اطراح الدواء Drug Elimination

- السبيل الرئيسي من خلال الكلية
- طرق أخرى الصفراء - الامعاء - الرئة - حليب المرضع
- ترشح الادوية من الكبيبات
- و تفرز من الانبوب القريب
- ثم يعاد امتصاصها من الانبوب البعيد

1- الرشح الكبيّ:

- يدخل الدواء الى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تتفرع لتشكل الضفيرة الشعرية الكبيبية
- يعبر الدواء الحر من الفسحات الشعرية الدموية إلى محفظة بومان
- معدل الرشح الكبيّ بطيء في حالة الادوية المرتبطة بالبروتينات مثل Phenyl butazone

2- الافراز الانبوبي :

- يغادر الدواء الكبيبات عبر الشرينات الصادرة التي تنقسم لتشكل الضفيرة الشعرية التي تحيط بلمعة الانبوب القريب
- يحدث الافراز الاولي في الانبوب القريب بواسطة جملتي نقل فعال تحتاج الى الطاقة (للصواعد + الهوابط)

3- اعادة الامتصاص في الانبوب البعيد :

- الدواء غير المشحون يعاد الى الدوران الجهازي
- يعاد امتصاص الادوية الذوابة بالدسم الى الدم الا اذا تحولت الى مركبات اكثر قطبية (مشردة) عبر الاستقلاب بالطورين
- تطرح بعض الادوية غير المستقلبة في البول مثل furosemide

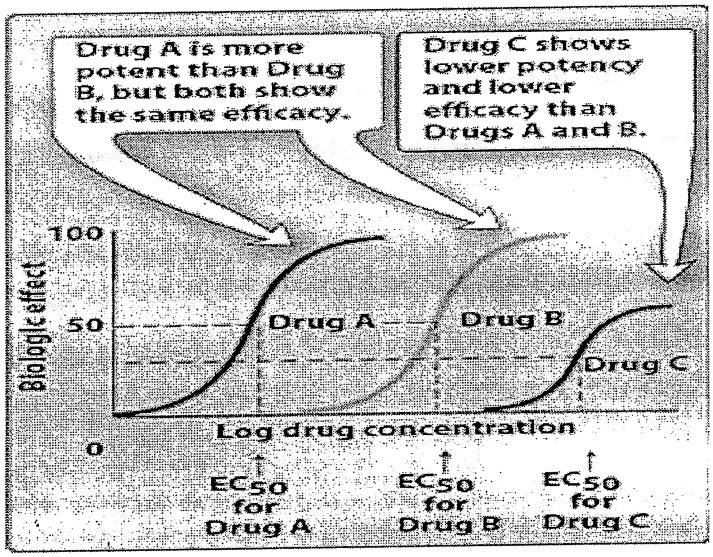
التحمل tolerance: نقص الاستجابة التدريجي لاستعمال الجرعة الدوائية نفسها لفترة طويلة مما يتطلب جرعات أكبر لتحقيق نفس التأثير

القوة Potency هي الجرعة أو التركيز اللازم لاحداث 50% من الاستجابة العظمى (التأثير الأقصى) للدواء .

أي تقيس كمية الدواء المسؤولة عن 50% من الاستجابة Effective Concentration (EC50)

الفعالية أو النجاعة Efficacy(Emax): هي أقصى تأثير (الاستجابة العظمى) يمكن للدواء احداثه بغض النظر عن الجرعة.

- تعتمد على عدد المعقدات دواء- مستقبل المتشكلة وتفعيل المستقبل المقترن للاستجابة
- الدواء A و الدواء B لهما نفس التأثير الأعظمي (النجاعة) و لكن الفعالية غير متعلقة بالتركيز فالدواء الأكثر فعالية هو الدواء الذي سيكون له تأثير EC50 بجرعة أقل، أي الدواء A



المنسب العلاجي therapeutic Index (IT): نسبة الجرعة التي تحدث السمية لـ 50% من الحيوانات الى الجرعة التي تعطي الاستجابة الفعالة عند 50% من الحيوانات = IT. TD50/ED50 التي تسبب تأثيرا علاجيا عند 50% من الحيوانات

- هو مقياس سلامة لدواء فكلما كانت النسبة كبيرة كان هامش الامان كبيرا و كلما كانت النسبة صغيرة كان هامش الامان صغيرا .
- مثال الوارفارين ذو منسب علاجي ضيق يجب الانتباه للجرعة و البنسلين ذو منسب علاجي واسع يمكن اعطاء جرعات عالية منه

