علم الادوية pharmacology

الدواء Drug:

مركب كيميائي يحدث تأثيراً في الجسم (الخلايا أو النسج) سواء أكان تأثيراً علاجياً أو سمياً

علم الأدوية Pharmacology:

دراسة ما تفعله المركبات الكيميائية الفعالة بيولوجياً في الجسم و ما يفعله الجسم بهذه الأدوية

الحرائك الدوائية Pharmacokinatics:

دراسة أفعال الجسم على الدواء و تشمل الامتصاص ، التوزع ، الاستقلاب ، الاطراح .

التأثيرات الفارماكوديناميكية Pharamacodynamics:

دراسة فعل الدواء على الجسم و تشمل التفاعل مع المستقبلات ، الجرعة ، الاستجابة ، آليات التأثير العلاجية و السمية للأدوية

طرق اعطاء الدواء Routes of Drug Administration

تتحدد طرق الاعطاء حسب :

1- حسب خصائص الدواء (ذواب بالدسم أم بالماء+ تشرده)

2- الهدف العلاجي

طرق الاعطاء :

1- السبيل المعوي Enteral

2- السبيل الخلالي (الحقن أو الزرق) Parenteral

3- السبل الأخرى لادخال الدواء Other

السبيل المعوي *Enteral*

1- الفموي Oral:

- تمتص بعض الأدوية من المعدة
- العفج هو الموضع الاساسي للدخول الى الدوران الجهازي بسبب السطح الامتصاصي الواسع

- يمتص الدواء في السبيل المعوي ← ثم يدخل الدوران البابي ثم الكبد (المرور الأول الاستقلابي) ثم الدوران الجهازي العام
- يؤثر الاستقلاب على فعالية العديد من الادوية
- مثال 90% من النتروغليسرين يتم تصفيته اثناء المرور الاول عبر الكبد
- يؤثر تناول الطعام على امتصاص العديد من الادوية الذي يؤخر الافراغ المعدي لها و بالتالي تتخرب بتأثير الحمض المعدي مثال البنيسيلين
- التغليف المعوي يحمي الدواء من البيئة الحمضية + يمنع التخريش الهضمي

2- تحت اللسان sublingual :

- ينتشر الدواء مباشرة من تحت اللسان عبر الشبكة الشعرية الى الجهاز الدوراني مباشرة.
- المميزات : الدواء تجاوز الجهاز الهضمي و الاستقلاب ، امتصاص سريع ، سهولة الاعطاء، قلة حدوث الاخماج

3- المستقيمي rectal :

- يتجاوز 50% من النزح المستقيمي الدوران البابي
- يفيد للأدوية المضادة للقيء

كلا السبيلين يمنع تخرب الدواء بالانزيمات المعوية أو بدرجة حموضة المعدة

السبيل الخلالي (الزرق)Parenteral

- يستعمل للادوية ذات الامتصاص القليل من السبيل المعوي
- للادوية غير المستقرة بالوسط الهضمي (الانسولين)
- لمعالجة المرضى غير الواعيين
- للحالات التي تستدعي بدء تأثير سريع
- يقدم السيطرة الأفضل على الجرعة الفعلية للدواء المدخل
- سبل الزرق :

داخل الوعاء (وريد أو شريان) – داخل العضل – تحت الجلد

داخل الوعاء الدموي Intravenous (IV)

- داخل الوريد IV injection
- داخل الشريان intra-arterially injected drugs (IA)

المميزات:

1. يجتنب الدواء السبيل المعدي المعوي و بالتالي الاستقلاب الأولي في الكبد
2. له تاثير سريع
3. يضبط مستوى الدواء في الدوران

المساوئ :

1. لا يمكن سحب الدواء بطرق تفعيل الاقياء أو الارتباط مع الفحم
2. تدخل الجراثيم عن طريق التلوث في موضع الحقن
3. قد يسبب انحلال دموي أو آثار جانبية أخرى بسبب التمرير السريع لتراكيز عالية من الدواء الى البلاسما و الانسجة ← يجب ضبط سرعة التسريب الوريدي

