آخر دون أن يسبب في تغير الحركية الدوائية للأخير.

مثال:

تزداد سمية الديجوكسين (مقوي قلبي) باستخدام مدر بولي يسبب قلة في أيونات البوتاسيوم (بوميتانيد)، حيث تحدث السمية نظراً لأن الديجوكسين **يتنافس** مع أيونات البوتاسيوم على نفس المستقبلات.

ملاحظة: لا يحدث تغير بحركية الدواء، وإنما بالدينمية فقط.

٢. التداخل مع حركية الدواء

وهو أربع أنواع:

تداخل الامتصاص	تداخل التوزيع	تداخل الاستقلاب	تداخل الإطراح

١) تداخل الامتصاص:

A. تغير بدرجة حموضة المعدة: مركبات السلفا **يقل** امتصاصها بوجود مضادات الحموضة وهو تداخل إيجابي.

هام: لا يمكن امتصاص التراسكيلينات عندما تتغير حموضة المعدة إلى القلوية، وبالتالي ستتحول لمعقدات صعبة أو عديمة الامتصاص وهو تداخل غير إيجابي.

B. تغير الحركة المعوية: إعطاء بعض الأدوية التي تسبب زيادة الحركة المعدية المعوية (كالمسهلات) يؤثر على امتصاص أدوية أخرى مما يؤدي إلى خفض تركيزها في بلازما الدم، وينتج عن ذلك فشل المعالجة. بينما الأدوية التي تقلل من الحركة المعدية المعوية (كالمقبضات أو المسكنات) تزيد من امتصاص الأدوية بدرجة كبيرة قد ينجم عنها زيادة تركيز الدواء المستخدم في بلازما الدم لدرجة السمية.

C. وجود مادة دوائية تتحد مع أخرى وتمنع امتصاصها: التتراسيكلينات بوجود شوارد معدنية كأملاح الكالسيوم، الحديد، الزنك أو المغنزيوم حيث تتحد هذه الشوارد مع الأدوية (التتراسيكلينات) مكونة مركبات غير ذائبة لا تمتص.

D. وجود مادة دوائية تمنع امتصاص مادة أخرى: النيومايسين يمنع امتصاص البنسلين.

٢) تداخل التوزيع:

- بعد أن يتم امتصاص الدواء يتم توزيعه في الجسم كله عبر جهاز الدوران ويرتبط جزء من الدواء مع بروتين البلازما والجزء الآخر يبقى حراً **وهو المسؤول عن التأثير العلاجي**.
- تنافس بعض الأدوية أدوية أخرى على مكان ارتباطها في بروتين البلازما.

مثال: الفينيل بيتازون والساليسيلات تحل محل السلفا ومضادات التجلط على بروتين البلازما.

- الأدوية ذات الارتباط العالي مع بروتين البلازما تكون كفاءتها العلاجية منخفضة.

توضيح

-عند إعطاء السلفا، ومضادات التجلط سيرتبط إحداهما مع البروتينات،

مع وجود حالة التجلط ستحل السلفا محل مضادات التجلط مما يؤدي إلى استمرارية التجلط وهذا خطير.

مثال:

تأثير الارتباط ببروتينات البلازما تلعب دور كبير في الاستقلاب.

- عندما تكون المادة حرة تستقلب وتطرح.
- عندما تكون المادة مرتبطة مع البروتين لاتستقلب ولا تطرح.

٣) تداخل الاستقلاب:

يتوقف هذا النوع من التداخل على تحريض أو تثبيط إنزيمات التمثيل الدوائي بواسطة بعض الأدوية، أو إعطاء مادة دوائية يؤثر على استقلاب مادة أخرى. حيث تقوم الانزيمات المختلفة للسيتوكروم CYP باستقلاب العديد من الأدوية.

مثال: إن CYP3A مسؤول عن استقلاب الكثير من الأدوية من ضمنها المهدئات ومضادات الهستامين.

*تؤدي الأنزيمات الصفرية إلى حدوث الاستقلاب.

*توجد أنزيمات تنشط هذه الأنزيمات الصفرية وأخرى تثبطها.

المواد التي تنشط الأنزيمات الصفرية هي مسكنات الألم والباربيتورات، أما التي تثبط هي مادة الكنين والديجتال.

٤) تداخل الإطراح:

← معظم الأدوية تطرح عبر البول أو عبر الصفراء، تؤثر بعض الأدوية على إطراح البعض الآخر فمثلا إعطاء مادة دوائية يمكن أن يقلل أو يزيد إطراح مادة دوائية أخرى وبالتالي يؤدي إلى زيادة أو نقصان مستوى هذه المادة الدوائية في مجرى الدم حيث يصبح تأثيراها فوق المستوى العلاجي أو دونه وبالتالي تصبح سامة أو غير فعالة.

