

مقرر علم الأدوية

المحاضرة الرابعة

مفاهيم اساسية في علم الأدوية العام

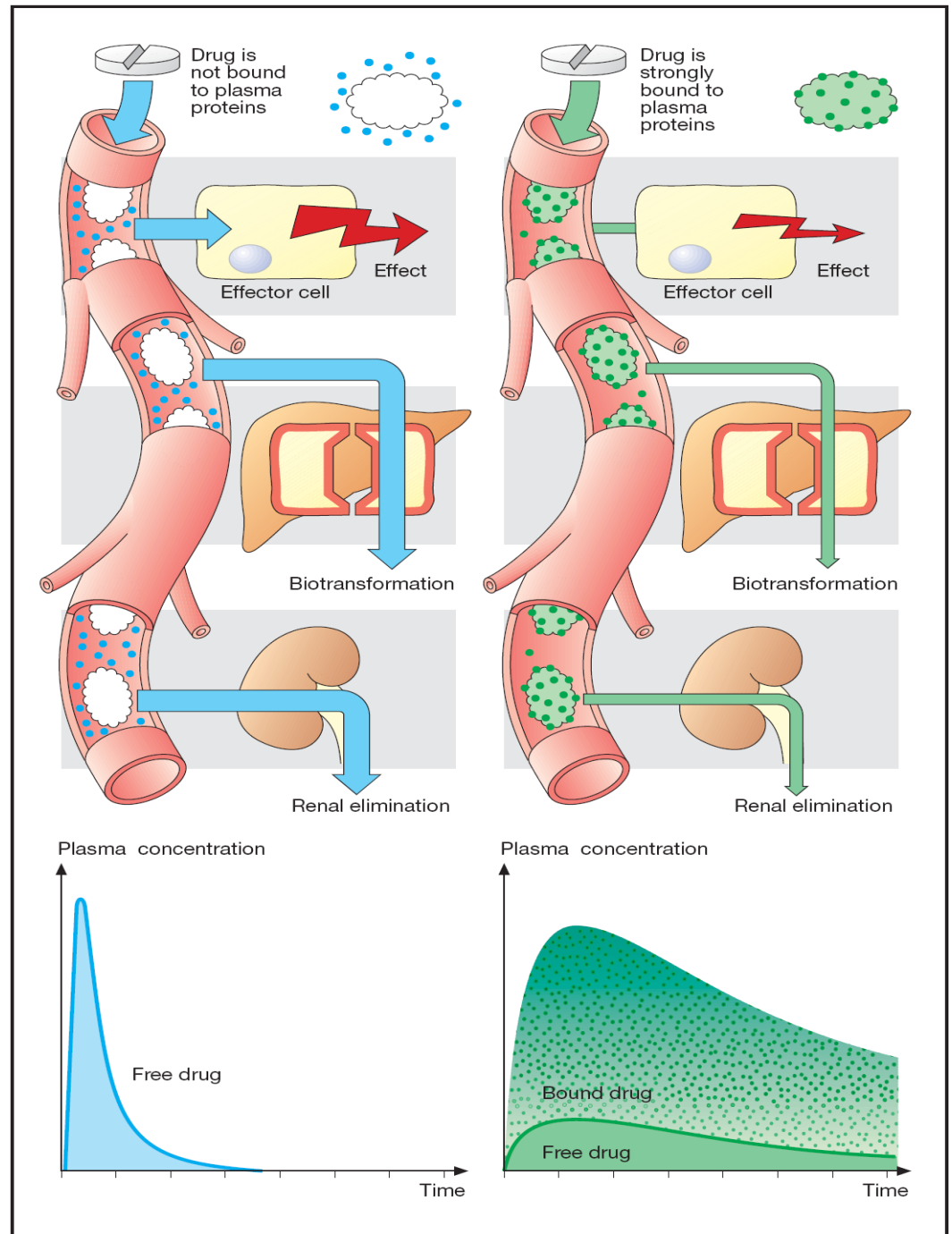
الدكتورة طلة قنبر

العام الدراسي ٢٠٢٥-٢٠٢٦

## تأثيرات ارتباط العقاقير الدوائية بالبروتينات الجسمية على حركية الدواء:

- ١- تسهيل عملية الإمتصاص وذلك بتقليل الجزيئات الحرة للمادة الدوائية.
- ٢- تسهيل عملية التوزيع وذلك لان بروتينات المصورة تعمل كحوامل لبعض العقاقير الدوائية مثل الهرمونات الستيرويدية.
- ٣- إطالة مدة فعالية الدواء وذلك بالحفاظ على تركيز العقار وتثبيط استقلابه وتقليل معدل اطراحه من الجسم.
- ٤- يجب رفع قيمة الجرعة الأولية للعقار.
- ٥- يجب تخفيض الجرعة في حال فرط بروتينات المصورة لتجنب التسمم الدوائي.
- ٦- يمكن ان يحدث تداخل في الفعل الدوائي وذلك عند إدخال مادة ذات ألفة أعلى للإتحاد بالبروتينات وبالتالي فإن هذه البروتينات تتخلى عن العقار المتحدة به لتتحد مع المادة الجديدة.

- ١- تسهيل عملية الإمتصاص وذلك بتقليل الجزيئات الحرة للمادة الدوائية.
- ٢- تسهيل عملية التوزيع وذلك لان بروتينات المصورة تعمل كحوامل لبعض العقاير الدوائية مثل الهرمونات الستيروئيدية.
- ٣- إطالة مدة فعالية الدواء وذلك بالحفاظ على تركيز العقار وتثبيط استقلابه وتقليل معدل اطراحه من الجسم.
- ٤- يجب رفع قيمة الجرعة الأولية للعقار.
- ٥- يجب تخفيض الجرعة في حال فرط بروتينات المصورة لتجنب التسمم الدوائي.
- ٦- يمكن ان يحدث تداخل في الفعل الدوائي وذلك عند إدخال مادة ذات ألفة أعلى للإتحاد بالبروتينات وبالتالي فإن هذه البروتينات تتخلى عن العقار المتحدة به لتتحد مع المادة الجديدة.



## استقلاب الدواء (Drug Metabolism)

التحولات الحيوية التي تطرأ على الدواء وتحوله إلى مستقلب، تحدث هذه التحولات في الكبد أو في المصورة الدموية أو في بعض الأنسجة الأخرى.

