

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 / 2018

المحاضرة الثالثة

تداخل الدواء مع المستقبل ومفهوم الفارماكوديناميك،
مقدمة إلى الجهاز العصبي التلقائي

التداخل دواء- مستقبل ومفهوم الفارماكوديناميك

- معظم الأدوية تبذل تأثيرها ، سواء المفيد أو غير المطلوب عبر التداخل مع المستقبلات، وهي جزيئات كبيرة متخصصة وموجودة غالباً على سطح الخلية وأحياناً داخل الخلية.
- المستقبل يرتبط مع الدواء وينشئ سلسلة من التفاعلات تؤدي إلى تغيير أو تعديل في وظيفة العضو أو النسيج الموجودة به المستقبلات.
- لذا فإن تشكيل معقد دواء - مستقبل يقود إلى الفعل الفيزيولوجي.
- يتم تسمية معظم المستقبلات للإشارة إلى نمط العقار الذي ترتبط به بأفضل ما يكون. فعلى سبيل المثال تم تسمية مستقبلات الهيستامين بهذا الاسم لأنها ترتبط بالهيستامين (مادة داخلية المنشأ).

إن تشكيل معقد دواء- مستقبل يقود إلى الاستجابة البيولوجية ومقدار الاستجابة متناسب مع عدد هذه المعقدات:



→ **biologic effect**

- إن المستقبل لا يملك فقط القدرة على تمييز اللجين، ولكنه أيضاً يستطيع الاقتران معه ومن ثم تحويل ونقل عملية الاقتران هذه إلى استجابة نتجت عن تغير في البنية الفراغية الكيميائية وعن تفاعلات كيميائية حيوية.

- إن التداخل ما بين المستقبل وما بين اللجين يتضمن تشكيل روابط كيميائية (روابط هيدروجينية).
- هذه الروابط ضرورية لتقرير الانتقائية للمستقبلات، حيث أن الارتباط الناجح بالمستقبلات يتضمن التناسب الدقيق ما بين ذرات اللجين والذرات المكملة في بنية المستقبل.
- الروابط غالباً ما تكون عكوسة.
- إن ارتباط اللجين مع المستقبل يبدي درجة عالية من الانتقائية.
- بوجود المنبه **Agonist**، فإن المستقبل يبدي درجة عالية من التغيرات الشكلية الفراغية (**conformational change**) نتيجة الارتباط. وهذه التغيرات تقود إلى التأثير الدوائي.
- هذا النمط من الارتباط يقترح ان بنية المستقبل مرنة.

Dose-Response Relationships

العلاقة ما بين الجرعة والتأثير

يمكن تعريف المادة المنبهة agonist بأنها أي مادة تستطيع الارتباط بالمستقبل وإظهار فعل فيزيولوجي (تأثير الدواء).

إن مقدار تأثير الدواء يعتمد على تركيز الدواء في مواقع وجود المستقبلات، والذي بدوره يتم تقريره بجرعة الدواء المقدمة والتي وصلت إلى مواقع المستقبلات بواسطة حركية الدواء (امتصاص، توزع،.....).

