

01/06/2020

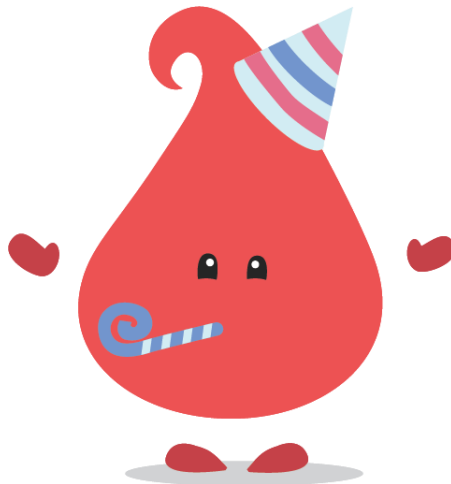
د. سفير حبيب 07

## السلام عليكم ^\_^

نتابع معكم أصدقاءنا في المحاضرة الثانية والأخيرة من قسم التأثيرات الدوائية والتي تعد من أساسيات فهم كيفية عمل الدواء في الجسم وكيفية تأثيره على الجسم علاجياً وسمياً.

## فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
2	علاقات الجرعة الاستجابة
14	ارتباط الدواء بالمستقبلات
15	المقلدات
18	المعاكسات
22	Overview



تحدثنا في المحاضرة السابقة عن طرق تداخل الدواء مع المستقبلات وما ينتج عن هذا التداخل من تأثيرات داخل خلوية. في هذه المحاضرة، سنكمل الحديث عن مجموعة من الخصائص التي تميز الدواء وتمكننا من الإجابة عن الأسئلة الآتية:

- كيف يمكننا المقارنة بين دوائين؟
- إلى ماذا نستخدم عند تقرير الجرعات الدوائية المسموح بها؟
- كما سنتطرق إلى شرح منحنيات (الجرعة - الاستجابة) التي يتم الاستعانة بها أثناء دراسة دواء ما قبل طرحه في السوق.

## علاقات الجرعة - الاستجابة Dose-Response Relationships

❖ تعتمد الاستجابة الدوائية (سعة تأثير الدواء) على تركيز الدواء في مقر المستقبل (أي معقدات دواء - مستقبل)، الذي يُحدد بـ:

1. الجرعة الدوائية المعطاة.
2. عوامل متعلقة بالدواء وحرائه، مثل نسبة الامتصاص والتوزع والاستقلاب والإطراح<sup>1</sup>.

وستنحدث عن نمطين من علاقات الجرعة - الاستجابة (المتدرجة والكمية)، وسنبداً بالمتدرجة..

## علاقات الجرعة - الاستجابة المتدرجة Graded Dose-Response Relations

- عندما يزداد تركيز الدواء، فإن عمق التأثير الدوائي<sup>2</sup> يزداد أيضاً.
- تُعتبر العلاقة بين الجرعة والاستجابة مستمرة ومتدرجة ويمكن وصفها رياضياً للعديد من الأجهزة بتطبيق **قانون فعل الكتلة<sup>3</sup> Law Of Mass Action** بافتراض النموذج الأكثر بساطة لارتباط الدواء والذي هو:



- ولأن الاستجابة تحدث بشكل **تأثير متدرج** Gradual Effect فهي تختلف عن التأثير الكمي (الكوانتي) Quantal الذي يصف استجابة الكل أو اللاشيء All or Nothing كتقلص العضلة القلبية مثلاً (الليف العضلي بشكل أدق)، ففي عضلة القلب إما أن يحدث التقلص أو لا يحدث.

<sup>1</sup> من الأرشيف: بالإضافة إلى التوافر الحيوي وهو الجزء من جرعة الدواء المعطاة والتي تصل إلى الدوران العام بالشكل الكيميائي غير المتبدل.

<sup>2</sup> من الأرشيف: المقصود بالعمق هو النسبة المحققة من التأثير الأعظمي.

<sup>3</sup> من الأرشيف: استنتاج قانون فعل الكتلة: كلما زادت الكتلة (أي تركيز الدواء أو جرعته الدوائية) زاد أثرها أو نتيجتها (أي تأثيرها الدوائي).