والتحول يحدث في طورين:

أ- التفاعلات الكيميائية: الأكسدة، الإرجاع، النزع أو الحلمهة.

ب- التفاعلات التصنيعية: تقود إلى ارتباط الدواء مع مجموعات داخلية ومن هذه المواد: حمض الجلوكورونيك، السلفات، مجموعة الأثيل، مجموعة الميثيل، الحموض الأمينية.

### الأنظمة الكبدية:

الأنظمة الموجودة في جسيمات الخلايا الكبدية حيث تقوم بتسريع تفاعلات الإقتران وتسرع معظم تفاعلات الأكسدة أما تفاعلات الإرجاع و الإنشطار فيتم تحفيزها بأنظمة أخرى قد تكون موجودة في هذه الجسيمات.

ملاحظة: - بعض الأدوية تقوم بتحريض أنزيمات الجسيمات الصفيرية من هذه الأدوية نذكر الباربيتيورات والمسكنات.

- بعض الأدوية تقوم بتبسيط أنزيمات الجسيمات الصفرية من هذه الأدوية نذكر الكينين والكونيدين.

## التفاعلات الحيوية أثناء الأستقلاب:

**أ- الإقتران:** اتحاد العقاقير الطبية مع مواد مثل حمض الغلوكورونيك، حمض الكبريت، الميتيل أو الأستيل وتتم تفاعلات الإقتران بتحفيز من أنظيمات الإقتران.

١- **المقترنات الخاصة بالغلوكورونيد:** تشمل الفينول، الكحول، أحماض الكاربوكسيل و المركبات التي تضم مجموعات أمينية أو كبريتية وتتم هذه العملية نظراً لتوفر الغلوكوز بكثرة في الجسم لذا عمليات الإقتران هذه تمثل أحد **العمليات الاستقلابية الشائعة** في الجسم.

٢- **المقترنات الخاصة بالسلفات:** تشمل الفينول، الكحول، و الأمينات العطرية.

٣- **المقترنات الخاصة بالغلوسرين:** حمض البنزويك.

٤- **المقترنات مع الميتيل:** النورأدرينالين.

٥- **المقترنات مع الأستيل:** السلفوناميد

**ب- الأكسدة:** تحدث بمساعدة الأنظيمات الجسمية الصفرية أو بغيابها

أولاً: الأكسدة بوجود الأنظيمات الصفرية:

١- إضافة جذر الهيدروكسيل:

الفينوباربيتال — O — هایدروكسي فينوباربيتال.