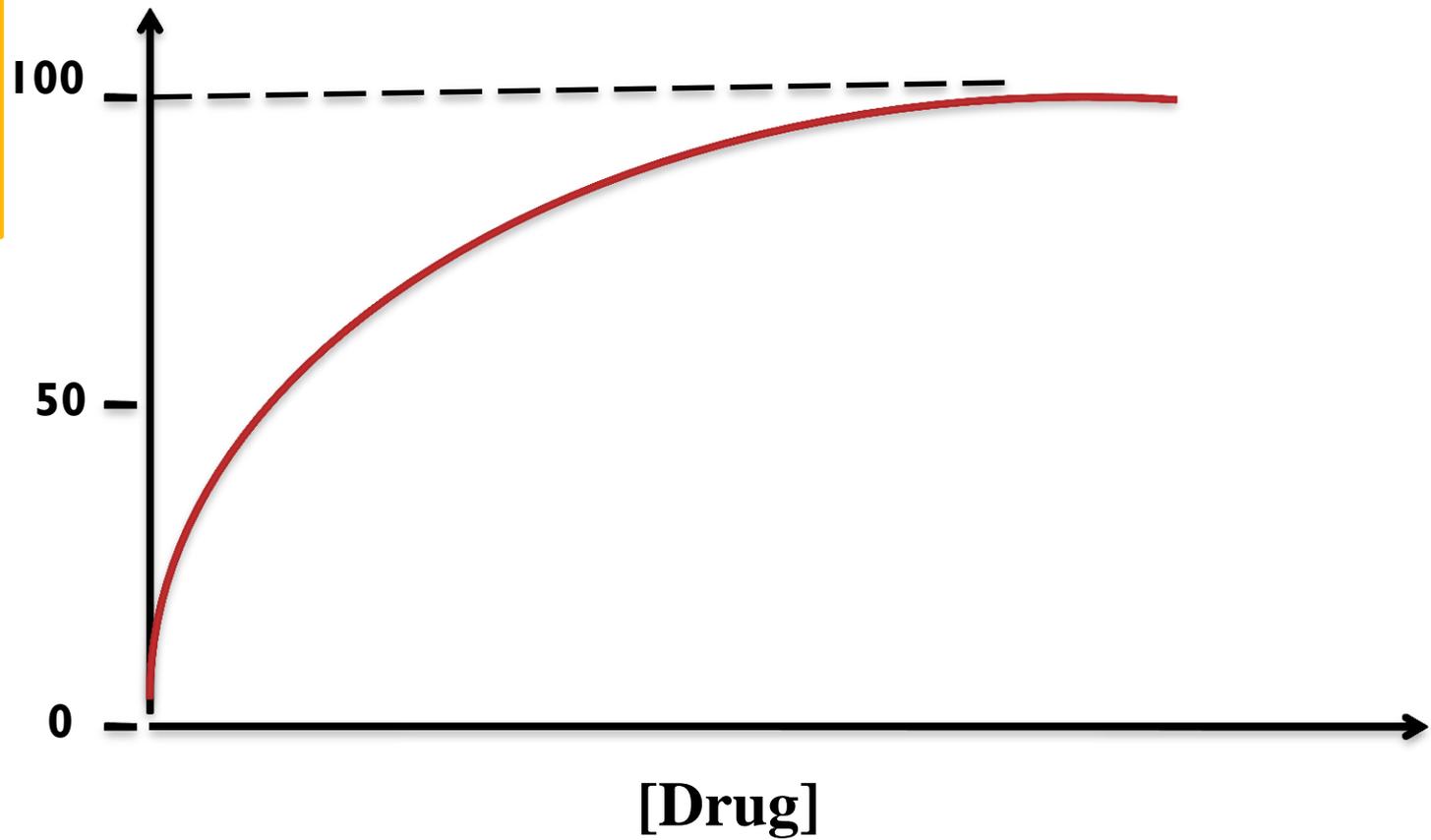
كلما زاد تركيز الدواء، كلما زاد مقدار التأثير الدوائي له. والعلاقة ما بين الجرعة وما بين الاستجابة علاقة مستمرة، ومن الممكن وصفها كيميائياً حيث أنها تتبع قانون فعل الكتلة:



هذه العلاقة متدرجة التأثير: الاستجابة مستمرة ومتدرجة.