الحقن العضلي Intramuscular (IM)

- يمكن أن تكون الادوية محاليل مائية aqueous solutionsفامتصاصها سريع أو مستحضرات ترسبية خاصة specialized depot preparations فامتصاصها بطيء
- عندما ينتشر السواغ ضمن العضل ← يترسب الدواء في موضع الحقن ← ثم ينحل ببطء مؤمنا جرعة مديدة sustained dose مثال هالوبيريدول *haloperidol*

تحت الجلد Subcutaneous (SC)

- أبطأ من الطريق الوريدي
- يقلل من المخاطر المرافقة للحقن داخل الأوعية
- يمزج الابينفرين *Epinephrine* مع الليدوكائين *lidocaine* بهدف حصر تأثيره موضعياً
- محافظ مغلفة تزرع تحت الجلد تحوي مانع حمل *etonogestrel* contraceptive
- مضخات آلية مبرمجة programmable mechanical pumps تزرع تحت الجلد (الانسولين *insulin*)

السبل الاخرى لادخال الدواء Other

1- الاستنشاق Inhalation :

- يستخدم للأدوية التي تكون بشكل غاز (مثل بعض المخدرات anesthetics) أو التي تتبعثر في الرذاذ dispersed in an aerosol
- مميزات :

1. السطح الواسع للأغشية المخاطية للسبيل التنفسي و الظهارة الرئوية يؤمن تأثيرا سريعا للدواء
2. يصل مباشرة الى مكان التاثير
3. التأثيرات الجانبية أقل مثال أدوية الربو *albuterol, fluticasone*

2- داخل الأنف intranasal:

- salmon calcitonin يستعمل لعلاج ترقق العظم
- Cocaine يؤخذ عبر التنشق intranasal sniffing

3- **داخل السحايا Intrathecal/ داخل البطين intraventricular:**

لادخال الدواء مباشرة الى السائل الدماغي الشوكي

amphotericin B لالتهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcal meningitis

4- **التطبيق الموضعي Topical:**

تطبيق الدواء موضعيا على الجلد ، العين ، الأنف ، الحلق ، المهبل

كريم cream موضعي على الجلد clotrimazole

قطرة العين tropicamide or cyclopentolate

5- **عبر الجلد Transdermal :**

لطاخة عن طريق الأدمة

يستعمل للايتاء المستمر للدواء مثال النتروغليسرين

الحرائك الدوائية

Pharmacokinetics

الامتصاص Absorption

التوزع Distribution

الاستقلاب Metabolism

الاطراح Excretion

امتصاص الأدوية Absorption of Drugs

- هو نقل الدواء من موضع الادخال الى المجرى الدموي
- يعتمد سرعة و نسبة الامتصاص على طريقة اعطاء الدواء
- الاعطاء الوريدي يؤمن الامتصاص الكامل ، أما الطرق الاخرى فتؤمن امتصاص جزئي

نقل الدواء من السبيل المعدي المعوي Transport of a drug from the GI tract

طرق امتصاص الدواء من السبيل المعوي اعتمادا على الخواص الكيميائية و الفيزيولوجية

تتم بعدة طرق :

1- **الانتشار المنفعل Passive diffusion:**

- يعتمد على مدروج التركيز بين حيزين جسميين ← يتحرك الدواء من المنطقة ذات التركيز العالي الى ذات التركيز المنخفض
- لا تحتاج الى حامل
- طريقة غير قابلة للاشباع
- الادوية الذوابة بالدسم تعبر بسهولة الاغشية البيولوجية
- الادوية الذوابة بالماء تنفذ من خلال القنوات المائية من الغشاء الخلوي
- معظم الادوية تدخل بهذه الطريقة

2- **النقل الفاعل Active transport:**

- تحتاج الطريقة لارتباط الدواء مع بروتينات حاملة نوعية تجتاز الغشاء
- يحتاج الى طاقة فيعتمد على حلمهة الادينوزين ثلاثي الفوسفات
- يتم النقل عكس مدروج التركيز من المنطقة منخفضة التركيز الى المنطقة عالية التركيز