الفارماكوديناميك pharmacodynamics

التآثر بين المستقبل و الدواء
drug-receptor interactions

مستقبلات الأدوية Receptors:

- المكونات الجزيئية للجسم التي يتفاعل معها الدواء ليحدث تأثيراته .
- تمارس الادوية تأثيراتها العلاجية أو الضارة عبر تداخلاها مع المستقبلات
- المستقبلات هي جزيئات كبيرة بيولوجية مستهدفة متواجدة على سطح الخلية أو داخلها
- ترتبط مع الادوية و تتواسط تأثيراتها الدوائية باحداث سلسلة حوداث تسبب تبدل في الفعالية الكيميائية الحيوية أو الفيزيولوجية الموجودة أصلا في العضوية
- المبدأ الاساسي للفارماكوديناميك أن الادوية تعدل فقط العمليات الكيميائية الحيوية و الفيزيولوجية ، و لا تحدث تأثيرات بذاتها
- تعتبر البروتينات و الانزيمات مستقبلات فارماكولوجية
- دواء+ مستقبل ← يُشكّل ← معقد دواء- مستقبل ← تأثير
- Drug + Receptor ←→ Drug–receptor complex → Biologic effect
- من أهَم صفات الارتباط الناجح للدواء التوافق التام (النوعية) بين ذرات اللجين و ذرات المستقبل المتممة
- يتعلق الارتباط بعاملين أساسيين: تركيز الدواء+ الألفة
- يتناسب حجم الاستجابة مع عدد المعقدات
- الروابط بين جزيء الدواء و جزيء المستقبل: روابط تشاركية (تساهمية) أو روابط هيدروجينية أو روابط شاردية أو قوى فاندرفالس أو روابط كهربية ساكنة

- الروابط عكوسة
- ليست كل الادوية ينتج تأثيرها من تفاعلها مع المستقبل مثل مضادات الحموضة

المقلد أو المشابه أو المحاكي أو الناهض أو الشاد Agonists :

- دواء خارجي يماثل بتركيبه تركيب الناقل العصبي
- يتوافق مع نفس المستقبل و يرتبط به
- فيحدث استجابة بيولوجية تماثل استجابة اللجين داخلي المنشأ
- الفنيل ايفرين *phenylephrine* يعمل مقلد للنورابينفرين norepinephrine على المستقبلات الادرنيرجية α_1

- المضاد أو الحاصر أو الحاجب أو المعاكس **Antagonists :**
- هو المركب الذي يرتبط على نفس المستقبل دون أن يحدث أي تأثير ← يعيق فقط عمل المقلد ← فيمنع حدوث التأثير الفيزيولوجي للناقل العصبي أو الشاد
- أنواع الضاد :

<u>حاصر تنافسي</u>: يتنافس المضاد و الناقل على نفس موقع الارتباط بالمستقبل ، و الدواء ذو التركيز الأعلى سيزيح الدواء الأدنى

- الاتروبين ينافس الاستيل كولين

<u>حاصر لا تنافسي</u>: يرتبط الحاجب مع المستقبل بموقع مختلف عن موقع ارتباط الناقل العصبي و الشاد← تغيير الشكل الفراغي للمستقبل ← لا يستطيع الارتباط بالناقل
زيادة التركيز لا تفيد

<u>التضاد الوظيفي</u>: يعمل المنبه و المضاد على مستقبلين مختلفين تماما بتأثيرين متعاكسين .
مثل الابينفرين على مستقبلات β في القصبات الملساء← ارتخاء ، و الهيستامين على المستقبلات H1 ← تقبض القصبات.

زوال حساسية المستقبلات :

الاعطاء المستمر أو المتكرر للمقلد أو المعاكس ← تغيرات في استجابة المستقبل ← يصبح المستقبل مضعف الحساسية ← تناقص التأثير مع الزمن
ينجم التغير عن :

- تبدلات بنيوية جزئية في المستقبل ← يخضع المستقبل للالتقام الخلوي فيمنع عن التآثر مع مقلد آخر ، ويمكن أن يعاد الى سطح الخلية و تعاد حساسيته
- أو عن تدرك (تخرب) المستقبل ← ينقص عدد المستقبلات المتاحة

- بعض المستقبلات تحتاج لوقت محدد (طور الراحة) بعد التنبيه قبل ان تكون قابلة للتفعيل ثانية فتكون معندة عن الاستجابة مثل القنوات الشاردية

المستقبلات الرئيسة Major receptor

تقسم الى 4 زمر رئيسة :

1. المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية
2. المستقبلات المقترنة بالبروتين G
3. المستقبلات المرتبطة بالانزيمات
4. المستقبلات داخل الخلوية

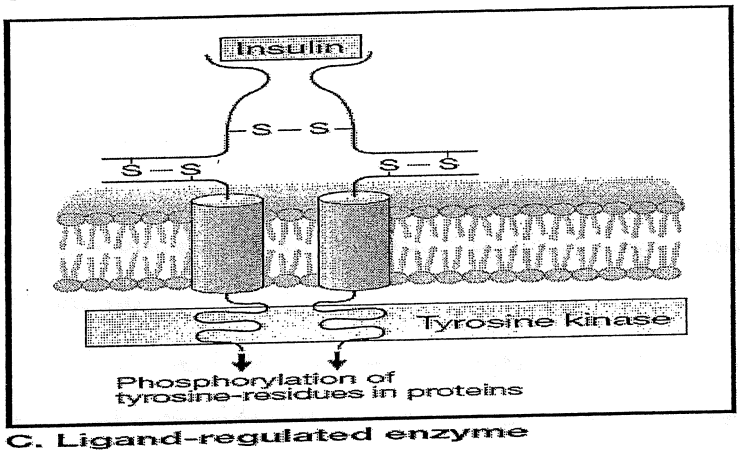
المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية العابرة للغشاء الخلوي Transmembrane ion channels receptors

- جزيئة بروتينية كبيرة أنبوبية تتألف من عدة وحيدات بروتينية multisubunit proteins عابرة للغشاء، تحوي مواقع خاصة للارتباط بالربيطة (اللجين) ligand، و تحتوي على قناة شاردية داخلية
- تتفعل هذه القنوات بارتباط الدواء أو اللجين مع المستقبل فتفتح و تغلق القناة
- مسؤولة عن تنظيم جريان الايونات عبر أغشية الخلية
- استجابتها سريعة جدا و مدة فعلها تقدر بالميلي ثانية
- المستقبل النيكوتيني nicotinic cholinergic receptor :
- يتألف من 5 وحيدات (δ+γ+ β +2α) ترتبط جزيئتي الاستيل كولين على موقعيهما على الوحيدتين α
- يتنبه بالاستيل كولين ← دخول شاردة الصوديوم ← تفعيل تقلص العضلات
- المستقبل الغابا $GABA_A$ receptor : ينبه بالبنزوديابينات ← دخول شاردة الكلور ← فرط استقطاب الخلية
- مستقبل الغلوتامات – اسبارتات – غليسين receptors for glutamate, aspartate, glycine

المستقبلات المرتبطة بالانزيمات Enzyme-linked receptors

- سلسلة بروتينية تعبر الغشاء من منطقة واحدة
- تنقل تفاعل ارتباط اللجين خارج الخلوية الى داخل الخلوية بتفعيل الجزء الانزيمي داخل الخلية

- لها دور هام فيزيولوجياً في : الاستقلاب الخلوي – النمو – التمايز
- مدة الاستجابة لهذه التنبيهات من دقائق الى ساعات
- يرتبط الدواء أو اللجين مع الجزيء من المستقبلة الموجود على سطح الخلية ← يثبط أو ينشط انزيم التيروزين كيناز في السيتوبلاسما فيتحول الكيناز العاطل الى الفعال ← فسفرة ثمالات التيروزين في البروتينات النوعية ← تغيير بنيوي للبروتين المستهدف



