

التداخلات الدوائية مع المستقبلات و الفارماكوديناميك

لمحة عامة:

تتداخل الأدوية مع المستقبلات بطرق مختلفة:

- ✓ ترتبط الأدوية مع الإنزيمات (مثل تثبيط الديهيدروفولات ريدكتاز بدواء Trimethoprim)
 - ✓ ترتبط مع الأحماض النووية (مثل حصار التناسخ بدواء dactinomycin)
 - ✓ ترتبط مع المستقبلات (مثل تبدل نفوذية الغشاء الخلوي بواسطة دواء pilocarpine)
- إن تشكل مركب (دواء - مستقبلة) يؤدي إلى استجابة حيوية .
 إن تسمية معظم المستقبلات يشير إلى التداخل بين الدواء و المستقبلة ، فمثلا المستقبلة الخاصة بالهيستامين تدعى مستقبلة الهيستامين .
 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 للنورايبي نيفرين ، ومستقبلات مسكارينية للأستيل كولين . تتداخل هذه المستقبلات ديناميكيا مع المستقبلات فتسيطر على الوظائف الحيوية للقلب .
 إن درجة الاستجابة الحيوية ترتبط نسبيا مع عدد مركبات دواء - مستقبلات :
 دواء + مستقبل ← مركب دواء - مستقبل = تأثير بيولوجي
 يقوم المستقبل بتمييز الدواء ثم يقترن به أو يسبب تغيرا يعد مسؤولا عن الاستجابة من خلال تبدلات بنيوية أو تأثيرات كيميائية حيوية .
الفارماكوديناميك : هو تأثير التراكيز الدوائية على الاستجابة العلاجية .
 فهو يدرس تداخل الدواء مع المستقبلات ، والنتائج الجزئية المتعاقبة لهذا التداخل و تأثيراتها على المريض .

كيميائية المستقبلات و الأدوية :

يؤدي تدخل 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 ، حيث أن قوة هذه الروابط غير التشاركية (غير التساهمية) noncovalents bonds ترتبط عكسيا مع المسافة بين الذرات المتداخلة . لذلك يتطلب الارتباط الناجح تلاؤم تام بين ذرات الدواء مع ذرات المستقبلة المتممة .

الروابط عادة عكوسة ، يستثنى من ذلك بعض الأدوية (مثل **Phenoxybenzamine** الحاصر غير الانتقائي لمستقبلات ألفا ، ومركبات الفوسفات العضوية المثبطة لإنزيم كولين أستيراز) التي ترتبط على نحو تشاركي (تساهمي Covalents bonds) مع مقراتها المستهدفة .
إن شكل وحجم و توزع شحنات الجزيئة الدوائية يحدد أي من مقرات الربط التي لا حصر لها في الخلية أو الأنسجة عند المريض يمكن أن تتداخل مع الدواء .
يعد مصطلح **القفل و المفتاح** مفهوما مفيدا لفهم تداخل المستقبلات مع الأدوية .
إن ارتباط الدواء مع المستقبلة يتطلب تلاؤما دقيقا و لكن ليس من الضرورة أن يفعل المستقبلة (مفهوم الدواء المقلد أو الشاد) .

إن تداخل الدواء مع المستقبلة يبدي درجة عالية في النوعية **spesificty** .
ففي حال وجود الدواء تخضع المستقبلة لتبدلات بنيوية لترتبط مع الدواء .
هذا المفهوم يقترح أن(المستقبلة) يعد مرنا و ليس صلبا كما هو وارد في مفهوم القفل والمفتاح .

عائلات المستقبلة 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 علاجيا هي بروتينات تعد مسؤولة عن تحويل الإشارات خارج الخلية إلى استجابات داخل خلوية .

تقسم المستقبلات إلى أربع عائلات رئيسية :