- وكما تحدثنا سابقاً أنه كلما ازدادت الجرعة الدوائية يزداد التأثير الدوائي حتى نصل إلى الاستجابة القصوى (التأثير الأعظمي) التي مهما ازدادت الجرعة بعدها لا تزداد الاستجابة، بل بالعكس قد تسبب هذه الزيادة في الجرعة تأثيرات غير مرغوبة والتي قد تتطور لتأثيرات سمية.

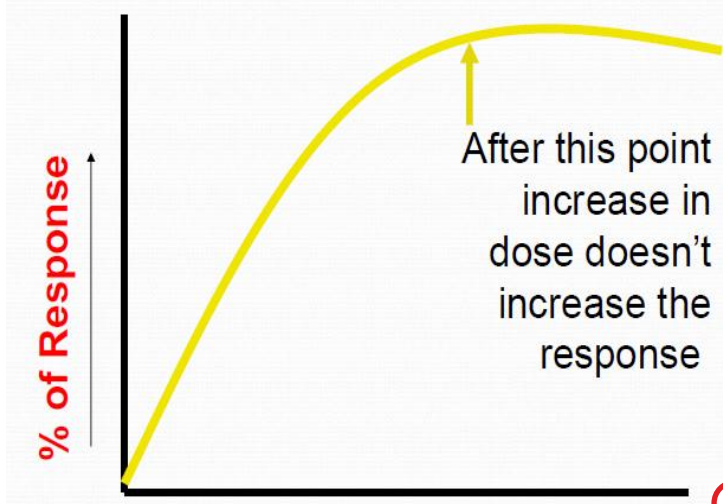
• يوجد خاصتان رئيسيتان للدواء يمكن

تحديدتهما بمنحنيات الجرعة - الاستجابة

وهما:

1. القدرة (القوة) Potency.

2. الفعالية Efficacy.



Dose of Drug

مخطط بياني لتوضيح العلاقة المتدرجة بين الجرعة والتأثير الدوائي لاحظ ثبات المنحني بعد نقطة معينة التي تمثل التأثير الأعظمي

صفات الدواء

الفعالية  
Efficacy

هي التأثير الأعظمي  
للدواء  $E_{max}$

القدرة  
Potency

هي جرعة الدواء  
المطلوبة لإحداث 50%  
من التأثير الأعظمي  
 $E_{max}$

والآن سنشرح كل منهما على حدى...

## القدرة (القوة) Potency

- يقيس هذا المفهوم كمية الدواء (الجرعة Dose) الضرورية لإنتاج تأثير بعمق معين، كأن نحسب الجرعة الدوائية المطلوبة لإحداث 30% أو 50% من التأثير الأعظمي للدواء.
- لعدد من الأسباب، نستخدم التركيز الدوائي المؤثر Effective Concentration بنسبة 50% من التأثير الأعظمي ويرمز لها ب ( $EC_{50}$ ) من أجل تحديد القدرة Potency.
- إن العامل المسهم الرئيس في تحديد ( $EC_{50}$ ) هو الألفة<sup>4</sup> Affinity الدوائية نحو المستقبل، حيث كلما كانت الألفة أكبر كلما كان التركيز المطلوب أقل والقوة أكبر.
- تُقاس قوة الدواء بالجرعة الفعالة (ED) أو التركيز الفعال (EC).

<sup>4</sup> القدرة على الارتباط مع المستقبل.

## ومن هنا يجب علينا تمييز هذين المفهومين:

### 1. الجرعة الفعّالة (Effective Dose):

- الجرعة الفعّالة 50% ( $ED_{50}$ ) Effective Dose 50% هي الجرعة الدوائية الفعّالة التي تُحدث 50% من التأثير الأعظمي ( $E_{max}$ ) (الاستجابة القصوى).
- تفيدنا  $ED_{50}$  في تحديد الجرعة الأنسب لعامة السكان، فمثلاً: المدى الأفضل لجرعة من الدواء X يتراوح بين 10 إلى 40 ملغ، فلا يجب تجاوز هذه النسبة حتى لا نصل إلى السميّة ولا أن تكون أقل منها بحيث لا يكون هناك أي فعالية للدواء.

كلما كانت  $ED_{50}$  أقل يكون الدواء أكثر قوة لأننا بحاجة لجرعة صغيرة لإحداث الفعل الدوائي.