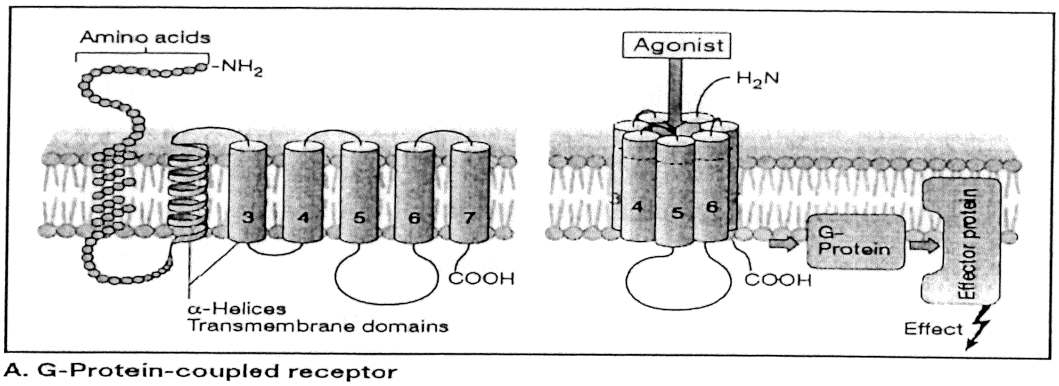
C. Ligand-regulated enzyme

الهرمونات : هرمون النمو – الانسولين

يرتبط الانسولين الببتيدي مع جزيئين من المستقبل ← يتنشط التيروزين كيناز ← فسفرة ذاتية للمستقبل ذاته ← فيفسفر المستقبل المفسفر بدوره الجزيئات المستهدفة (الببيتدات الركائزية لمستقبل الانسولين) تحدث اشارات خلوية هامة مثل IP3 + جملة البروتين كيناز MAP المحدثة للانقسام الخلوي.

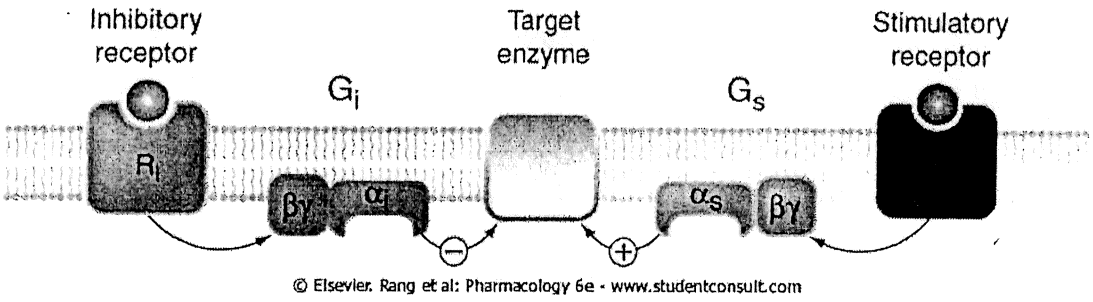
المستقبلات المقترنة بالبروتين G Transmembrane G protein–coupled receptors

- سلسلة ببتيدية مفردة تحوي 7 مناطق عابرة للغشاء الخلوي تقترن مع البروتين G



A. G-Protein-coupled receptor

- لها جزء خارج خلوي يحوي منطقة الارتباط باللجين + جزء داخلي يقترن بالبروتين G
- البروتين G يملك 3 وحيدات αβγ التي ترتبط مع الغوانوزين ثنائي الفوسفات GDP
- يرتبط اللجين مع الجزء الخارجي للمستقبل ← يُفعّل البروتين G ← يستبدل GDP المرتبط بالوحيدة α الى غوانوزين ثلاثي الفوسفات GTP ← يتفكك البروتين G← ثنائي الوحيدات βγ + الوحيدة α-GTP ← تتداخل الوحيدات مع المستفعلات الداخلية (انزيم – بروتين- قنوات شاردية) ← تفعيل المراسيل الثانية داخل الخلية← تدوم الاستجابة لثواني لذا تدعى مراسيل ثانوية
- ينزع انزيم الـ α-GTPase الفسفرة من α-GTP و يحوله إلى α-GDP الذي يتحد ثانية مع الوحيدات βγ و يصبح عاطلا



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

- انماط البروتين G : المنبه Gq - المنبه Gs - المثبط Gi

A. تُفعّل **البروتين Gq المنبه** ← انزيم الفوسفوليباز C الذي يحلمه الفوسفاتيديل اينوزيتول ثنائية الفوسفور phosphatidyl Inositol 4,5-Bisphophate (PIP2) الغشائي إلى اثنان من المراسيل الثانوية :

1. اينوزيتول ثلاثي الفوسفات Inositol Trisphosphate(IP3) المرسال الثاني الذي ينتشر في السيتوبلاسما ← مسؤول عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحر في الخلية
2. دي أسيل غليسيرول diacylglycerol(DAG) المرسال الثاني الذي يبقى بتماس الغشاء الدسم ← تنشيط البروتين كيناز C بوجود الكالسيوم+ phosphatidyl serine ← فسفرة العديد من المواد

- ✓ هي المستقبلات السائدة في الجسم
- ✓ هذه العائلة مسؤولة عن الاشارات المشتقة من الروائح – الضوء- العديد من النواقل العصبية (نور ابينفرين – دوبامين – سيرتونين – أستيل كولين)
- ✓ مدة الاستجابة لهذه التنبيهات تدوم عدة دقائق
- ✓ المستقبلات المسكارينية M1,M3,M5 – مستقبل α_1 – المستقبل السيرتونيني $5\text{-}HT_{2A}$