3- **الالتقام الخلوي و اللفظ الخلوي :**

- للأدوية ذات الحجم الجزيئي الكبير جدا أو غير المنحلة بالدسم
- يشمل الالتقام الخلوي انغلاف الجزيئة الدوائية ضمن غشاء الخلية فيتشكل حويصل
- يخضع الحويصل للفظ الخلوي أي لفظ المواد المحاطة ضمن الغشاء الى خارج الخلية
- فيتامين B12 + النورابينفرين

4- **الانتشار المسهل Facilitated diffusion:**

- يدخل الدواء عبر الارتباط مع بروتينات (تخضع لتغيرات بينوية) حاملة نوعية تجتاز الغشاء ← تسهل مرور الجزيئات الكبيرة
- تسمح للمواد بالمرور الى داخل الخلية من المنطقة عالية التركيز الى المنطقة منخفضة التركيز
- لا يحتاج الى طاقة
- يمكن أن يكون قابل للاشباع

العوامل الفيزيائية المؤثرة على الامتصاص

A. الجريان الدموي الى مقر الامتصاص:

الجريان الدموي في المعي أكبر من المعدة

الصدمة تنقص الجريان الدموي للجلد بشكل كبير ينخفض الامتصاص عبر الجلد

B. مساحة سطح الامتصاص :

يملك المعي سطح واسع جدا غني بالزغابات ضعف مساحة المعدة

C. زمن التماس مع سطح الامتصاص :

- الطعام أو التمارين أو التعصيب الودي أو مضادات الكولين ← مرور بطيء للدواء← يبطء الامتصاص
- الاسهال + السبيل نظير الودي ← يزيد من معدل الافراغ المعدي ← لا يمتص جيدا

توزع الدواء Drug Distribution

هي العملية التي يغادر فيها الدواء مجرى الدم بشكل عكوس و يدخل الخلال (السائل خارج الخلوي) أو الخلايا أو كليهما

يعتمد وصول الدواء الى البلازما على :

1. الجريان الدموي : يعتمد على نتاج القلب الى الاعضاء . فالجريان الدموي للكلية و الدماغ و الكبد أكثر منه الى العضلات الهيكلية و أخفض معدل جريان هو في الانسجة الدهنية .

Thiopental ذو انحلالية عالية بالدسم + جريان دموي كبير← عبور CNS ← تخدير سريع ، أما التوزع البطيء في العضلات الهيكلية و الانسجة الدهنية ← تناقص التراكيز البلازمية ←تناقص التركيز في CNS ←استرداد الوعي

2. النفوذية الشعرية Capillary permeability : تعتمد على بنية الوعاء + البنية الكيميائية للدواء

أوعية الكبد و الطحال تحوي مناطق الوصل المشقوقة بين الخلايا البطانية التي تسمح بمرور جزيئات البروتينات الكبيرة

الوعاء الشعري في الدماغ لا يحوي مناطق الوصل المشقوقة

لكي تدخل الادوية الدماغ يجب أن تجتاز الخلايا البطانية للأوعية في CNS أي الحاجز الدموي الدماغي Blood-brain barrier

الادوية التي تعبر :

- أدوية منحلة بالدسم لتجتاز الحاجز بينما لا تستطيع الادوية المشردة
- أو تنقل بالنقل الفاعل active transport مثال levodopa يحمل على حامل الحموض الامينية المعتدلة.
- الادوية المنحلة بالدسم تجتاز الحاجز بسهولة لأنها تنحل في غشاء الخلايا البطانية بينما لا تستطيع الادوية المشردة

3. بنية الدواء :

الادوية الكارهة للماء تملك توزع منتظم للاكترونات و بدون شحنة تتحرك بسهولة عبر الاغشية لانحلالها بالدسم + الجريان الدموي المتدفق

الادوية المحبة للماء تملك توزع غير منتظم للاكترونات و ذات شحنة لا تنفذ عبر الاغشية وتعبر من خلال الوصلات المشقوقة

4. ارتباط الادوية بالبروتينات :

الارتباط العكوس ببروتينات المصورة يحجز الادوية بشكل غير قابل للانتشار و تصبح عاطلة ← يبطء نقلها خارج الوعاء

