

## التداخلات الدوائية مع المستقبلات و الفارماكوديناميك

### لمحة عامة:

تحدث الاستجابة الحيوية من خلال ارتباط الدواء مع مكان تأثيره حيث يرتبط الدواء :

✓ ترتبط مع المستقبلات

✓ ترتبط الأدوية مع الإنزيمات

✓ ترتبط مع الأحماض النووية

إن تشكل مركب ( دواء - مستقبل ) يؤدي إلى استجابة حيوية .

تمتلك الخلايا العشرات إلى الآلاف من المستقبلات نحو الأدوية . و تمتلك الخلايا أيضا أنماطا مختلفة من المستقبلات كل من هذه المستقبلات لها دواء نوعي خاص .

في القلب مثلا : هناك مستقبلات بيتا للنورإيبي نيفرين ، ومستقبلات مسكارينية للأستيل كولين .

إن درجة الاستجابة الحيوية ترتبط نسبياً مع عدد مركبات (دواء - مستقبلات) :

دواء + مستقبل ← مركب (دواء - مستقبل) = تأثير بيولوجي

تحدث الاستجابة من خلال تبدلات بنيوية أو تأثيرات كيميائية حيوية .

### كيميائية المستقبلات و الأدوية :

يؤدي تداخل المستقبلات مع الأدوية إلى تشكل روابط كيميائية ، أكثرها شيوعا هي :

✓ روابط كهربية ساكنة

✓ روابط الهيدروجين

✓ تداخلات ضعيفة تشمل قوى فاندر فالس .

تعد هذه الروابط مهمة في تحديد انتقائية المستقبلات ، لذلك يتطلب الارتباط الناجح تلاؤم تام بين ذرات الدواء مع ذرات المستقبلة المتممة .

يعد مصطلح القفل و المفتاح مفهوماً مفيداً لفهم تداخل المستقبلات مع الأدوية .

إن ارتباط الدواء مع المستقبلة يتطلب تلاؤماً دقيقاً و لكن ليس من الضرورة أن يفعل المستقبلة ( مفهوم الدواء المقلد أو الشاد ) .

عائلات المستقبلات الرئيسية

تعرف المستقبلة من الناحية الفارماكولوجية بأنها جزيئة حيوية ترتبط بالدواء و تحدث استجابة يمكن قياسها لذلك يمكن اعتبار أن الإنزيمات و البروتينات البنيوية مستقبلات فارماكولوجية .  
المستقبلات المفيدة علاجياً هي بروتينات تعد مسؤولة عن تحويل الإشارات خارج الخلية إلى استجابات داخل خلوية .

تقسم المستقبلات إلى أربع عائلات رئيسة :