B. تُفعّل **البروتين Gs المنبه** : انزيم الأدنيليل سيكلاز العاطل ← تحويل ATP الى أدينوزين حلقي أحادي الفوسفات cAMP (المرسال الثاني الذي ينظم فسفرة البروتين)

- ينظم cAMP العديد من الوظائف الخلوية مثل عمل الانزيمات المسؤولة عن استقلاب الطاقة – تأثيره على الانقسام الخلوي و التمايز الخلوي – نقل الشوارد – البروتينات المسؤولة عن التقلص في العضلات الملساء
- تنشيط cAMP تنشيط انزيمات بروتين كيناز protein kinases ← فسفرة البروتينات ← تنظم عمل البروتينات الخلوية . المستقبل 3β ، 1β
- فسفرة البروتين : اضافة زمرة فوسفات الى الهيدروكسيل في ثمالات السيرين و التريونين أو التيروزين في البروتينات باستخدام ATP كمصدر لزمرة الفوسفات
- يعاد البروتين المفسفر الى حالته غير المفسفرة بواسطة انزيم phosphoprotein phosphatase
- الفسفرة تنشط أو تثبط البروتينات الهدف :

1. استقلاب الغلوكوز في الكبد :

يرتبط الغلوكاغون بمستقبلاته ← تنشيط البروتين Gs← انفصال الوحيدة α عن الوحيدتين βγ ← تنشيط الادنيليل سيكلاز ← تحويل ATP الى cAMP ← تنشيط الانزيم بروتين كيناز ← فسفرة

انزيم phosphorylase kinase أي تنشيطه ← تنشيط انزيم phosphorylase اللازم لتحول الغليكوجين الى غلوكوز

2. فسفرة انزيم myosine-light-chain kinase ← يفقد فعاليته اللازمة للتقلص ← ارتخاء العضلات الملساء . المستقبل 2β

C. المستقبلات المرتبطة **بالبروتين المثبط G_i** ← تثبط انزيم الادنيليل سيكلاز ← ينقص اصطناع cAMP .

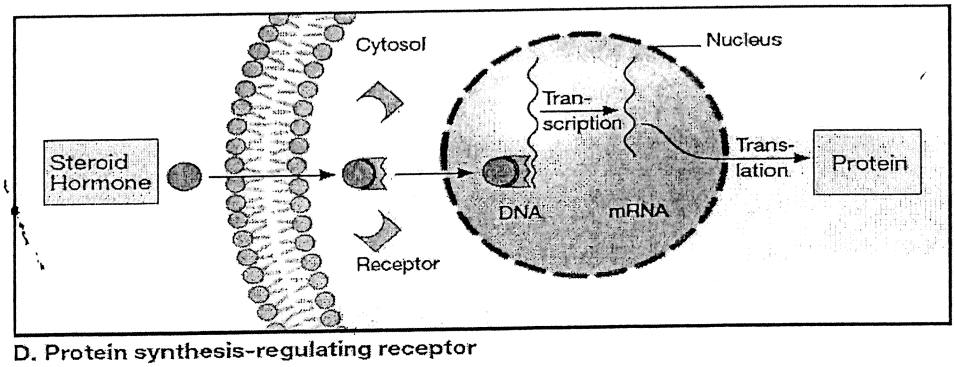
المستقبلات التي تعمل بهذه الآلية : مثل المستقبلات المسكارينية M2 في العضلة القلبية – مستقبلات α_2 في العضلات الملساء – المستقبلات المورفينية - المستقبلات الدوبامينية D2,D3,D4 - مستقبل الغابا $GABA_B$

المستقبلات داخل الخلوية Intracellular receptors

- المستقبل هنا داخل الخلية كاملا
- مثل مستقبل الهرمونات الستيروئيدية steroid hormones
- لذا يجب على الدواء :

1. أن ينتشر الى داخل الخلية و يتداخل مع المستقبل
2. أن يكون ذواب بالدسم قابل للعبور عبر الغشاء

- يرتبط الدواء مع المستقبل بسبب تفكك ببتيد كابت صغير ← يشكل معقد يهاجر المعقد دواء – مستقبل مفعل الى النواة ← يرتبط مع سلاسل الدنا ← تنظيم النسخ ← اصطناع البروتين
- تحتاج الى زمن طويل لتبدأ الاستجابة و تستمر ساعات الى أيام



D. Protein synthesis-regulating receptor