### يجب التنويه إلى أنه:

- إذا كان دواء ما أكثر قوة More Potent من دواء ثانٍ فهذا لا يعني بالضرورة أنه أفضل من الناحية السريرية وأكثر فعالية، فمن الضروري أن نعلم أن التأثير الأعظمي  $E_{max}$  أهم من الجرعة في تحديد أفضلية الدواء.
- القدرة الضعيفة للدواء Low Potency لا تُعتبر نقطة سلبية إلا إذا كانت الجرعة اللازم إعطاؤها للمريض ليمارس الدواء مفعوله كبيرة بحيث يصعب استعمالها.

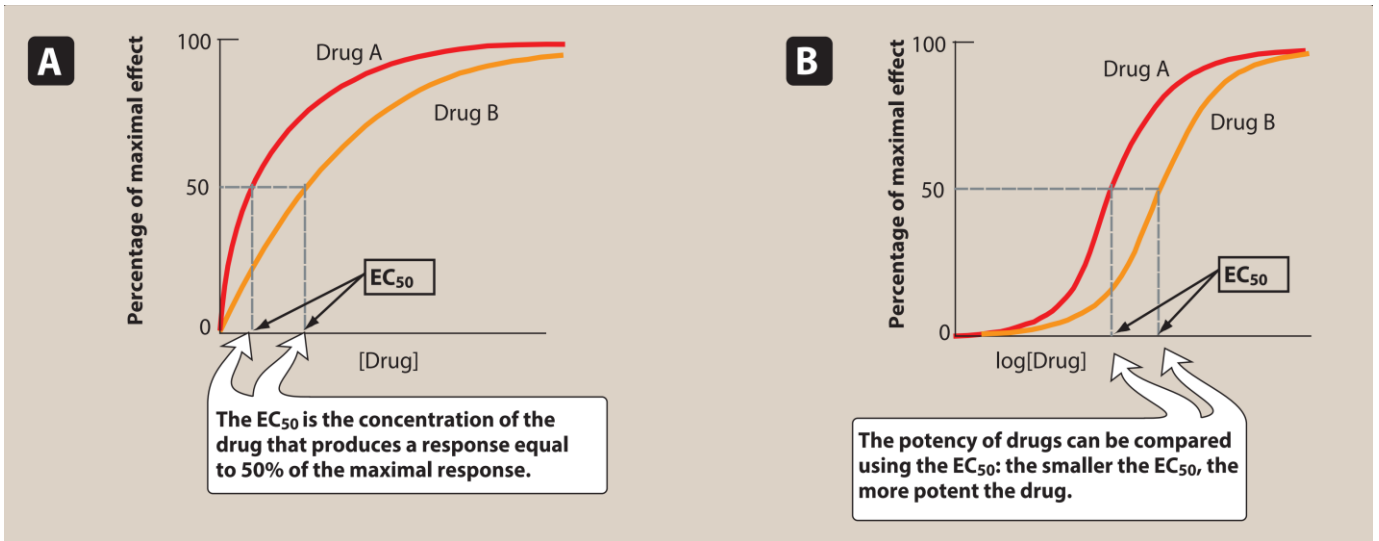
### 2. التركيز الفعّال (Effective Concentration):

- التركيز الفعال 50% ( $EC_{50}$ ) Effective Concentration 50% هو التركيز المنتج لـ 50% من التأثير الأعظمي ( $E_{max}$ ) (الاستجابة القصوى).
- يمكن مقارنة قوة الدواء مع آخر اعتماداً على الـ  $EC_{50}$ ، فكلما كانت الـ  $EC_{50}$  أصغر كانت قدرة (قوة) الدواء أكبر.

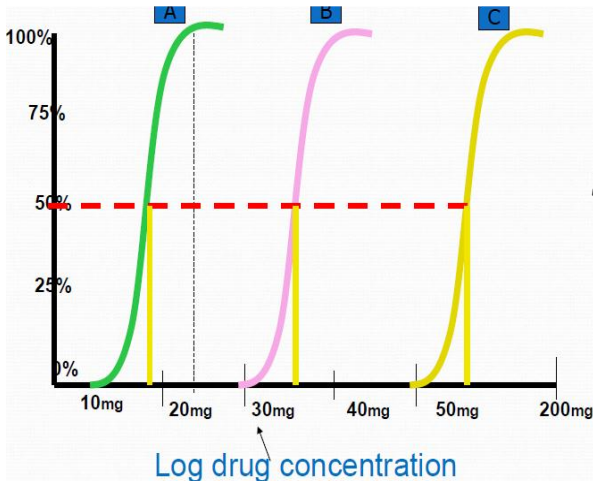
$EC_{50}$	$ED_{50}$
التركيز المنتج لـ 50% من التأثير الأعظمي $E_{max}$	الجرعة الدوائية الفعّالة التي تُحدث 50% من التأثير الأعظمي $E_{max}$
مقارنة قوة الدواء مع آخر	تحديد الجرعة الأنسب لعامة السكان