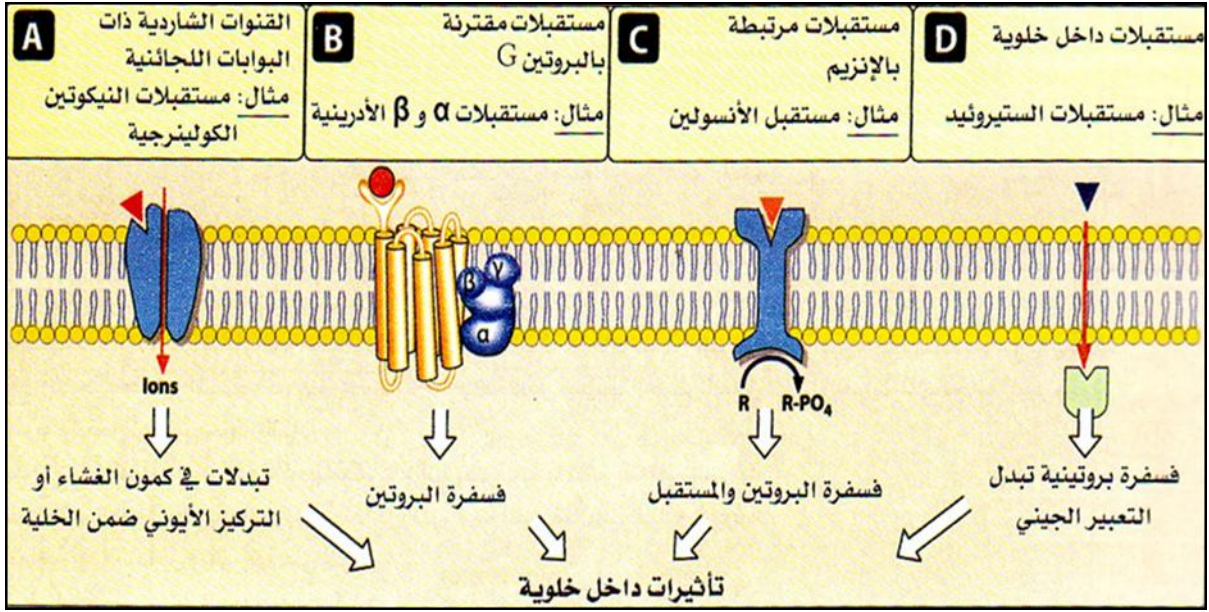
١) المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية

٢) المستقبلات المرتبطة بالبروتين G

٣) المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات

٤) المستقبلات داخل الخلوية

إن تداخل المستقبلة مع الدواء يعتمد على طبيعة الدواء ، فالأدوية الكارهة للماء تتداخل مع المستقبلات المتواجدة على سطح الخلية (العائلة ١,٢,٣) بينما الأدوية الكارهة للماء و التي تدخل للخلية عبر الطبقة الثنائية الدسمة لغشاء الخلية تتداخل مع المستقبلات المتواجدة داخل الخلية



A. 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
- أهم الأمثلة على فعل هذه المستقبلات:

- تنشيط مضخة صوديوم- بوتاسيوم أنيياز (Na^+/K^+ ATPase): تعطل آلية الديجوكسين من خلال تثبط هذه المضخة الأمر الذي يؤدي إلى زيادة تراكيز الصوديوم داخل الليف العضلي القلبي 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
- إطالة زمن تعطيل قنوات الصوديوم: تعطل آلية المركبات المضادة للصرع والاختلاج من خلال حصار قنوات الصوديوم حيث تؤخر عبور شوارد الصوديوم في الجملة العصبية المركزية كمرکبات الفينوتئين والالكاربامازين واللاموتريجين .
- إغلاق قنوات الصوديوم تعطل آلية المخدرات الموضعية بأن الجزيئات المتشادة تغلق القنوات الخارجية للصوديوم والجزيئات الغير متشادة تغلق البوابات الداخلية كالبروكائين والليدوكائين .
- تفعيل قنوات البوتاسيوم وخروج البوتاسيوم من داخل خلايا الألياف العضلية الملساء مما يؤدي إلى حدوث فرط استقطاب وهذا يؤدي إلى حدوث ارتخاء العضلات الملساء وبالتالي توسع وعائي كمرکبات المينوكسيديل والديازوكسيد .
- إطالة زمن تعطيل قنوات البوتاسيوم تعطل آلية المركبات المضادة لاضطراب النظم كالأميودارون والسوتالول الميمن

ملاحظة هامة : يبدي مركب السونالول الميسر خواص حاصرة لمستقبلات β_1 و β_2

- فاتحات قنوات الكالسيوم من النمط L كمركب الأيونومايسين
- حاصرات قنوات الكالسيوم من النمط L كالأملوديبين والفيراباميل وتستخدم كخافضات ضغط
- حاصرات قنوات الكالسيوم من النمط T وتستخدم في معالجة الصرع كفالبروات الصوديوم والميتاديون.
- فاتحات قنوات الكلور مثل مركبات البنزوديازيبين كالديازيبام والباربيتورات والغابابانتين حيث فتح هذه القنوات يزيد تركيز الوسيط GABA نتيجة تدفق شوارد الكلور إلى داخل الخلايا العصبية وحدوث فرط استقطاب
- تفعيل المستقبلات النيكوتينية للأستيل كولين الذي يسبب دخول الصوديوم إلى داخل الخلية وحدوث كمون العمل وبالتالي حدوث التقلص العضلي.

B. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G (G Protein- coupled receptor):

تقترن هذه المستقبلات مع البروتين G الموجود في الغشاء الخلوي حيث تم التعرف على عدة أنماط من هذا البروتين كبروتين G_s و G_i المثبطة و G_q وغيرها و تتألف هذه المستقبلات من ببتيد مفرد له سبعة فسحات غشائية

ترتبط هذه المستقبلات بالبروتين G الذي يتألف من ثلاث وحدات : الوحيدة ألفا مرتبطة بال GTP الغوانوزين و الوحيدة بيتا و غاما .