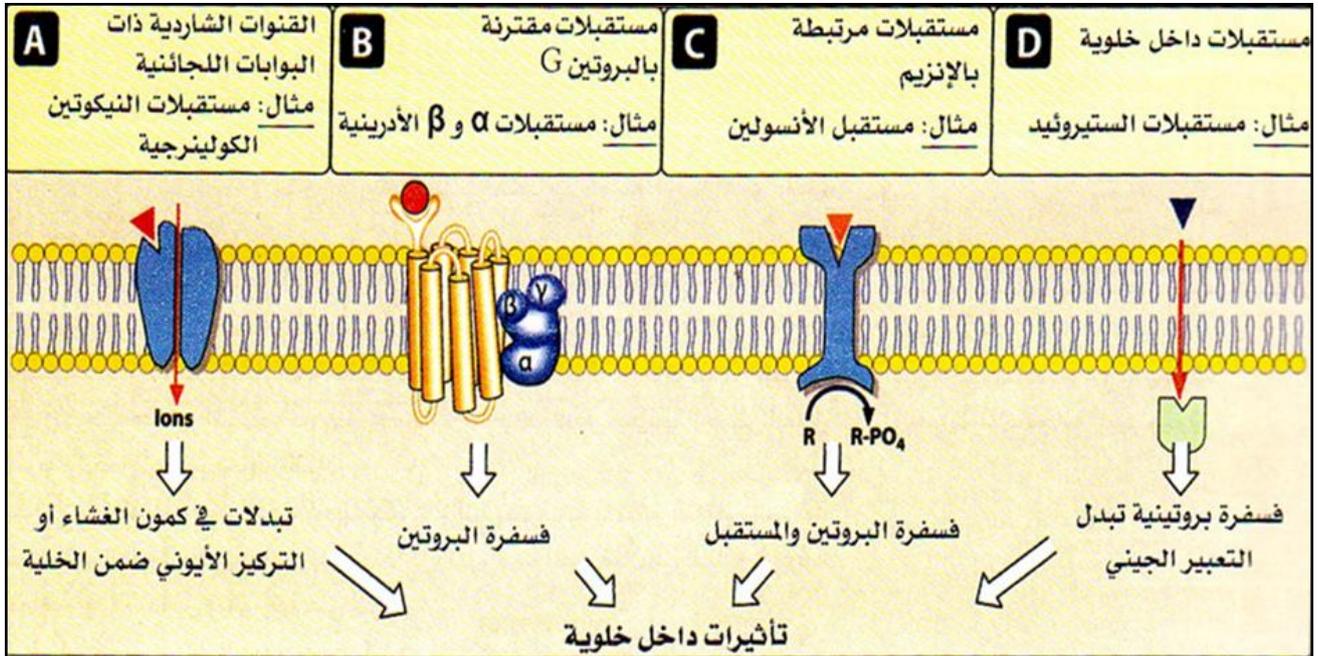
(1) المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية

(2) المستقبلات المرتبطة بالبروتين G

(3) المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات

(4) المستقبلات داخل الخلية

إن تداخل المستقبلة مع الدواء يعتمد على طبيعة الدواء ، فالأدوية الكارهة للماء تتداخل مع المستقبلات المتواجدة على سطح الخلية ( العائلة 1,2,3) بينما الأدوية التي تدخل للخلية عبر الطبقة الثنائية الدسمة لغشاء الخلية تتداخل مع المستقبلات المتواجدة داخل الخلية



## المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية Ligand- gated Ion Channels :

تتألف هذه العائلة من قنوات شاردية ذات بوابات مسؤولة عن تنظيم حركة الشوارد عبر الغشاء الخلوي . يتم

تنظيم نشاط هذه المستقبلات من خلال ارتباط الدواء مع القناة

✓ تعمل من خلال فتح أو حصار القنوات الشاردية

✓ تعد استجابة المستقبلة هنا سريعة جدا و مدة فعلها تقدر بالميلي ثانية

• مثال : تثبيط مضخة صوديوم- بوتاسيوم أتيباز (Na<sup>+</sup>\K<sup>+</sup> ATPase): تعلق آلية الديجوكسين

من خلال تثبط هذه المضخة الأمر الذي يؤدي إلى زيادة تراكيز الصوديوم داخل الليف العضلي

القلي وهذا يؤدي إلى تفعيل مضخة صوديوم كالسيوم الأمر الذي يؤدي إلى حدوث التبادل بين

الصوديوم والكالسيوم فيزداد تركيز الكالسيوم داخل الليف العضلي فتزداد القلوصية القلبية

• حاصرات قنوات الكالسيوم كالأملوديين وتستخدم كخافضات ضغط.