← تغير درجة حموضة البول فمثلا القلويات البولية مثل: بيكربونات الصوديوم تساعد على تسريع إطراح السلفا والباربيوتورات.

← عند وجود زيادة في الإطراح لاتعطى بيكربونات الصوديوم كي لايزداد إطراح السلفا.

← البروبنسيد: هو مدر بولي يقلل من إطراح البنسلين.

٣. التداخل الأثري الدوائي: ومنه:

١-التآزر الدوائي:

تسهيل الاستجابة الدوائية باستخدام نوعين أو أكثر من الأدوية وتعني المشاركة الدوائية وهذه المشاركة تؤدي تأثير كلي أكبر من مجموع تأثير كل مادة على حدى.

أمثلة:

- تعديل إفراز المعدة بإعطاء مضادات إفرازات المعدة.
- في التخدير الموضعي وخاصة عند أطباء الأسنان.

تذكير:

التخدير العام: هو فقدان حس الألم، والوعي، وارتخاء العضلات الهيكلية ودون التأثير على المراكز الحيوية الموجود في البصلة السيسائية المركز المحرك للأوعية الدموية ومركز القلب والتنفس.

ويمكن القول إن التخدير العام هو التآزر بين المخدر والمنوم (كلورال الهيدارات و الكيتامين).

- تنويه: الكيتامين مخدر، والكلورال هدرات تأثيره منوم، ولكيلا ندحصل على جرعة تسمم نقلل جرعة الكيتامين.

- كلورال هيدرات وبروميد البوتاسيوم.

ملاحظة: وإذا كان التأثير يؤدي إلى إطالة تأثير أمد الأدوية فإن هذا يسمى التآزر الزمني.

- البروكائين (مخدر موضعي) مع الأدرينالين (يقوم بتضيق الأوعية الدموية المحيطة) يؤدي إلى زيادة مدة تأثير الأدرينالين لأن امتصاص البروكائين يصبح أبطأ.

- {لايؤثر الأدرينالين هنا على القلب لأنه أعطي موضعياً}.

٢-التضاد:

ويصنف إلى:

أ-تضاد كيميائي:

بين الأحماض والقلويات، حيث أن حموضة المعدة تعادل الأملاح القاعدية للصوديوم والبوتاسيوم. كما أن الجمع أحياناً بين دوائيين يؤدي إلى التفاعل الكيميائي مع بعضهما ينتج عنه مركب غير فعال مثل: سلفات البروتامين مع الهيبارين.

ب-تضاد دوائي:

الدواء الأول يمنع الثاني من تأثيره على مكان التأثير وهو إما أن يكون:

تضاد دوائي تنافسي:

حيث يتسابق كلا الدوائين على نفس المستقبل.

مثال:

١-الاستيل كولين و الأتروبين على المستقبلات الموسكارينة.

٢-العقاقير الشاذة المضادة

تضاد غير تنافسي:

حيث يعمل كلا الدوائين بشكل متعاكس ولكن على مستقبلات مختلفة عن بعضهما مثال ذلك الأستيل كولين (تقلص) والبابافرين (ارتخاء) على العضلات الملساء.

الأستيل كولين عقار شاذ مضاد أما الأنتروبين عقار مضاد.
البافارين يؤثر على المستقبلات الأدرينالينية والأستيل كولين يؤثر على المستقبلات النيكوتينية والموسكارينية.

بعض الأمثلة عن التداخل الدوائي:

١-الكحول له تأثير مثبط للجهاز العصبي المركزي فإذا تم تناول الكحول مع المواد المهدئة، أو المضادة للتحس فيقوي أحدهما تأثير الأخر على الجهاز العصبي المركزي، ويؤدي إلى الشعور بالنعاس والتهدئة.

ينصح بعدم شرب الكحول مع مضاد السعال لأنهما مثبطان للجهاز العصبي المركزي ومن الممكن أن يؤدي إلى إيقاف التنفس.

٢-فيتامين ك: ضروري لتكوين عوامل التجلط التي تساعد على وقف النزيف، فعندما يتناوله المريض مع أدوية مضادات التجلط (أسبرين) أو الأدوية التي تساعد على سيولة الدم، فيؤدي فيتامين ك إلى تقليل أو إبطال تأثير هذه الأدوية.

لايمكن إعطاء الأسبرين لمرضى السكر لماذا؟

لأنهم يعانون من صعوبة التئام الجروح والأسبرين مميع للدم.