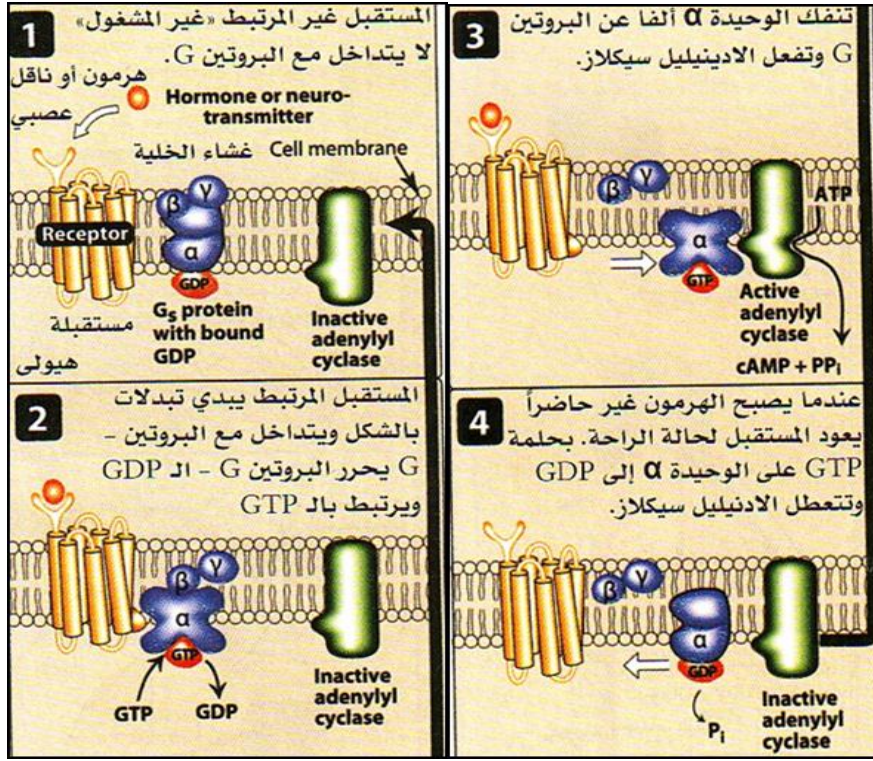
إن ارتباط الدواء الملائم مع المستقبلة يسبب تفعيل البروتين G، فيشكل GTP اعتبارا من GDP على الوحيدة ألفا . ينفك ألفا GTP عن المستقبلة و يتداخل مع المقرات المستهدفة الخلوية (قد تكون إنزيمات أو قناة شاردية)، فيفعل المقرات بتوسط مراسيل ثانوية تعد مسؤولة عن نشوء الأفعال الخلوية . كمرسال الـ (ATP) يسبب تنبيه هذه المستقبلات استجابات تدوم عدة ثوان إلى دقائق .

المراسيل الثانوية Second messengers :

تعد مسؤولة عن نقل و تضخيم الإشارات الواردة من المستقبلات المرتبطة بالبروتين - G.

- ✓ يعد تفعيل الأدينيل سيكلاز بواسطة وحدات ألفا GTP السبيل الشائع للبروتين G_s الذي ينتج عنه إنتاج أدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP- (المرسال الثانوي الذي ينظم فسفرة البروتين) حيث يعمل الناقل الثاني في مستوى الجهاز الودي كمركبات الادرينالين والنورادرينالين والدوبامين التي تعد الناقل الأول.
- ✓ ينبه البروتين G أيضا الغوانيل سيكلاز حيث تتحول GTP إلى cGMP الضرورية للعديد من الخلايا مثل العضلات الملس المعوية ، فتسبب توسعا وعائيا من خلال تداخله مع الفوسفودي استيراز PDE ، المسؤولة عن استقلاب الـ cGMP وذلك في مستوى الجهاز نظير الودي حيث أن الأستيل كولين هو الناقل الأول.
- ✓ يفعل البروتين G_q أيضا الفوسفوليبياز C- المسؤول عن استحداث نوعين من المراسيل الثانوية التي تشمل IP3 و DAG.

يعد كلا من IP3 و DAG مسؤولان عن تنظيم تراكيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية ، والبروتينات الأخرى .



C. المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات Enzyme – linked receptors :

تتألف هذه المستقبلات من إنزيمات خلوية نشيطة تتدخل في التشكل البنوي 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 . تمتلك المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات (عامل النمو ، العامل المشتق من الصفائح ، الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم ، الإنسولين) نشاط إنزيم التيروسين كيناز كجزء من بنيتها . عندما يرتبط الدواء مع المستقبلة يسبب تغيرات بنيوية تحول التيروسين كيناز العاطل إلى الفعال . يتم فسفرة التيروسين كيناز فيعطي الفوسفور مما يسبب الجواب البيولوجي . مثال ذلك : الإنسولين يرتبط بما تحت وحيدتين ، فتحدث فسفرة التيروسين كيناز و تفعيله مما يسبب فسفرة ذاتية للمستقبلات الذي يفعل بدوره إشارات خلوية مثل IP3 و جملة التيروسين كيناز المسؤولة عن الانقسام الخلوي ، فيؤدي إلى زيادة إلتقاط الغلوكوز وزيادة دخول الغلوكوز إلى داخل الخلايا .