٢- الأكسدة بإضافة السلفا:

الكلور برومازين — SO<sub>2</sub> — الكلور برومازين سلفو أوكسيد

ثانياً: الأكسدة بغياب الأنظيمات الجسمية الصفرية:

نزع الماء: الكحول ← الكحول الأتيلي ← الأستيل أدهيد

**ج- الإنشطار:**

١- الحلمة: تتم حلمة الإسترات بوساطة خمائر الإستر في الدم أو الكبد أو الكلية أو الأنسجة الأخرى.

الأستيل كولين — كولين استراز — كولين + حمض الخل

الأترابين ← الأتروبيناز + حمض التروبك

الديجيتالين ← غلوكوز + جينين

٢- نزع الكربوكسيل:

ألفا ميتل دوبا ← ألفا ميتل دوبامين

### د- الإرجاع:

وهي عمليات أقل شيوعا من العمليات الإستقلابية السابقة وهي عمليات تحول الأدهيدات إلى كحول

هيدرات الكلور ← التراي كلور ايتانول

الكيتون ← كحولات ثانوية

ملاحظة: تختلف العروق الحيوانية في قدرتها على استقلاب الدواء وذلك لإختلافات هذه العروق في نشاط الانظيمات الموجودة في جسيمات الخلايا الكبدية. وصغار الحيوانات هي أقل قدرة على استقلاب الدواء.

## إطراح الأدوية

### ١- الرئتين كمخرج للأدوية:

الأتير و الكلوروفورم.

### ٢- القناة الهضمية كمخرج للأدوية:

- بعض الأدوية تطرح مع البراز دون ان يطرأ عليها أي تغيرات كيميائية.
- تستقلب العديد من الأدوية في الكبد وتطرح مستقلباتها عن طريق الصفراء
- قد يعاد امتصاص الأدوية أو مستقلباتها التي تطرح مع الصفراء

### ٣- غدد الإفراز الخارجي:

- اليود يطرح من الغدد اللعابية والغدد الموجودة في القصبات التنفسية

- الزيوت الطيارة تطرح عبر الجلد

- إطراح الأدوية عبر الضرع يشابه إطراحها عبر الكليتين حيث يتم انتشار الجزيئات الدوائية المنحلة في الدم والغير مؤينة عبر خلايا غدة الضرع إلى الحليب. كما تؤثر

درجة بهاء الحليب على طرح الدواء من خلال الحليب.

إن الحليب أكثر حموضة من المصورة الدموية فإن المواد ذات التفاعل الأساسي أكثر تركيزاً في الحليب والمواد الحامضية أقل تركيزاً وذلك مقارنة مع المصورة الدموية.

#### **٥- الكليتين :**

يتم إطراح معظم الأدوية عن طريق البول بشكلها الأولي أو بعد خضوعها للتبدلات الحيوية

- تتميز الكلية بصبيب دموي مرتفع :حوالي 1400 مل / الدقيقة ( ربع نتاج القلب)

- يتم الإطراح الكلوي بتعاقد ثلاث آليات:

- الرشح الكبيبي

- الإفراز الأنبوبي

- عودة الامتصاص الأنبوبي

## الرشح الكبيبي

- تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تنقسم إلى ضفائر شعرية كبيبية

- يجري الدواء الحر عبر الفسحات الشعيرية لمحفظة بومان كجزء من الرشاحة الكبية

- تسلك الكبيبة الكلوية سلوك **مصفاة غير اصطفاية** حيث تسمح بمرور جميع المواد

التي وزنها الجزيئي أقل من **65000** دالتون.

- يرشح الدواء بقسمه الحر فقط وبالتالي فإن الرشح الكبيبي للدواء يرتبط بوزنه الجزيئي وارتباطه ببروتينات البلازما.

- لا تؤثر الذوبانية بالدهم والباهاء pH على الرشح الكبيبي.