## المستقبلات المرتبطة بالبروتين G ( G Protein- coupled receptor ):

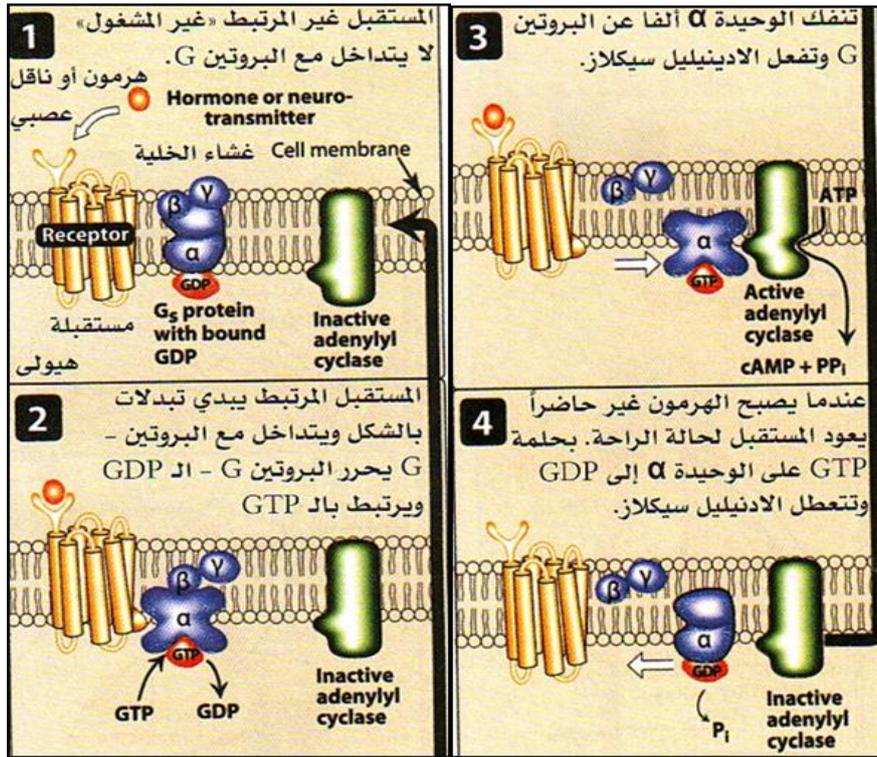
تقترن هذه المستقبلات مع البروتين G الموجود في الغشاء الخلوي .

إن ارتباط الدواء الملائم مع المستقبلة يسبب تفعيل البروتين G، فيشكل GTP اعتبارا من GDP على

الوحيدة ألفا . ينفك ألفا GTP عن المستقبلة و يتداخل مع المقرات المستهدفة الخلوية ( قد تكون إنزيمات

أو قناة شاردية )، فيفعل المقرات بتوسط مراسيل ثانوية تعد مسؤولة عن نشوء الأفعال الخلوية . كمرسال ال

(ATP) يسبب تنبيه هذه المستقبلات استجابات تدوم عدة ثوان إلى دقائق .



### C. المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات Enzyme – linked receptors:

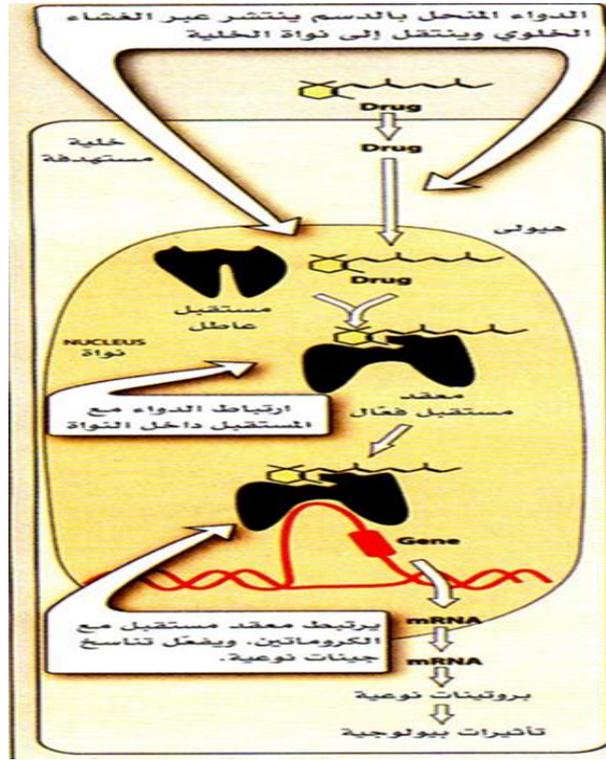
تتألف هذه المستقبلات من إنزيمات خلوية نشيطة تتدخل في التشكل البنيوي أو الوظيفي الخلوي . إن ارتباط الدواء مع الجزيء من المستقبلة الموجود على سطح الخلية يسبب تنبيه أو تثبيط نشاط الأنزيمات ، تمتلك هذه الاستجابات مدة فعل تتراوح من دقائق إلى ساعات .