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 الستيرويدية وهرمونات الدرق التي تؤثر من خلال ارتباطها بمستقبلات داخل الخلية .

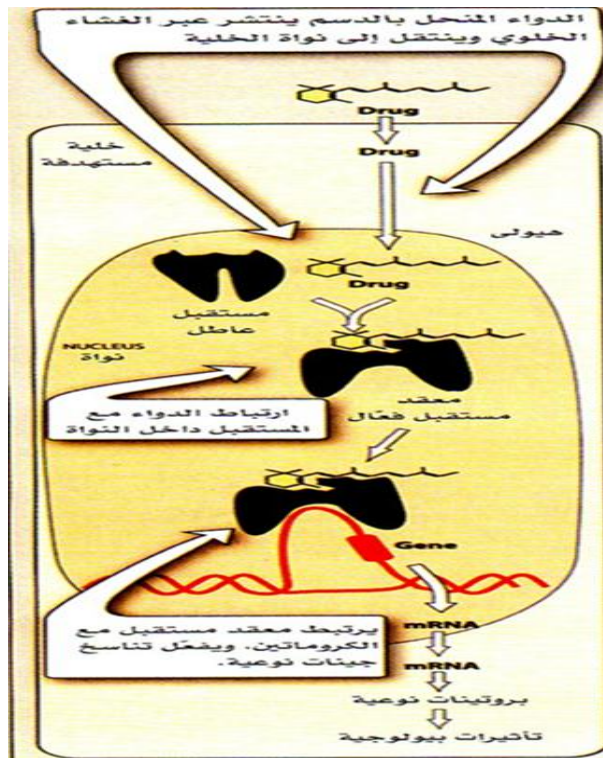
حيث ترتبط الهرمونات الستيرويدية مع أحد بروتينات البلازما ويدعى الغلوبولين و يشكل معقد Complex يدخل إلى نواة الخلية ليرتبط مع شريط DNA النوعي ، مما يسبب التعبير الجيني gene expression .

إن التعبير الجيني و بالتالي تركيب البروتينات يتعدل ، حيث يُعرض على إنتاج بروتين علاجي هو الليبوكورتين Lipocortin الذي يؤثر كمضاد التهاب من خلال تثبيطه للفوسفوليباز (PLA2) و لكن الاستجابة الخلوية لا تلاحظ حتى مرور زمن كافي (نصف ساعة أو أكثر) ، ومدة الاستجابة (ساعات إلى أيام) أطول بكثير من العائلات السابقة أعلاه .

وتم التعرف على نوع من المستقبلات النووية تعرف باسم PPAR (غاموالفا) (Peroxisome Proliferative Activated Receptor)

✓ تعلق آلية تأثير البيوغليتانزون من خلال الارتباط مع PPAR من النمط غاما يلي ذلك تفعيل وتنشيط مستقبلات الأنسولين

✓ تعلق آلية تأثير مشتقات حمض الفيبريك الخافضة لشحوم الدم كالكوفيربات من خلال الارتباط مع PPAR من النوع الفا ويلي ذلك تنشيط وتفعيل أنزيم ليبوبروتين ليباز .



خصائص المستقبلات:

- ❖ **التنظيم بنقص عدد المستقبلات:** عند استعمال مركب السالبيوتامول عند مرضى الربو باستمرار يتناقص عدد مستقبلات β_2
- ❖ **التنظيم بزيادة عدد المستقبلات:** التعرض المديد للدواء الضاد يؤدي إلى تشكل مستقبلات جديدة وإلى زيادة عدد المستقبلات ولهذا السبب لا يجوز السحب المفاجئ لدواء البروبرانول الحاصر لمستقبلات بيتا حيث يؤدي إلى حدوث لانظميات وتسرع قلب أما يجب أن يتم بالتدريج كل يومين بإنقاص الجرعة الدوائية
- ❖ **تحتاج بعض المستقبلات إلى زمن محدد و لا سيما المستقبلات المرتبطة بالقنوات الفولطاجية (فترة راحة)** تالية للتنبيه قبل أن تتفعل مرة ثانية . تكون المستقبلة خلال فترة الراحة معدة على الاستجابة أو لا تستجيب .
- ❖ **زوال تحسس المستقبلات:** إن الإغطاء المتكرر للدواء يسبب تناقص تأثيره ، حيث تصبح المستقبلة غير متحسسة نحو الدواء . في هذه الظاهرة لا تزال المستقبلات متواجدة على سطح الخلية و لكنها لا تستجيب للدواء . ينتج من ارتباط المقلد مع المستقبلة تبدلات بنيوية جزئية في المستقبلة كما في المستقبلات المسؤولة عن الانتقام الخلوي .
- ❖ **المستقبلات الاحتياطية Spare receptors:** تتميز العديد من المستقبلات و لا سيما التي تستجيب للهرمونات ، والنواقل العصبونية ، بقدرتها على تضخيم مدة الإشارة و شدتها. تعد المستقبلات المرتبطة بالبروتين G مثالا لتلك الاستجابات. إن ارتباط albuterol على سبيل المثال مع مستقبله قد يدوم لبضع ميلي من الثانية ، لكن توالي تفعيل البروتين G- يدوم لمئات ميلي من الثواني حيث يشغل جزءا فقط من المستقبلات الإجمالية من قبل الدواء و يحث استجابة عظمى بالخلية ، تمتلك مستقبلات الإنسولين هذه الظاهرة من المستقبلات الاحتياطية حيث تبين أن 99% من المستقبلات احتياطية . تضمن هذه الوظيفة دخول كمية كافية من الغلوكوز إلى داخل الخلية أما القلب عند الإنسان فيه مستقبلات بيتا و هي بنسبة 5 إلى 10 بالمئة احتياطية

المظاهر الكمية للأدوية :

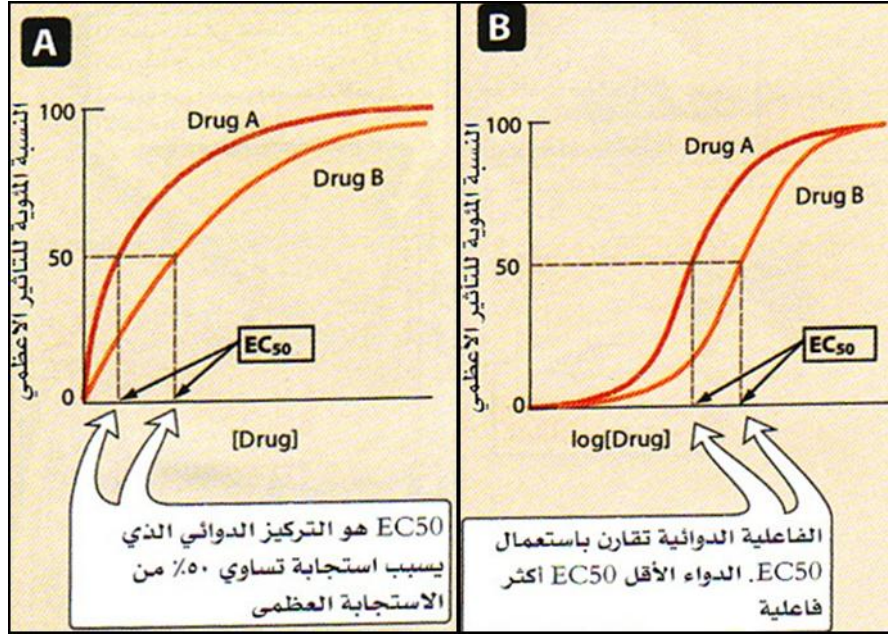
تمتلك الأدوية خاصيتين مهمتين يمكن تحديدهما من منحنيات الجرعة - الاستجابة وهي الفاعلية والكفاءة

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.

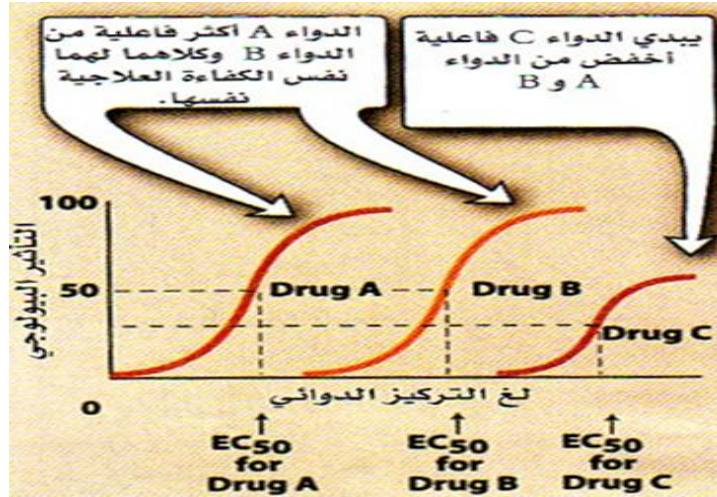
يعد كلا من Irbesartan و Candesartan اللذان يستعملان في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني لوحيداً أو مشاركة مع الأدوية الأخرى . حيث يعد Candesartan أكثر فاعلية من Irbesartan بسبب مجال جرعة الكانديسارتان بين ٤ملغ و ٣٢ملغ ، مقارنة مع Irbesartan الذي يمتلك مجال جرعة ٧٥ملغ حتى ٣٠٠ملغ . لذا يعد candesartan هو الدواء A و Irbesartan هو الدواء B كذلك تعد ألفة الدواء affinity نحو المستقبلة أمراً مهماً في قياس EC50 . لذلك يستعمل مخطط نصف لوغاريتمي بسبب المجال الواسع للجرعات الدوائية (أو التراكيز الدوائية) .