## ملاحظة من السلايدات:

- يستخدم غالباً مخطط نصف لوغاريتمي بسبب مجال الجرعات (أو التراكيز) التي ربما تترتب على عدة مقادير (أي أن مجال الجرعات قد يأخذ ساعات كبيرة)، وبذلك تكون النقاط قريبة من بعضها بحيث نستطيع متابعة الخط البياني بدلاً من أن يكون كبيراً يصعب متابعته.
- برسم لوغاريتم التركيز، فإن مجال الجرعات التامة يمكن رسمه في المخطط حيث تصبح المنحنيات سينية Sigmoid الشكل، ومن السهولة أيضاً إبطارها لتقدير  $EC_{50}$ .



- A: شكل خطي، B: شكل نصف لوغاريتمي (سيني الشكل).
- كما نتذكر أن الـ  $EC_{50}$  هو: تركيز الدواء الذي يُنتج 50% من التأثير الأعظمي.
- محور الـ y في الصورتين A و B يمثل النسبة المئوية للتأثير الأعظمي للدواء، أما محور الـ x: في الصورة A يمثل تركيز الدواء، في الصورة B يمثل لوغاريتم تركيز الدواء.
- نلاحظ في الصورة B أنه كلما انزاحت الـ  $EC_{50}$  نحو اليسار كلما كان الدواء **أكثر قوة** (كمية الجرعة المطلوبة لإحداث 50% من التأثير الأعظمي أقل)، وعند انزياح الـ  $EC_{50}$  نحو اليمين تكون كمية الجرعة المطلوبة أكبر.



## مثال لمقارنة القدرة:

- نلاحظ أن الاستجابة القصوى التي تصل لها الأدوية الثلاث هي نفسها، إذاً يمكننا هنا مقارنة القوة (الجرعة المطلوبة لإحداث 50% من التأثير الأعظمي)، حيث:

$$EC_{50} (A) = 15 \text{ mg} \leftarrow$$

$$EC_{50} (B) = 35 \text{ mg} \leftarrow$$

$$EC_{50} (C) = 60 \text{ mg} \leftarrow$$

- وبالتالي نستطيع الاستنتاج أن:
  - ◀ الدواء A هو الأكثر قوة (لأن الجرعة المطلوبة أقل للحصول على نفس التأثير).
  - ◀ الدواء C هو الأضعف.
- أي بإعطاء 35 ملغ من الدواء B نحصل على نفس التأثير عند إعطاء 15 ملغ من A.

من المهم معرفة أننا لا نستطيع مقارنة قوة دواء مع آخر إلا إذا كان لهما نفس الفعالية (التأثير الأعظمي).

## الفعالية Efficacy

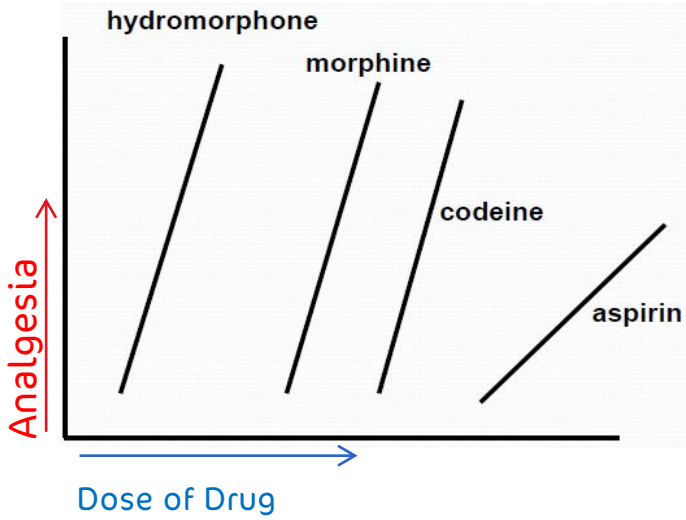
- إن الخاصية الثانية للدواء التي يمكن تحديدها من مخططات الجرعة - استجابة هي الفعالية الدوائية.
- **الفعالية Efficacy:** هي التأثير الأعظمي للدواء.
- ↳ مثلاً عند إعطاء دواء خافض للشحوم نبحث عن الدواء المسبب لأعلى نسبة انخفاض LDL والتي هي  $E_{max}$  أو الفعالية العظمى للدواء.
- تعتمد الفعالية الدوائية على:
  1. عدد معقدات دواء-مستقبل المتشكلة.
  2. ناتج تفعيل المستقبل المقترن.
  3. حدوث الاستجابات الخلوية (التأثير الدوائي الناتج).
- كلما كان المنحني أعلى ووصل إلى الفعالية العظمى، كانت **فعالية الدواء أكبر**.