## الإفراز الأنبوبي

- إن الأدوية التي لم تنقل بالرشح الكبي تغادر الكبيبة عبر الشريينات الصادرة التي تشكل ضفيرة شعرية محيطة بلمعة النفرون في الأنبوب القريب

- يتم الإفراز بمستوى الأنبوب القريب من النفرون الكلوي بشكل فاعل (نواقل خاصة)

- تتميز أجهزة النقل بنوعية منخفضة وتستطيع نقل العديد من المركبات لذلك يمكن أن تحدث المنافسة بين الأدوية:

-يزيد وجود حمض عضوي ضعيف من تصفية حمض البول من خلال تثبيط عودة

امتصاصه في الأنبوب القريب

-يستعمل الحمض العضوي الضعيف لزيادة التراكيز البلاسمية للبنسلين من خلال

تأخير إطراحه

- تكون آليات الإفراز النيبية غير كاملة عند الولدان والخدج.

## عودة الامتصاص الأنبوبي

- يرتكز عودة الامتصاص الأنبوبي على مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو

الدم

- عندما يتحرك الدواء باتجاه الأنبوب البعيد يزداد تركيزه متجاوزا التركيز في المسافة

حول الأوعية

- إذا كان الدواء غير مشحون يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائدا إلى الدوران

الدموي

- يتم عودة الامتصاص الأنبوبي باليتين فاعلة ومنفصلة

- بعض الأدوية لا يعاد امتصاصها مثل المنتول و الأنسولين.

- إن عود الامتصاص الفاعل يشمل بشكل أساسي المواد الداخلية الغلوكوز، حمض

البول و الحموض الأمينية Na K و بعض الأدوية المشابهة مثل ألفا متيل دوبا.

تعتمد الصفة المعتدلة للحموض والأسس باهاء الوسط pH ومن هنا تأتي أهمية تبديل

pH البول لإطراح بعض الأدوية

- عند تناول جرعة مفرطة من phenobarbital (دواء حمضي) يمكن إعطاء

bicarbonate التي تقلون البول وتحافظ على الدواء بشكل متشرد فينقص عود

امتصاصه

- إذا كان الدواء أساسا ضعيفا فيمكن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH<sub>4</sub>Cl من أجل

- إن PH البول 4.5 - 8 = لذلك فالمركبات الأكثر حساسية لتبدل pH هي تلك التي تملك pka بين 5 - 7.5

- نلجأ عادة إلى تبديل pH البول في سياق معالجة التسممات الدوائية.

## العوامل المؤثرة في الإطراح الكلوي

- يتناقص الإطراح البولي للأدوية:

-في سياق قصور الكلية

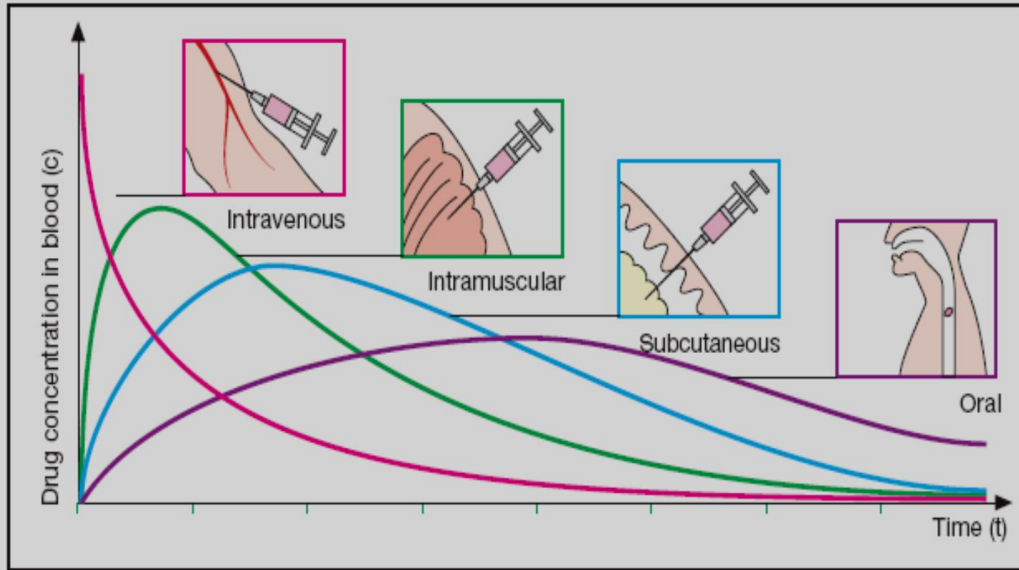
-مع التقدم بالسن

- يمكن تقييم درجة القصور عن طريق قياس تصفية الكرياتينين الكلوي

- يجب تعديل المقدار الدوائي للأدوية ذات الإطراح الكلوي المسيطر

## منحنى اختفاء الدواء:

يوضح حركية الدواء وذلك من خلال قياس تركيز الدواء في كل من الدم و الأنسجة.