الكفاءة العلاجية (النجاعة) Efficacy

تعبّر عن قدرة الدواء على إحداث استجابة حيوية عظمى عندما يتداخل مع المستقبلة .
تعتمد الكفاءة العلاجية على عدد معقدات دواء - مستقبلية .

إن الكفاءة العلاجية تقيس الاستجابة العظمى (Emax) و تعد أكثر أهمية من الفاعلية الدوائية .
فالمقارنة بين المدرات نجد أن مدرات العروة أكثر كفاءة من المدرات التيازيديّة حيث يتم طرح ٢٥% من شوارد الصوديوم الموجودة بالرشاحة الكبيبية مقارنة مع المدرات التيازيديّة التي تسبب ادرار ١٠% من شوارد الصوديوم



ارتباط الدواء مع المستقبل Drug – receptor binding :

يطبق قانون فعل الكتلة على العلاقة الكمية بين تركيز الدواء و انشغال المستقبله لحرانك ارتباط الدواء مع جزيئات المستقبل .

$$Kd = (D) (R) / (DR)$$

Kd تمثل ثابتة تفكك الدواء عن المستقبل ، وقيمتها تستعمل لتحديد ألفة الدواء نحو مستقبله .
وتصف الألفة قوة تداخل (ارتباط) بين الدواء و مستقبله .

كلما كان **Kd** أعلى كلما كان التداخل أضعف و الألفة أعلى .

ترسم الجرعات عادة وفق منحنى لوغاريتمي بسبب مجال التراكيز الدوائية الأدنى و الأعلى للجرعات الدوائية . ويوجد هناك تشابه بين هذه المنحنيات و تلك الممثلة للعلاقة بين الجرعة و التأثير .

المقلدات (الشادات) Agonist :

المركب الذي يرتبط مع المستقبله يسبب استجابة حيوية تقلد الاستجابة للوسيط الداخلي الطبيعي ..
مثال ذلك phenylephrine المقلد لمستقبلات (ألفا ١) الأدينيرجية لأنه يسبب تأثيرات شبيهة بفعل الدواء الداخلي المنشأ النورأدرينالين .

إن ارتباط الفنيل إيفرين مع مستقبله ألفا ١ الأدرينية يسبب زيادة شوارد الكالسيوم داخل الخلية مما يؤدي إلى تقلص ألياف الأكتين ميوزين .

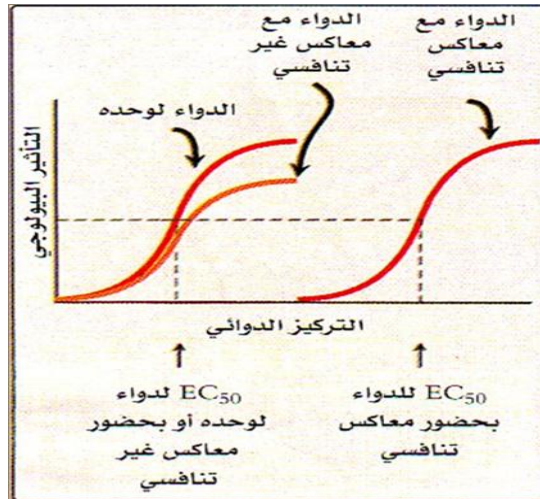
يقصر الليف العضلي بقطره مما يسبب زيادة المقاومة لجريان الدم . كما وصف بشكل مختصر فإن المقلد قد يمتلك العديد من التأثيرات التي يمكن قياسها بما فيها تأثيراته على الجزيئات داخل الخلية ، والخلايا و الأنسجة و الأعضاء السليمة . تسهم كل هذه الأفعال في تداخل الجزيئية الدوائية مع جزيئية المستقبله . المقلد التام يمتلك ألفة قوية نحو المستقبله و بيدي كفاءة علاجية جيدة .

المعاكسات (المضادات ، الحاصرات) Antagonists :

هي مركبات تلغي من أفعال الدواء الشاد أو وسيط داخلي المنشأ وتلغي جميع تأثيراته.