إن الاستجابة العظمى  $E_{max}$  أو الفعالية Efficacy أكثر أهمية سريريًا من القدرة Potency، وذلك لأن الدواء الأكثر فعالية يُعتبر أكثر منفعة علاجية من الدواء الأكثر قدرة.

## القدرة والفعالية Potency & Efficacy

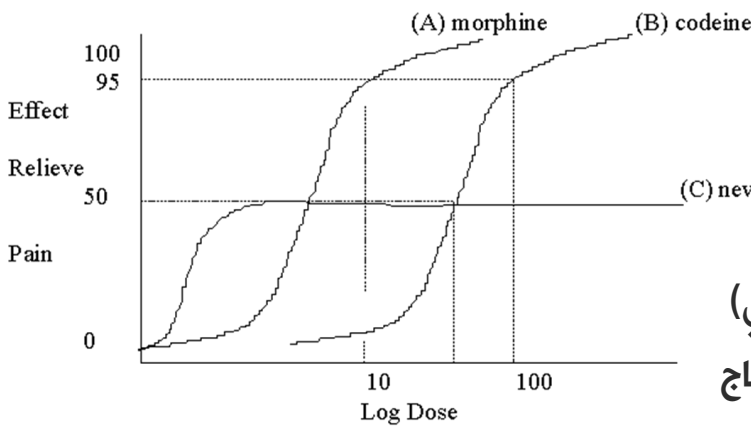
### القدرة النسبية Relative Potency:

- كما نلاحظ في المخطط (في الصفحة التالية) وجود الأسبرين (مضاد التهاب غير ستيرويدي) وثلاثة مشتقات مورفينية، وبالمقارنة نلاحظ أن **التأثير الأعظمي** للأسبرين هو الأقل من بينهم.

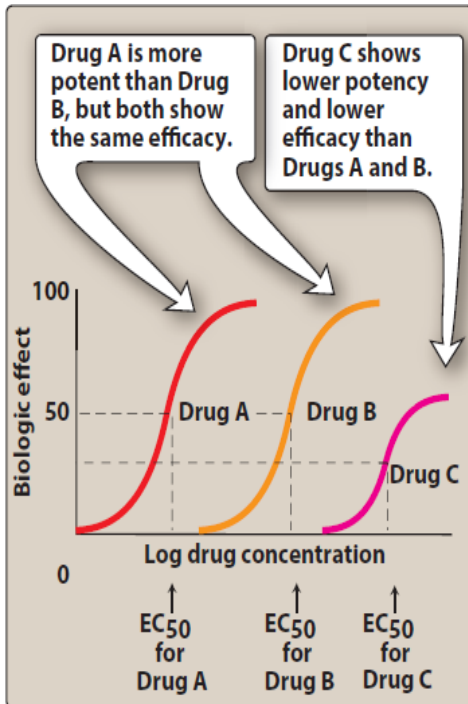


- أما الأدوية الثلاث الباقية متشابهة من حيث التأثير الأعظمي Emax، إذاً المسكن الأقل فعالية هو الأسبرين.
- أما من حيث **القوة** فلا نستطيع مقارنة الأسبرين مع المشتقات المورفينية لأنه يختلف عنهم بالفعالية، فنلاحظ أن المسكن الأقوى هو Hydromorphone (بالمقارنة مع المشتقات المورفينية فقط).