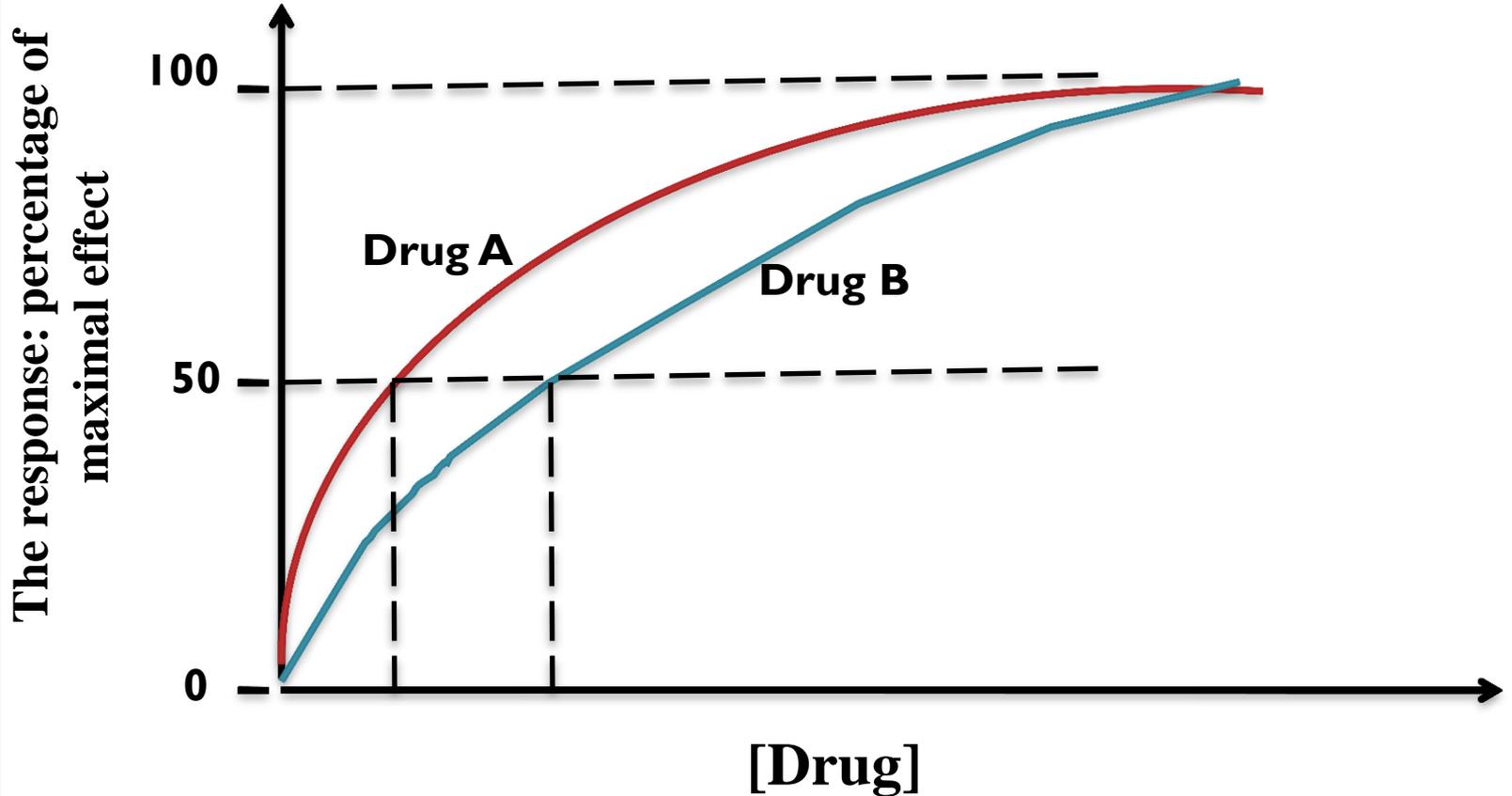
المنحني البياني لهذا علاقة يعرف بالمنحني التدرجي للجرعة-تأثر.

الاستجابة:
النسبة المئوية
من الاستجابة
العظمى



الفاعلية Potency

الفاعلية potency هي مقدار أو تركيز الدواء اللازم لإحداث 50% من الاستجابة العظمى. ويرمز له بالرمز EC_{50} .



الدواء **A** هو الأكثر فاعلية لأن المقدار اللازم منه لإحداث 50% من الاستجابة العظمى أقل من تلك اللازمة في حالة الدواء **B**.

الدواء المنبه Agonists

إذا ارتبط دواء محدد مع مستقبل وأدى ذلك إلى إحداث استجابة بيولوجية تحاكي وتشابه نفس الاستجابة لمركب داخلي المنشأ فإننا نسمي هذا الدواء بالدواء المنبه Agonist.

مثلا دواء **phenylephrine** هو منبه لمستقبلات ألفا 1 (α_1 receptors) لأنه ينتج استجابة شبيهة بالمادة الداخلية المنشأ: النور ايبينفرين **Norepinephrine**. فعند ارتباط الـ **phenylephrine** بهذه المستقبلات الموجودة على الأوعية الدموية تحدث الاستجابة البيولوجية وهي التضيق الوعائي، وبالتالي ارتفاع ضغط الدم.