قد يحدث التعاكس بعدة طرق :

- **التضاد التنافسي** : حيث يتنافس الدواء الشاد والحاصر على نفس المستقبل حيث يكون للشاد استجابة حيوية للمستقبل بينما الدواء الشاد له ألفة بدون استجابة كما في التضاد التنافسي بين الأستيل كولين والأثروبين
- **التضاد غير التنافسي** : إذا ارتبط المعاكس بمقر مختلف عن مقر ارتباط المقلد فتكون المعاكسة غير تنافسية أو أن يعمل على مستقبل آخر يعاكس عمل المستقبل المرتبط بالشاد كالتضاد الحاصل بين الأستيل كولين الذي يرتبط بالمستقبلات المسكارينية ويسبب تسرع الحركة الحوية للأمعاء وبين البابافيرين الذي يسبب بطء في الحركة الحوية للأمعاء بألية تثبيط مباشر للعضلات الملساء في الأمعاء
- **التضاد الفيزيولوجي (الوظيفي)** : يؤثر الدواء المعاكس على مستقبل آخر مختلف وبيدي تأثيرات معاكسة وظيفيا عن المقلد مثال ذلك:
 - ✓ معاكسة الأدرينالين لتقبض القصبات المحدث بالهيستامين . حيث يرتبط الهيستامين مع مستقبلات الهيستامين H1 في العضلات الملس القصبية مسببا تقبضا قصبيا بينما الأدرينالين المقلد لمستقبلات بيتا ٢ و يرخي العضلات الملس القصبية
 - ✓ معاكسة الأنسولين الذي يتحرر من خلايا بيتا في البنكرياس والذي يخفض سكر الدم بالغلوكاكون الذي يفرز من خلايا الفا و يرفع سكر الدم.
 - ✓ هرمون جارات الدرق PTH يعمل على زيادة كالسيوم الدم بتحريكه من العظم للدم بينما الكالسيتونين ينقص كالسيوم الدم
- **التضاد الكيميائي** : يعمل الدواء كمعاكس كيميائي بارتباطه بدواء آخر جاعلا منه دواءا عاطلا وغير فعال ،ومثال عليه
 - ✓ البروتامين سلفات القلوية الذي يرتبط شارديا مع الهيبارين الحمضي فيعطل تأثير الهيبارين المضاد للتخثر
 - ✓ تعديل حموضة المعدة باستخدام هيدروكسيد الألمنيوم والمغنيزيوم



المقلدات الجزئية Partial agonists :

تمتلك المقلدات الجزئية فعالية أكبر من الصفر (فعاليات داخلية المنشأ) و لكن أقل من المقلد التام .
أو أن بعض الحاصرات لها قدرة كمونية على تنشيط المستقبلات جزئيا
وعندما تشغل كامل المستقبلات فإن المقلد الجزئي لا يستطيع أن يحدث استجابة عظمى E_{max} كما
يفعل المقلد التام .

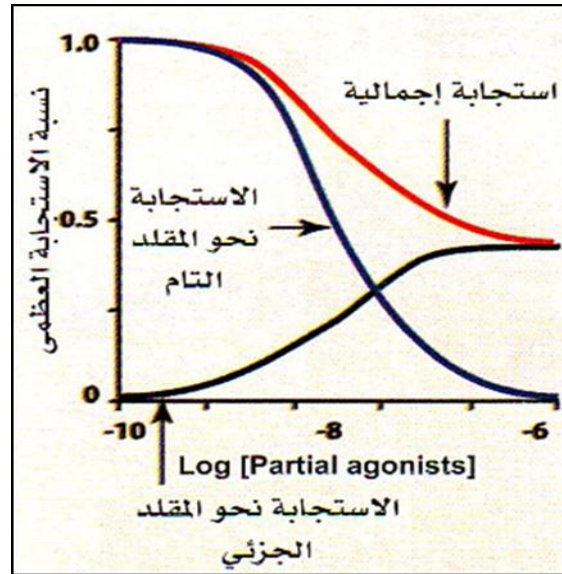
الميزة الهامة لهذا الدواء أنه في حالات معينة قد يؤثر المقلد الجزئي كعكاس للمقلد التام ، وعندما
يشغل عدد من المستقبلات بالمقلد الجزئي فإن الاستجابة العظمى تتناقص حتى لو وصلت لل E_{max}
بالمقلد الجزئي .

يمكن أن تستخدم هذه الخاصة للمقلد الجزئي الذي يؤثر مقلدا و معاكسا في الاستجابات العلاجية .

✓ **aripiprazole** عبارة عن دواء مضاد للذهان و هو مقلد جزئي على بعض مستقبلات
الدوبامين . يبدو أن السبل الدوبامينية المفرطة الفعالية تميل للتثبيط بهذا المقلد الجزئي . بينما
قد تتفعل السبل غير الفعالة . يشرح ذلك قدرة دواء aripiprazole على تحسين العديد من
أعراض الفصام مع خطورة صغرى في التسبب في التأثيرات الجانبية الضارة .

✓ **البيندولول والأوكسي برينولول**: فهي حاصرات ل β_1 و β_2 غير انتقائية ولها قدرة كامنة مقلدة
للودي فهي تحصر مستقبلات بيتا ولكنها تبدي تأثيرات مقلدة للودي وفي نفس الوقت لاتصل
إلى ١٠٠% فيفيد في معالجة مرضى قصور القلب.