### أمثلة لتوضيح الفرق بين القدرة والفعالية:



- لدينا دواء جديد (أول منحنى من اليسار C) نريد مقارنته مع المسكنين Codeine و Morphine من حيث القدرة والفعالية.
- إذا اعتمدنا على **القدرة** كمعيار للمقارنة (الجرعة التي تحدث 50% من التأثير الأعظمي) فإن الدواء الجديد **أكثر قدرة (قوة)**، أي نحتاج إلى جرعة أقل من المسكنين الآخرين<sup>5</sup>.



- أما إذا اعتمدنا على **الفعالية** كمعيار، فإن فعالية الدواء الجديد أقل من المسكنين (تأثيره المسكن للألم أضعف بكثير).

مثال آخر عن القوة والفعالية، ففي حال المقارنة بين الدواءين A و B (لهما نفس الفعالية) فإن الدواء A أكثر قوة، أما الدواء C فإنه أقل قوة وأقل فعالية من الدواءين A و B

<sup>5</sup> مع العلم أننا لا نستطيع المقارنة لأنه لا يمتلك نفس فعالية المسكنين الآخرين، ولكن هذا المثال والمقارنة فقط للتوضيح.

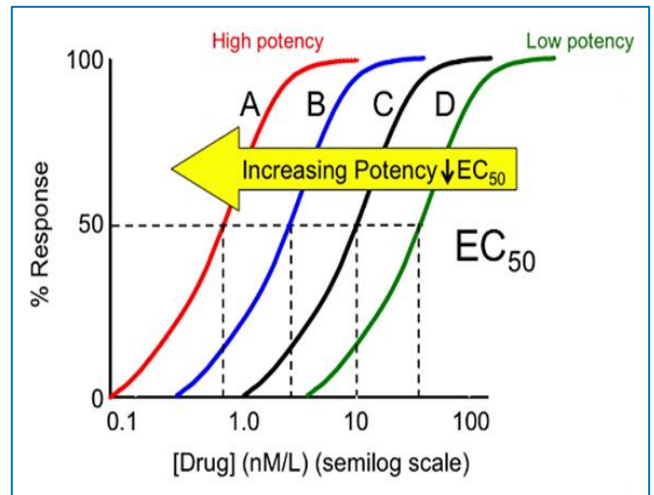
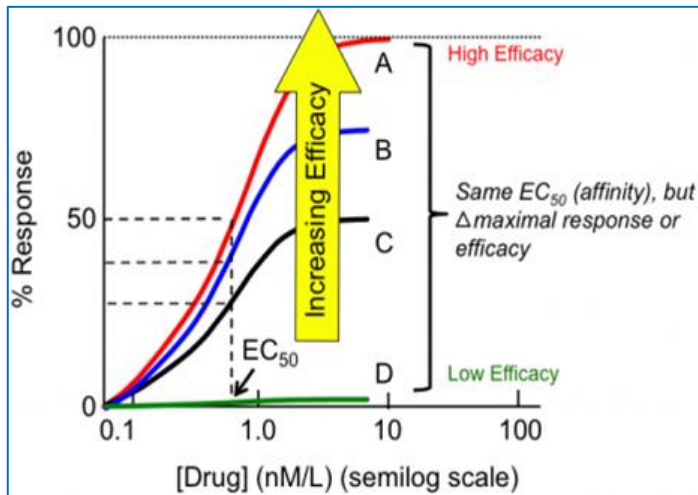
ملاحظة لقراءة المنحنيات:

- ارتفاع منحنى الدواء يمثل الفعالية Efficacy وأعلى ارتفاع يصله المنحني هو التأثير الاعظمي  $E_{max}$ .
- أما انزياح المنحنى يمينا أو يساراً فيمثل القدرة Potency وكلما كان المنحني منزاحاً لليسار كان الدواء أكثر قدرة More Potent.

إذاً عند المقارنة بين دوائين نعلم على الفعالية، إذا كانت الفعالية متساوية بين الدوائين فإننا نلجأ إلى القدرة، أما إذا كانت الفعالية مختلفة فلا داعي لإكمال المقارنة لأن الفعالية أهم.