الدواء المعاكس Antagonists

الدواء المعاكس Antagonist هو الدواء الذي ينقص الفعل الدوائي لدواء آخر أو مادة داخلية المنشأ. التعاكس يحدث عبر عدة طرق. العديد من المعاكسات تعمل عبر جزيئات المستقبلات نفسها مثل الدواء المنبه.

المعاكسات ليس لها فعالية حقيقية، ولذلك لا تأثير لها بحد ذاتها. ورغم ذلك فهي قادرة على الاتحاد إلى المستقبلات المستهدفة لأنها تملك ألفة عالية.

مثال: إن الدواء الخافض للضغط البرازوسين **prazosin** يتنافس مع اللجين داخلي المنشأ، النور ايبينفارين **norepinephrine** وذلك على مستوى مستقبلات ألفا 1 α_1 وبما يؤدي إلى انقاص المقوية الوعائية (تقلص الأوعية الدموية) وبالتالي انخفاض الضغط الدموي.

المشعر العلاجي Therapeutic index

المشعر العلاجي لعقار ما هو نسبة الجرعة التي تنتج السمية إلى الجرعة التي تنتج التأثير العلاجي المطلوب لدى مجموعة من السكان:

$$\text{Therapeutic index} = \text{TD}_{50} / \text{ED}_{50}$$

TD₅₀

هي جرعة العقار التي تنتج التأثير السمي لدى 50% من السكان.

ED₅₀

هي جرعة العقار التي تنتج التأثير العلاجي لدى 50% من السكان.

والمشعر العلاجي هو قياس لأمان الدواء، لأن القيمة العالية للمشعر تعني هامشاً كبيراً ما بين الجرعة الفعالة علاجياً والجرعة السامة.

الجهاز العصبي التلقائي

1- مقدمة عامة: الجهاز العصبي التلقائي، وبشكل متساير مع نظام الغدد الصم، يشكل تناسقاً لتنظيم وظائف الجسم. الجهاز العصبي المركزي يعطي تأثيره بالنقل السريع للإشارات العصبية عبر الألياف العصبية المنتهية عند الخلايا المستهدفة، والتي تستجيب بشكل نوعي للوسيط العصبي المتحرر.

الأدوية التي تنتج تأثيرها العلاجي الأولي بمحاكاة أو تعديل وظائف الجهاز العصبي التلقائي تدعي أدوية الجهاز التلقائي، وهي التي ستناقش تباعاً.

هذه الأدوية تعمل إما بواسطة تنبيه أجزاء من الجهاز العصبي التلقائي أو حجب أفعال الأعصاب التلقائية.

الجهاز العصبي

الجهاز العصبي يقسم إلى قسمين تشريحيين: الجهاز العصبي المركزي (CNS)، والذي يتألف من الدماغ والحبل الشوكي، ونظام الأعصاب المحيطية، التي تتضمن أعصاباً متوضعة خارج الدماغ والحبل الشوكي.

الجهاز العصبي المحيطي يقسم تالياً إلى قسم صادر (efferent division)، أي الأعصاب التي تحمل الاشارات العصبية بعيداً من الدماغ والحبل الشوكي إلى النسيج المحيطية، وإلى قسم وارد (afferent division)، أي الأعصاب التي تحمل المعلومات من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي.

الأعصاب الواردة تزود وتعطي إحساساً وارداً لتعديل وظائف القسم الصادر عبر قوس انعكاسية، وهذا يعني طريقاً عصبية تتوسط الفعل الانعكاسي.

التقسيم الوظيفي ضمن الجهاز العصبي

القسم الصادر من الجهاز العصبي المحيطي يقسم اضافةً إلى قسمين وظيفيين فرعيين: الجهاز الجسمي والجهاز التلقائي.

الجهاز الجسمي العصبي الصادر يكون متضمناً في التحكم الارادي لوظائف مثل تقلص العضلات الإرادية الهيكلية.

ومن جهة أخرى، فإن الجهاز العصبي التلقائي ينظم المتطلبات اليومية لوظائف الجسم الحيوية بدون التدخل الإرادي للدماغ. ويتألف هذا الجهاز من أعصاب صادرة تعصب العضلات الملساء الحشوية، عضلة القلب، الأوعية الدموية والغدد الصم. لذا فإنه يتحكم بالهضم والنتاج القلبي والتدفق الدموي والإفراز الهرموني.