٣-الأدوية المنومة مع الشاي أو القهوة تضاد لأن الشاي والقهوة يحتويان على مادة الكافيين المنبهة.

٤-تناول الهيبارين والأسبرين يرفع من معدل حدوث النزيف نظراً لتأثيرهما القوي على سيولة الدم.

٥-الهرمونات مثل هرمون الكورتيزون مع المدرات البولية يزيد من احتمالية فقدان الجسم لأيونات البوتاسيوم.

الكورتزون لايعطى مع مضاد التهاب إلا في حالة اضطرارية.

التراكم الدوائي:

← إذا كان معدل الإطراح الدوائي بطيئاً فإن هذا سوف يؤدي إلى زيادة تركيز الدواء بالدم، والتي سوف تؤدي إلى حدوث السمية مثال على ذلك: مركبات الديجتالين أو الأستركينين.

← والتراكم الدواء ظاهرة غير مرغوبة ويمكن أن يحدث تراكم دائم في حال إعطاء مادة بطيئة الامتصاص مثل كبريتات البزموت والتي تعالج مرض الزهري عند الرجال وهناك مواد تترسب بالعظام مثل الرصاص وتبقى دون إحداث أي تاثيرات سمية ولكن من الممكن حدوث تشوهات خلقية في حال تحرر هذه المواد إلى الدم.

كيف نتجنب التراكم الدوائي؟

- أن تتوفر معلومات عن حركية الدواء (زمن اطراح/امتصاص المادة الدوائية).
- يجب معرفة فيما إذا كان الدواء سريع أم بطيء إطراح وامتصاص من الجسم.
- التوقف عن إعطاء الدواء فور ظهور أول الأعراض.
- يجب فحص وظائف الكبد والكلى قبل وأثناء إعطاء الدواء لمعرفة إذا حدث استخدام خاطىء للأدوية.

استقلاب الدواء في الكبد والإطراح في الكلية:

إن الاستخدام الخاطىء للأدوية يظهر لدى المريض بعض الحالات الغير مرغوبة **نذكر منها:**

١-التحمل الدوائي:

عبارة عن حالة غير طبيعية وفيها يحتاج المريض إلى جرعات عالية من الدواء لحدوث التأثير العلاجي المطلوب الذي كان يحدث عادة بإعطاء جرعة علاجية طبيعة من الدواء.

ويقسم إلى نوعين:

① تحمل حقيقي: تعود

- وهو تحمل مكتسب نتيجة إعطاء الدواء المتكرر للأدوية مثل الأفيون، الباربيتورات، مسكنات الألم. وهذه الظاهرة غالباً تكون غير مرغوبة.

② تحمل كاذب: مرضي

- وهذه الظاهرة تحدث عند إعطاء الدواء بحيث لايمتص بأكمله كما هو الأمر في حالات الإسهال أو الإقياء.

آلية تطور التحمل:

١-الامتصاص البطيء بعد إعطاء الدواء كما هو الحال في التحمل الكاذب.

٢-الاستقلاب السريع للأدوية (الباربيتورات على سبيل المثال) و الذي يزيد من إزالة سميتها بواسطة تحرض أنزيمات الكبد على استقلاب هذه الأدوية.

٣-التغيرات الخلوية وهذه الآلية الأكثر توقعاً لتطور التحمل الدوائي على سبيل المثال خلايا الجهاز العصبي حيث تتطور خلايا هذا الجهاز عند الإعطاء المتكرر للأدوية وتصبح قادرة على تحمل تراكيز عالية من الأدوية (المورفين، الباربيتورات).

ملاحظة آليات التطور إلى الآن غير مدروسة بشكل كامل.

٢-مقاومة الدواء:

وهي الحالة التي تبدي فيها الأحياء الدقيقة مقاومة ضد بعض الأدوية والتي كانت فيما سبق حساسة تجاهها مثل السلفاميدات والبنسلين وهذا سببه استخدام جرعات تحت علاجية أو نظام علاجي خاطىء.

٣-التعود على الدواء:

التعود على الدواء مجرد حالة فيزيولوجية وفي مثل هذه الحالة فإن سحب الدواء سيقود فقط إلى ظهور أعراض انسحابية عصبية بسيطة وانقلاب في المزاج الشخصي كما في حالات النيكوتين و الكافيئين.

٤-الإدمان على الدواء:

حالة اعتماد على الدواء بحيث تخلق عملية سحب الدواء الذي تم الإدمان عليه جوع قاتل لأخذ الدواء وتشمل أعراض سحب الدواء: أعراضاً جسدية فيزيائية وعصبية. وإن قائمة الأدوية التي تسبب حالة الإدمان طويلة نذكر منها: المورفين، الكوكائين والهروئين.