جدول من السلايدات للمقارنة بين القوة والفعالية:

الفعالية Efficacy	القدرة Potency
هي التأثير الأعظمي للدواء $E_{max}$	هي كمية الدواء المطلوبة لإحداث 50% من التأثير الأعظمي $EC_{50}$
ارتفاع منحنى الجرعة-الاستجابة DRC يعكس فعالية الدواء	التوضعات النسبية لمنحني الجرعة-الاستجابة DRC تعكس قوة الدواء
كلما كان المنحني DRC أكثر ارتفاعاً كان الدواء أكثر فعالية.	كلما اتجه المنحني DRC نحو اليسار كان الدواء أكثر قوة.



مقارنة بين القوة والفعالية



والآن بعد أن شرحنا علاقة الجرعة-الاستجابة المتدرجة نتقل للنوع الثاني وهي الكمية..

## علاقات الجرعة - الاستجابة الكمية Quantal Dose-Response Relationships

### تعريف علاقات الجرعة - الاستجابة الكمية:

- تدرس تأثير مقدار الجرعة على نسبة السكان Population التي تستجيب للجرعة.
- ذكرنا سابقاً أن العلاقة بين الجرعة والاستجابة هي علاقة تدرجية لا كمية، إلا أننا نستطيع الاستعانة بهذا المفهوم (الكم) عند إجراء دراسة على مجموعة من المرضى.
- تُعرف هذه الاستجابات بالكمية، لأن التأثير بالنسبة لأي شخص قد يحدث أو لا يحدث<sup>6</sup>.
- وبالتالي يمكن أن نُحوّل الاستجابات المتدرجة لاستجابات كمية إذا حددنا مسبقاً مستويات الاستجابة المتدرجة وصممناها كنقطة لحدوث الاستجابة أو عدم حدوثها.

يعد منحنى الجرعة - الاستجابة الكمية مفيداً لتحديد الجرعات التي يستجيب عليها معظم السكان (أي الجرعة الأكثر فعالية عند حوالي 90% من المرضى).

- **مثال:** يمكن تحديد علاقة الجرعة - الاستجابة الكمية مثلاً عند السكان (الجمهرة) لـ Atenolol (دواء خافض لضغط الدم)، حيث تعرف الاستجابة الايجابية بانخفاض ضغط الدم بمقدار 5 ميلي متر زئبقي على الأقل.

### مثال توضيحي عن علاقة الجرعة - الاستجابة الكمية:

- بناءً على المثال السابق، أقمنا دراسة لتحديد علاقة الجرعة - الاستجابة الكمية عند مجموعة من السكان (الجمهرة) لدواء الـ Atenolol (خافض لضغط الدم).
- لدينا مجموعة مكونة من 100 مريض مثلاً ومجموعة أخرى مكونة من 100 مريض أيضاً، نعطي للمجموعتين جرعات مختلفة من الدواء ونراقب التأثيرات، ونعرّف الاستجابة هنا على أنها هبوط الضغط الدموي أكثر من 5 ميلي متر زئبقي.
- أول مجموعة استجاب 70 مريض مثلاً للجرعة، بينما المجموعة الثانية استجاب 90 مريض مثلاً، إذاً نسبة الاستجابة للعلاج لدى المجموعة الأولى هي 70% ولدى المجموعة الثانية هي 90%، وهذا الأمر يفيد في تحديد الجرعات المناسبة لأكبر عدد من الأشخاص.

<sup>6</sup> أي أن ما يهمنا هنا هو حدوث الاستجابة عند المريض أو عدمها بغض النظر عن مقدار هذه الاستجابة التي ندرسها في العلاقة المتدرجة.

- حيث هناك مريض يستجيب لـ 5 ميلي غرام مثلاً وآخر قد يستجيب لـ 20 ميلي غرام، لكننا دائماً ما نكون بين هذين الحدين حيث نقول الجرعة بين 5-20 ملغ (تحت الـ 5 ملغ لا يتم توقع وجود استجابة، إذا لم يستجيب المريض عند 20 ملغ فإنه لن يستجيب لجرعة أعلى ونصل إلى تأثيرات سمية).
- عرفنا الاستجابة بأنها إيجابية (موجودة) عند انخفاض ضغط الدم بمقدار 5 ملم زئبقي أو أكثر، أما إذا كان أقل من 5 ملم زئبقي فلا يوجد استجابة (يمكن تغيير نقطة الاستجابة وبالتالي يتغير عدد السكان المستجيبين على أساسها).
- ويفيدنا هذا النوع من الدراسات في تحديد ما يسمى بالمنسب العلاجي للدواء...