الوصف التشريحي للجهاز العصبي التلقائي

الأعصاب الصادرة Efferent neurons:

الجهاز العصبي التلقائي يحمل الاشارات العصبية من الجهاز العصبي المركزي CNS إلى الأعضاء المستهدفة بواسطة نمطين من الأعصاب الصادرة. الخلية العصبية الأولى تدعى العصبون ما قبل العقدة، أي أن جسم الخلية يقع في الـ CNS. هذا العصبون ما قبل العقدة ينبثق من جذع الدماغ أو الحبل الشوكي ليصنع مشبكاً توأصلياً (synaptic connection) في العقد العصبية (ganglia) والتي هي تجمع لأجسام خلايا عصبية في الجهاز العصبي المحيطي). هذه العقد العصبية تعمل كمحطة ربط بين العصبون ما قبل العقدة preganglionic neuron وعصبون ثانٍ، العصبون ما بعد العقدة postganglionic neuron. وهذا العصبون الأخير يملك جسم خلية عصبية تنشأ في العقدة، وينتهي عند العضو المستهدف، مثل العضلات الملساء الحشوية والعضلة القلبية.

الأعصاب الواردة (Afferent neurons): الأعصاب أو الألياف الواردة والعائدة للجهاز العصبي التلقائي مهمة في التنظيم المنعكسي لهذا الجهاز (على سبيل المثال، باستشعارها الضغط الدموي في الجيب السباتي) وارسال إشارة عصبية إلى الـ CNS بحيث تؤثر في الفرع الصادر من الجهاز وعلى شكل استجابة.