### D. المستقبلات داخل الخلية Intracellular receptors:

✓ توجد هذه المستقبلات كاملة داخل الخلية ، لذلك يجب على الدواء أن ينتشر عبر الغشاء الخلية ليتداخل مع المستقبلة ، بحيث يجب أن يكون الدواء ذواب بالدم حتى يعبر غشاء الخلية المستهدفة و يرتبط بالمقرات المستهدفة .

✓ الزمن اللازم لتفعيل هذه المستقبلات و الحصول على الاستجابة أطول بكثير من باقي الآليات الموصوفة أعلاه سابقا .

مثال ذلك الهرمونات الستيروئيدية وهرمونات الدرق التي تؤثر من خلال ارتباطها بمستقبلات داخل الخلية



### المظاهر الكمية للأدوية :

تمتلك الأدوية خاصيتين مهمتين يمكن تحديدهما من منحنيات الجرعة - الاستجابة وهي الفاعلية والكفاءة

### الفاعلية Potency

وهي تقيس كمية الدواء (وزن الدواء) اللازمة لإنتاج التأثير الدوائي .

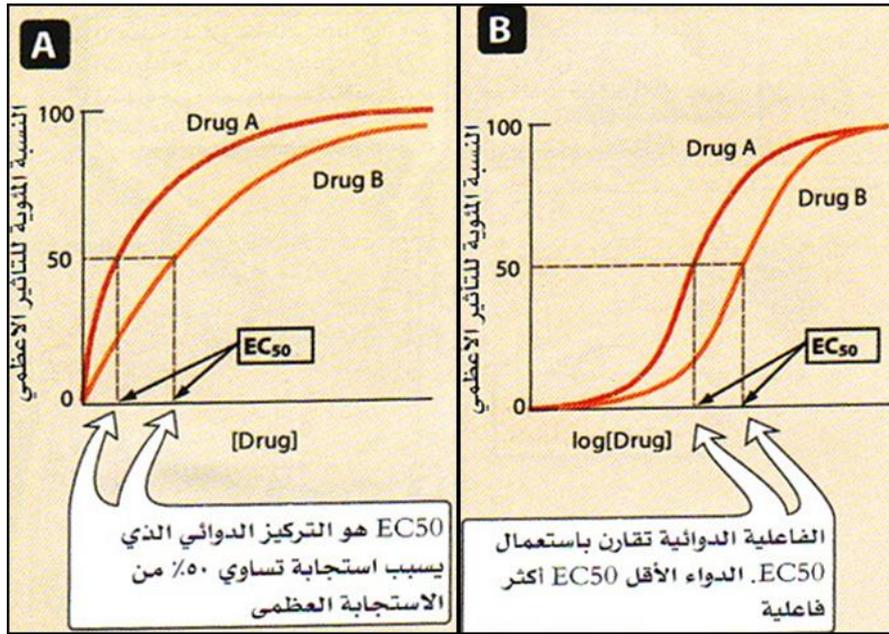
إن التركيز الدوائي الذي يعطي 50% من الاستجابة العظمى يستعمل لقياس الفاعلية العلاجية EC50

يوضح الشكل : التركيز المسبب لـ 50% من الاستجابة EC50 لكل من الدواء A و B، حيث يعد

الدواء A أكثر فاعلية من الدواء B لأن كمية أقل من الدواء A كافية للحصول على EC50 مقارنة مع

الدواء B. لذلك يستعمل مخطط نصف لوغاريتمي بسبب المجال الواسع للجرعات الدوائية (أو التراكيز

الدوائية).