الالبومين البروتين الرئيسي الرابط

تركيز الداوء الحر غير المرتبط في المصورة جزء ثابت من اجمالي الدواء في البلازما (هو الشكل الفعال)

ينقص التركيز نتيجة الاطراح أو الاستقلاب فيتفكك الدواء المرتبط بالبروتين ليحافظ على التركيز

حجم التوزع Volume of Distribution

هو حجم افتراضي للسائل الذي سينتشر به الدواء ، يفيد أحيانا لمقارنة توزع الدواء في أحجام القطاعات المائية من الجسم

ماء الجسم الكلي 60% = داخل الخلايا 40% + سائل خارج الخلوي20% [البلازما 6%+ الحجم الخلالي 14%]

الدواء ذو الوزن الجزيئي الكبير يحبس في البلازما. مثال: الهيبارين

ذو وزن جزيئي منخفض + محب للماء يتوزع في السائل خارج خلوي. مثال:الامينوغليكوزيدات يتحرك عبر الفسحات الوصلية

ذو وزن جزيئي منخفض+ كاره للماء يتوزع في ماء الجسم الكلي .مثال:الايتانول يدخل عبر الفسحات + عبر الاغشية .

استقلاب الدواء Drug Metabolism

- هي التغيرات الكيميائية التي تطرأ على الدواء في الجسم الحي . و تقسم الى طورين .

- الموقع الاساسي للاستقلاب هو الكبد مع بعض الانسجة الاخرى الكلية و الامعاء← فتحول الى منتجات أكثر قطبية .
- يجب ان تخضع الادوية المحبة للدسم لعمليات الاستقلاب ليتم طرحها بسهولة بالكلية

الطور 1 : تحويل الجزيئات المحبة للدسم الى جزيئات أكثر قطبية بادخال أو ازالة مجموعة قطبية مثل OH^- , $NH2^-$

- تشمل أكسدة الامين amine oxidation(الهيستامين) ،نزع هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenation(اكسدة الايتانول)،الحلمهة hydrolysis(بروكائين أميد)

باستخدام مجموعة السيتوكروم P450 تتم تفاعلات أكسدة و ارجاع

عائلة السيتوكروم P450 و يرمز لها CYP:

- تضم العديد من عائلات نظائر الانزيم الحاوية على الهيم و تتوضع في معظم الخلايا و بشكل رئيسي في الكبد و السبيل المعدي المعوي
- يشار لاسم العائلة برقم متبوع بحرف لا تيني كبير يشير للعائلة الفرعية CYP3A ثم يضاف رقم آخر ليشير الى نظير انزيم نوعي .يوجد 6 نظائر انزيمية مسؤولة عن معظم التفاعلات التحفيزية .

CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2E1, CYP1A2

الطور 2 :

تضم تفاعلات الضم و الاقتران conjugation reactions مع حمض الغلوكورونيك glucuronic acid أو حمض السلفوريك sulfuric acid أو حمض الحماضacetic acid أو حمض أميني amino acid نحصل على مركبات قطبية أكثر انحلالية بالماء و غالبا غير فعالة

- تأثير الادوية على الاستقلاب :

المحرضات Inducers: العديد من الادوية لها تأثير منشط للانزيمات الكبدية فتؤثر على الادوية المشاركة بزيادة استقلابها و بالتالي نقص التركيز مثال الباربيتوريات ،الاندروجينات phenobarbital, carbamazepine, rifampin

المثبطات Inhibitors: العديد من الادوية لها تأثير مثبط للانزيمات الكبدية فتؤثر على الادوية المشاركة بنقص استقلابها و بالتالي تطيل مفعولها مثال , cimitidine chloramphenicol,ketoconazole,erythromycin و بعض المواد الطبيعية مثل grepefruit

- تأثير الامراض على الاستقلاب :

أمراض الكلية : تبطئ اطراح العديد من الادوية مثال Digoxin , Gentamycin , penicillin G

الامراض الكبدية تبطء استقلاب بعض الادوية مثال Phenyl butazone