جذع الدماغ أو الحبل الشوكي

جسم الخلية

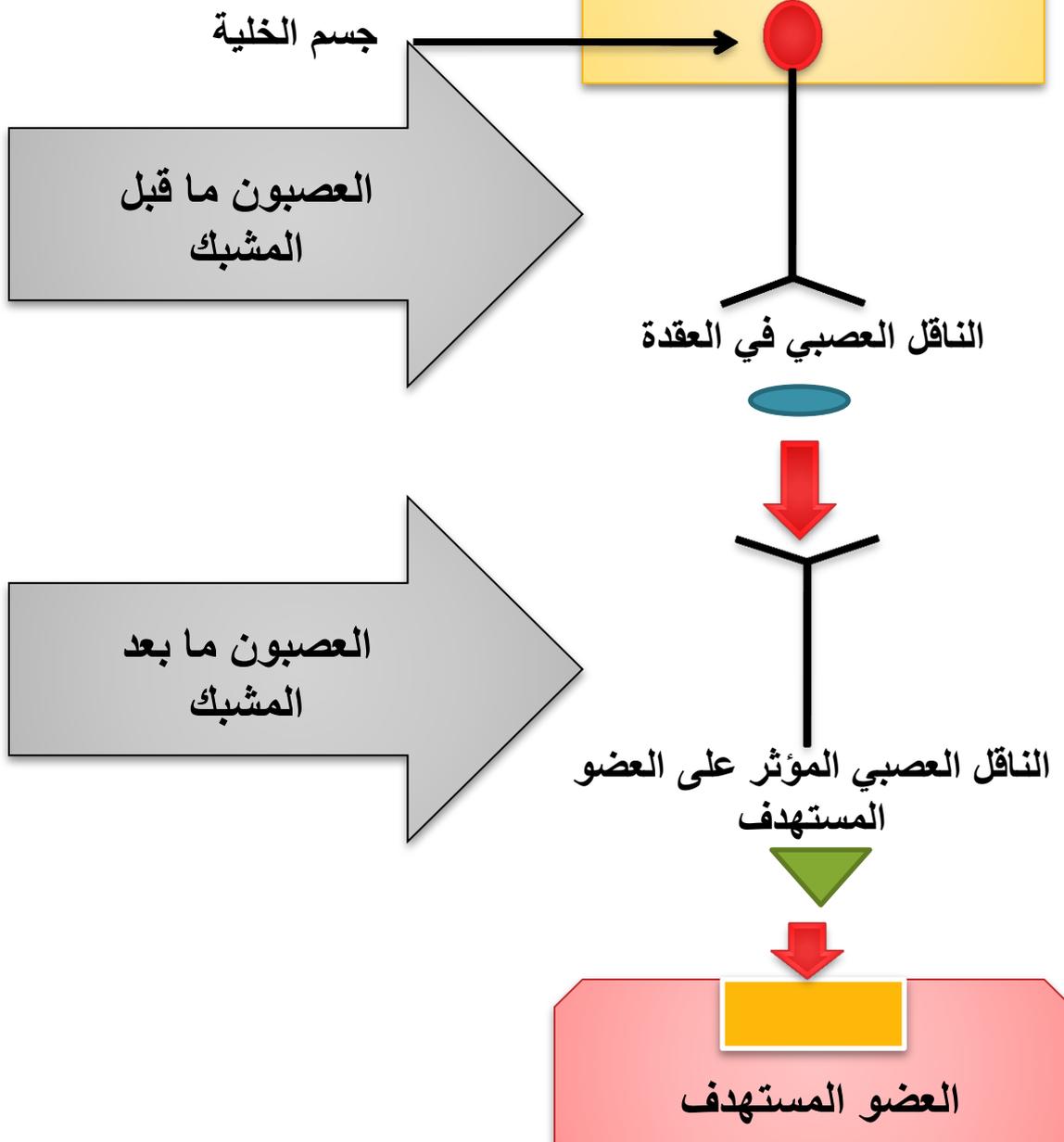
العصبون ما قبل المشبك

الناقل العصبي في العقدة

العصبون ما بعد المشبك

الناقل العصبي المؤثر على العضو المستهدف

العضو المستهدف



Sympathetic neurons

الأعصاب الودية

الأعصاب التلقائية الصادرة تقسم إلى أعصاب ودية sympathetic ونظيرة ودية parasymphathetic.

تشريحياً، فإن كلا القسمين ينبعان من أماكن مختلفة من الحبل الشوكي.

الألياف ما قبل العقدة العصبية والعائدة للجهاز الودي تأتي من مناطق thoracic و lumbar في الحبل الشوكي، وتصنع تشابكاً في سلسلتين تشبه الحبال من العقد العصبية تمشي بالتوازي مع محور الحبل الشوكي. لذا فإن الألياف ما قبل العقدة قصيرة مقارنة مع تلك الألياف ما بعد العقدة العصبية. ويمتد محور الألياف ما بعد العقدة العصبية من هذه العقد إلى الأنسجة التي تعصبها وتتحكم بها هذه الألياف.

Parasympathetic neurons

الأعصاب نظيرة الودية

الألياف العصبية ما قبل العقد نظيرة الودية تنشأ من من المنطقة القحفية ومن منطقة sacral في الحبل الشوكي، وتتشابك في العقد العصبية قرب أو على الأعضاء المستهدفة.

وهكذا، وعلى النقيض مع الأعصاب الودية، فإن الألياف ما قبل العقد العصبية طويلة، بينما الألياف ما بعد العقدة العصبية قصيرة، حيث تكون العقدة العصبية قريبة أو موجودة ضمن العضو المستهدف.

وظائف الجهاز العصبي الودي

1- تأثير تنبيه القسم الودي: إن تأثير الدفق العصبي الودي هو زيادة النظم القلبي ورفع الضغط الدموي، وتحريك مخزنات الطاقة في الجسم، وزيادة التدفق الدموي إلى العضلات الهيكلية والقلب عبر تحويل هذا الدفق من الجلد والأعصاب المحيطة.

2- استجابة القتال أو الطيران Fight or flight response:

إن التغيرات التي يخضع لها الجسم خلال فترات الطوارئ يتم الإشارة إليها بأنها استجابة القتال أو الطيران. هذه التفاعلات يتم تحفيزها بواسطة التنبيه وتفعيل الجهاز الودي وبشكل مباشر للأعضاء المتأثرة وأيضاً بتنبيه لب الكظر adrenal medulla التي ستحرر الايبينفرين epinephrine (وكميات أقل من النور ايبينفرين norepinephrine).