✓ **النالورفين والبنزازوسين** : مضادات جزئية للمورفين على مستقبلاته (سيغما وكابا) مع قدرة
كمونية منشطة لمستقبلاته على عكس النالتريكسون والنالكسون



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 والحران Refractoriness في هذه المستقبلات من الأدوية التي تتصف بنقص درجة التحمل

- **مركبات النترات العضوية** : مثل النتروغليسرين حيث يعمل النتروغليسرين على تحرير الوسيط NO والذي بدوره ينشط أنزيم غوانيل سيكلاز والذي يحول الـ GTP إلى c.GMP وفي حال الاستعمال المتكرر للمركب قد تنقص فعالية النتروغليسرين نتيجة
 - ✓ نقص حساسية الأنزيم غوانيل سيكلاز تدريجياً وبالتالي نقص تشكل الـ c.GMP
 - ✓ يتفاعل NO مع مستقبلات خاصة تحوي على جذر النيتول أو جذر السلفاهدريل وبالتالي يحصل تناقص في عدد هذه الجذور الكبريتية
 - ✓ تناقص فعالية النتروغليسرين يؤدي إلى نقص توسع الشرايين نتيجة تحرر وسيط يدعى الـ اندوثيلين وهو من أقوى الوسائط المقبضة للأوعية
 - ✓ الاستعمال المتكرر للنتروغليسرين يؤدي إلى تشكل مركبات مؤكسدة تدعى بالجذور الحرة وتشكل مركب سوبر أوكسيد تعمل على إعاقة وظيفة NO
 - ✓ أن استعمال مركب النتروغليسرين بشكل لصاقات تطبق ٨ ساعة مساءً يساعد على زيادة عدد مستقبلات الـ NO من خلال آلية التنظيم صعوداً
 - **مركبات المورفين** : يسبب الاستعمال المتكرر له تناقص فعاليته المسكنة للألم بسبب استعمال جرعات عالية منه وذلك نتيجة لتناقص عدد مستقبلات المورفين نزولاً
 - **النيكوتين** : الموجود في لفاة التبغ نتيجة نقص في عدد مستقبلات النيكوتين $\alpha 4\beta 2$ وينجم عن ذلك نقص تحرر الدوبامين الذي يسبب السعادة والراحة مما يدفع بالمدخن إلى زيادة عدد السجائر للحصول على التأثير المطلوب
 - **مركبات الباربيتورات**
 - **الافدرين**
 - **الكوكائين**
- الاصطفائية الدوائية :**

يجب أن يتصف الاستخدم الرشيد للدواء بأنه ذو تأثير اصطفائي ونوعي ويستهدف معالجة سبب المرض وليس معالجة الأعراض وتشمل عدة أنماط

❖ **إيصال الدواء إلى مكان التأثير** : أي أن تكون المعالجة الدوائية موجهة كإستخدام القطورات في معالجة الزرق واستخدام منبهات $\beta 2$ بشكل استنشاقى لايصال الدواء إلى القصبات مباشرة

❖ **السمية الاصطفائية:** يعني القضاء على العامل المسبب للمرض مع عدم احداث أي أذى أو ضرر في الخلية المضيفة والأنسجة المصابة كالمصادات الحيوية مثل البنسلينات التي تؤثر في الجرثوم فقط بينما الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيماوية للسرطان التي تمنع نمو وتكاثر الخلايا السرطانية كمركب الميتوتركسات فتتصف بالسمية الخلوية فلا تؤثر على الخلايا المصابة فقط بالورم وإنما يكون لها تأثيرات سمية كبدية ونقوية

❖ **الاصطفائية الدوائية والشكل الفراغي:** تتصف بعض الأدوية بأن لها مركبات مماكبة وغير متناظرة من الناحية الفراغية حيث تكون بشكل مزيج راسمي R يميني و S يساري من هذه الأمثلة نجد مايلي

- ✓ المماكب S للوارفارين أكثر فعالية بأربع مرات للوارفارين
- ✓ المماكب S للأوميبيرازول أكثر فعالية بأربع مرات للأوميبيرازول
- ✓ التركيز الأعظمي في البلازما للمماكب S للفينوبروفن أكبر بأربع مرات من من الفينوبروفن
- ✓ المركب الميسر لل L بروبرانولول يبدي فعالية حاصرة لمستقبلات β_1 و β_2 بينما المركب الميمن D لا يبدي أي تأثير حاصر لمستقبلات بيتا
- ✓ المركب الميسر L سوتالول يبدي فعالية حاصرة لمستقبلات β_1 و β_2 بينما المركب الميمن D يبدي فعالية حاصر لقتوات البوتاسيوم
- ✓ المركب الميمن R تيمولول يبدي فعالية أقوى في معالجة الزرق العيني من المركب الميسر S .

نهاية المحاضرة الثالثة