وهناك علاقات متداخلة و مترابطة:  
- الطريق الذي يعطى عبره الدواء.

- الزمن الكامن للدواء، ذروة تركيز الدواء، تأثير الدواء وفعاليتها، فترة تأثير الدواء تنتهي عندما يقل تركيز الدواء عن عتبة محددة تدعى عتبة تأثير الدواء.

## نصف العمر البيولوجي:

وهو الزمن الذي يحدد نقصان تركيز الدواء في الدم إلى النصف من معدل تركيزه بعد الحقن.

## إطالة مدة فعالية الدواء:

١- تأخير امتصاص الدواء: تخفيض السطح الإمتصاصي، تخفيض إنحلالية العقار، حقن العقار محلولاً في محلول زيتي، مرافقة العقار المعطى مع مطري، زرع المتضمنات الدوائية تحت الجلد.

٢- زيادة معدل اتحاد العقاقير مع بروتينات المصورة الدموية.

٣- تأخير عمليات استقلاب العقار في الكبد.

٤- تأخير الإطراح الكلوي للعقار.

## التواجد الحيوي للعقار:

قدرة العقار على أن يحتفظ بتركيز محدد في الدم وفي مواقع التأثير ولفترة محددة من الوقت وذلك لإنتاج التأثير الدوائي المرتجى من استعمال هذا العقار.

### التكافؤ الحيوي للأدوية

يستعمل هذا المفهوم في الدراسات الخاصة بحركية الأدوية وذلك لمقارنة دواء ما في مرحلة تجريبية مع دواء آخر معتمد معروف التأثير ومجرب بعد أن درست جميع خصائصه وتأثيراته واستقلابه في الجسم.

ويشمل كلا من المعطيات التالية: التكافؤ الصيدلاني، التكافؤ البيولوجي، التكافؤ التطبيقي.

العوامل التي تؤثر على التكافؤ الحيوي للأدوية: درجة تحلل وتبدد الدواء، درجة انحلالية الدواء، العوامل التي تؤثر على معدل امتصاصه، التداخلات التفاعلية مع الأدوية الأخرى.

## التماللات الدوائية

تتراكم في جسم الحيوان نتيجة إعطائه الأدوية بالإضافة إلى الملوثات الصناعية والبيئية وهذه التماللات تشكل الكثير من النتائج الخطيرة :

- تفاعلات تحسسية قد تتطور لحالات تأقية خطيرة

- طفرات مشوهة من خلال تغير وتحطيم بعض المورثات.

- تأثيرات مشوهة تؤثر على الأجنة فتؤدي إلى إجهاض أو ولادة مواليد مشوهة.

- تعود دوائي فتقل فعالية الدواء المعطى ويمكن أن يحدث مقاومة دوائية (المضادات الحيوية).

- تأثيرات مسرطنة تنجم عن وجود ثماللات الهرمونات أو مركبات الأفلاتوكسين.

بعض الأدوية التي يمكن أن يسبب استعمالها تراكم ثماللات في الجسم الحيواني:

المضادات الحيوية، مركبات السلفا، الأدوية المضادة للجراثيم، الأدوية المضادة للطفيليات، الأدوية القاتلة للحشرات، الهرمونات، أدوية الجهاز العصبي.

## طرائق تحديد الثمالات الدوائية:

استشراب ذي الطبقات الرقيقة، المقياس الضوئي الطيفي، الإستشراب الغازي، التحليل الطيفي السائلي مرتفع الضغط، المقايسة المناعية، التحليل الطيفي الإمتصاصي للذرات.  
**المقاييس الضابطة لمشكلة الثمالات الدوائية:**

تشريع وتطبيق الإشراف البيطري، الالتزام بتعليمات المنظمات الغذائية والدوائية، الحد من استعمال أنواع محددة من العقاقير الطبية، منع استعمال بعض الأدوية، الالتزام بفترة انسحاب كاملة للأدوية فبيل دفع الحيوانات للذبح، رفض ومصادرة المنتجات الحيوانية التي ثبت احتواءها على الثمالات.