هذه الهرمونات تدخل الجهاز المجرى الدموي وتحفز استجابة الأعضاء المستهدفة والتي تحوي مستقبلات أدرينرجية.

تميل الأعصاب الودية إلى العمل كوحدة متكاملة، وغالباً ما تفرغ الشحنات كجهاز متكامل، خاصة خلال التمرين وخلال الاستجابة التفاعلية مع الخوف.

وظائف الجهاز العصبي نظير الودي

يقوم الجهاز العصبي نظير الودي بالحفاظ على وظائف الجسم الأساسية، مثل عملية الهضم وعملية التخلص من الفضلات، وهو مطالب بالحفاظ على الحياة.

وهو يعمل أساساً لمعاكسة ولصنع توازن مع أفعال الجهاز الودي. وهو عموماً المسيطر أكثر من الودي في أوضاع الراحة وأوضاع الهضم.

التعصيب بواسطة الأعصاب التلقائية

1- **التعصيب المزدوج:** معظم الأعضاء في الجسم تتلقى تعصيباً من قسمي الجهاز العصبي التلقائي (الودي ونظير الودي).

فمثلاً، العصب نظير الودي المعصب للقلب (العصب المبهم vagal nerve)، يبطئ معدل ضربات القلب. بينما التعصيب الودي للقلب يزيد معدل ضربات القلب. وعلى الرغم من هذا التعصيب المزدوج، فإنه عادة ما يكون أحد الجهازين هو المسيطر على فعالية ونشاط العضو المعصب.

2- **الأعضاء التي تتلقى فقط التعصيب الودي:** على الرغم من أن معظم الأعضاء تتلقى تعصيباً مزدوجاً، إلا أنه هنالك أعضاء مستهدفة، مثل لب الكظر والكلية والعضلات الناصبة لشعر الرأس والغدد العرقية تتلقى فقط تعصيباً ودياً.

إن التحكم بالضغط الدموي يتم فقط بالنشاط العصبي الودي. حيث لا مساهمة أساسية من الجهاز العصبي نظير الودي.

النواقل العصبية Neurotransmitters

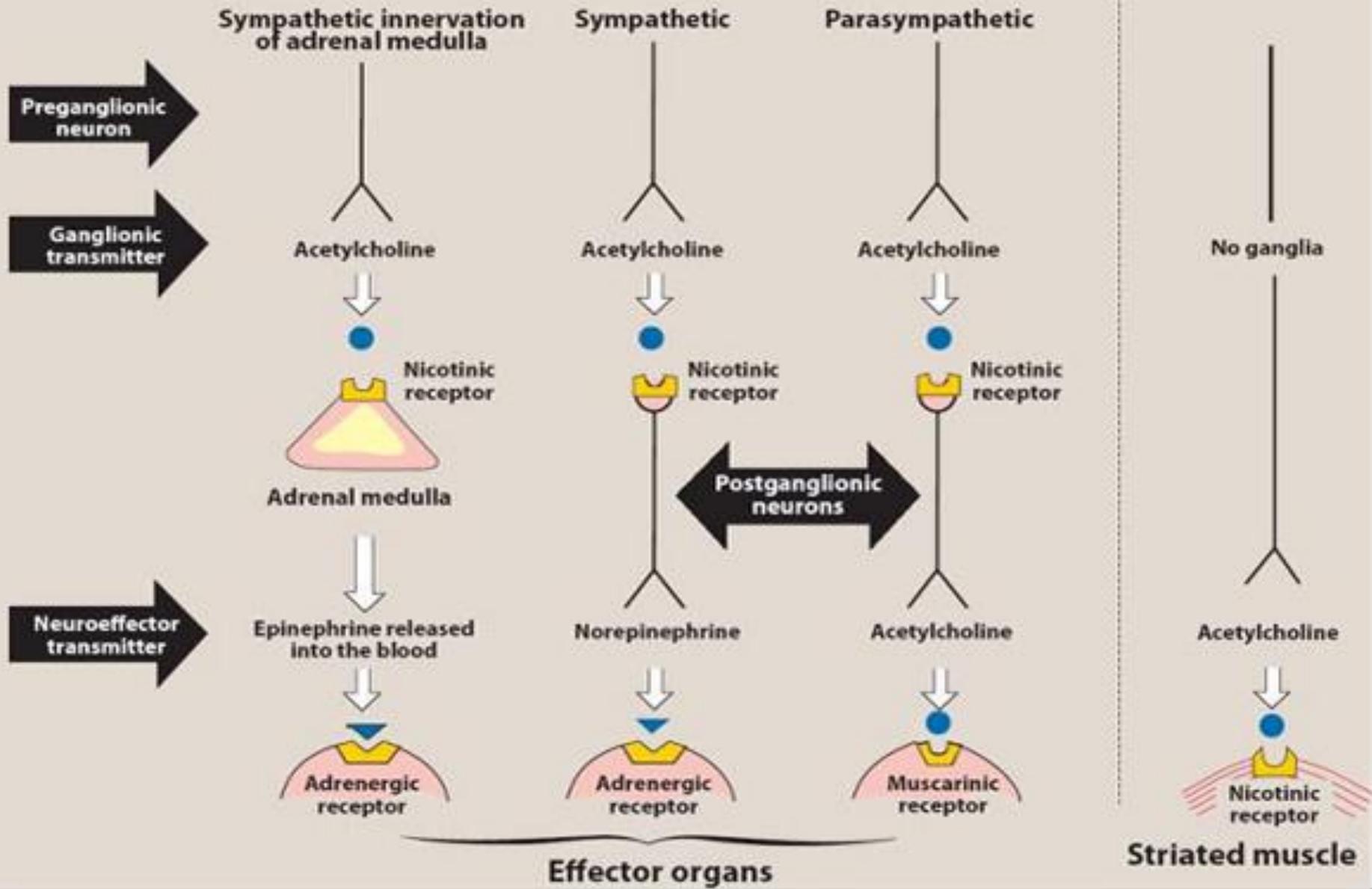
التواصل ما بين الخلايا العصبية وما بين الخلايا العصبية والأعضاء المستهدفة يجري عبر تحرير إشارات كيميائية محدد، تدعى بالنواقل العصبية، تتحرر من النهايات العصبية.