## الكفاءة العلاجية ( النجاعة ) Efficacy

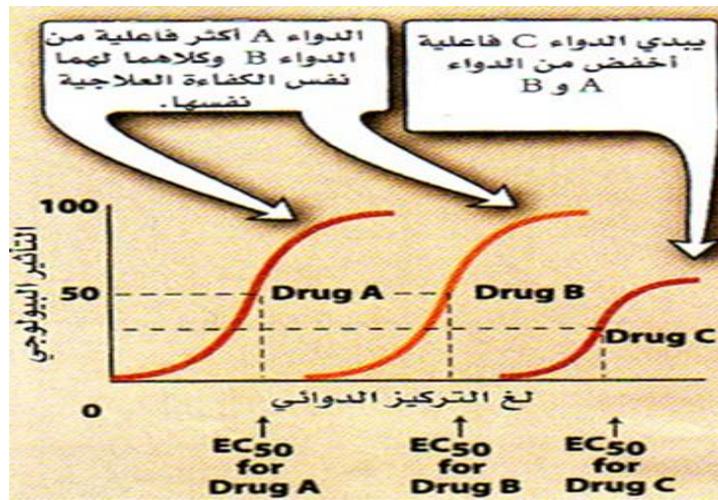
تعبر عن قدرة الدواء على إحداث استجابة حيوية عظمى عندما يتداخل مع المستقبل .  
تعتمد الكفاءة العلاجية على عدد معقدات دواء - مستقبل .

إن الكفاءة العلاجية تقيس الاستجابة العظمى ( $E_{max}$ ) و تعد أكثر أهمية من الفاعلية الدوائية .

فالمقارنة بين المدرات نجد أن مدرات العروة أكثر كفاءة من المدرات التيازيديية حيث يتم طرح 25% من

شوارد الصوديوم الموجودة بالرشاحة الكبيبية مقارنة مع المدرات التيازيديية التي تسبب ادرار 10% من شوارد

الصوديوم



## المقلدات ( الشادات ) Agonist :

المركب الذي يرتبط مع المستقبله يسبب استجابة حيوية تقلد الاستجابة للوسيط الداخلي الطبيعي ..  
مثال ذلك phenylephrine المقلد لمستقبلات (ألفا 1) الأدينيرجية لأنه يسبب تأثيرات شبيهة بفعل  
الدواء الداخلي المنشأ النورأدرينالين .

## المعاكسات ( المضادات ، الحاصرات ) Antagonists :

هي مركبات تلغي من أفعال الدواء الشاد وتلغي جميع تأثيراته.

قد يحدث التعاكس بعدة طرق :

○ **التضاد التنافسي** : حيث يتنافس الدواء والشاد والحاصر على نفس المستقبل حيث يكون للشاد

استجابة حيوية للمستقبل بينما الدواء الشاد له ألفة بدون استجابة كما في التضاد التنافسي بين

المهستامين وحاصرات مستقبلات الهيستامين.

○ التضاد الفيزيولوجي (الوظيفي) : يؤثر الدواء المعاكس على مستقبل آخر مختلف و يبدي تأثيرات معاكسة وظيفيا عن المقلد مثال ذلك:

✓ معاكسة الأنسولين الذي يتحرر من خلايا بيتا في البنكرياس والذي يخفض سكر الدم بالغلوكاكون الذي يفرز من خلايا الفا و يرفع سكر الدم.

○ التضاد الكيميائي : يعمل الدواء كمعاكس كيميائي بارتباطه بدواء آخر جاعلا منه دواءً غير فعال ومثال عليه

✓ تعديل حموضة المعدة باستخدام هيدروكسيد الألمنيوم والمغنيزيوم

### ظاهرة التحمل الدوائي: Drug tolerance:

تتصف بعض المركبات الدوائية بنقص درجة التحمل وهذا يعني أن تكرار وإعادة استعمال الدواء يتزامن بنقص فعالية الدواء تدريجياً مما يضطر الطبيب إلى زيادة الجرعة للحصول على التأثير المطلوب وذلك بسبب نقص عدد المستقبلات ونقص في حساسيتها واستجابتها بسبب تكرار الاستعمال وتظهر حالة من العصيان او المقاومة في هذه المستقبلات

● **مركبات المورفين** : يسبب الاستعمال المتكرر له تناقص فعاليته المسكنة للألم بسبب استعمال جرعات عالية منه وذلك نتيجة لتناقص عدد مستقبلات المورفين نزولاً.