يتم هذا التحرر بواسطة وصول الفعل الكموني عند النهايات العصبية بما يؤدي إلى عملية زوال الاستقطاب **depolarization**. ويتبع ذلك دخول أيونات الكالسيوم الذي يحفز اندماج الحويصلات المشبكية مع الغشاء ما قبل المشبك وتحرير محتوياته.

إن الناقل العصبي وبشكل سريع ينفذ عبر الفالق المشبكي أو الفراغ (المشبك) الكائن ما بين الأعصاب ويتحد مع مستقبلات محددة على الخلايا ما بعد المشبك (الهدف).

AUTONOMIC

SOMATIC



Types of neurotransmitters

أنماط النواقل العصبية

أ- الأسيتيل كولين Acetylcholine:

إن الأعصاب التلقائية يمكن أن تقسم إلى مجموعتين رئيسيتين اعتماداً على الطبيعة الكيميائية للنواقل العصبية المتحررة. إذا كانت عملية النقل تتم بواسطة الأسيتيل كولين acetylcholine فإن العصب يدعى كولينيرجي cholinergic. الأسيتيل كولين يتوسط عملية النقل للنبضات العصبية عبر العقد العصبية لكل من الجهاز العصبي الودي ونظير الودي. كما أنه الناقل العصبي في لب الكظر.

إن عملية النقل من الأعصاب ما بعد العقدة إلى الأعضاء المستهدفة في كل من الجهاز العصبي نظير الودي تحدث عبر تحرير الأسيتيل كولين. وفي الأعصاب الحركية الجسمية (somatic nerves)، فإن النقل عند المشبك العصبي العضلي (أي ما بين الأعصاب وما بين العضلات الإرادية)، هو أيضاً كولينيرجي.

Types of neurotransmitters

أنماط النواقل العصبية

ب. الإيبينفرين والنور إيبينفرين and Norepinephrine and epinephrine:

عندما يكون الإيبينفرين والنور إيبينفرين هو الناقل العصبي فإن الليف العصبي يدعى أدرينيرجي adrenergic.

في الجهاز العصبي الودي، النورايبينفرين يتواسط النقل للإشارات العصبية من الألياف ما بعد العقدة إلى الأعضاء المستهدفة.