## المنسب العلاجي Therapeutic Index (هامش الأمان)

- **المنسب العلاجي لدواء ما:** نسبة الجرعة التي تنتج **السمية** إلى الجرعة التي تنتج **الاستجابة الفعالة المرغوبة سريرياً** (العلاجية) في مجموعة من الأفراد.
- يُحدّد المنسب العلاجي بـ:  

$$TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$
- تُستخدم عادة الجرعات التي تنتج تأثيراً علاجياً وتأثيراً سميّاً عند 50% من السكان (Effective Dose 50 و Toxic Dose 50)، كما يمكن قياسها على جميع المستويات.

قانون المنسب العلاجي:  $TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$  <sup>7</sup>

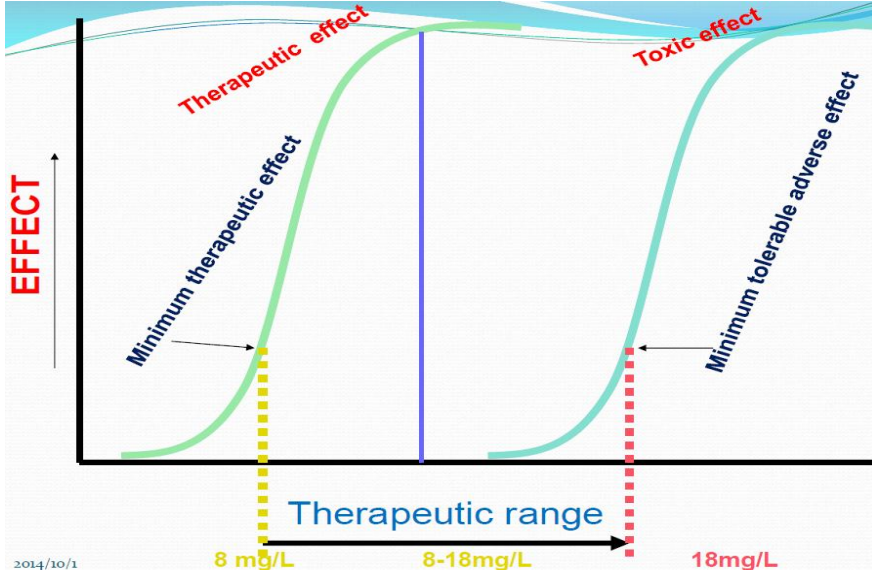
- كما نعلم أن:  
 ✓  $TD_{50}$ : الجرعة الدوائية التي تنتج تأثيراً سميّاً عند نصف السكان.  
 ✓  $ED_{50}$ : الجرعة الدوائية التي تنتج استجابة علاجية أو مرغوبة عند نصف السكان.
- كلما كان المنسب العلاجي (هامش الأمان) أكبر، كانت إمكانية ظهور التأثيرات السمية **أقل** في الجرعات الاعتيادية، وبذلك يقيس سلامة (مأمونية) الدواء، حيث تشير القيم الكبيرة إلى وجود هامش واسع بين الجرعات الفعالة والجرعات السامة.
- **مثال:** يتميز الـ Warfarin (مضاد تخثر فموي) بمنسب علاجي ضيق، بينما يتميز البنسلين Penicillin (مضاد حيوي) بمنسب علاجي كبير وبالتالي استخدام آمن أكثر.

<sup>7</sup> يمكن حفظ القانون من كلمة TITE.



- هناك بعض الأدوية التي تعتبر خطيرة بسبب ضيق (صغر) منسبها العلاجي<sup>8</sup>:  
Lithium<sup>9</sup>, Digoxin, Theophylline, Warfarin

### مثال لتوضيح الفكرة:



لاحظ بأن الفرق بين منحنى التأثير العلاجي ومنحنى التأثير السمي يمثل المنسب العلاجي

- ◀ كما نلاحظ في المخطط أنه كلما ازدادت الجرعة الدوائية تزداد الاستجابة حتى الوصول إلى التأثير الأعظمي.
- ◀ في المخطط الأيسر: بدأ التأثير العلاجي الأدنى Mini Therapeutic Effect عند 8 mg/L، واستمر بالازدياد حتى نصل إلى التأثير العلاجي الأعظمي Therapeutic Effect.
- ◀ في المخطط الأيمن: عند متابعة

- زيادة الجرعة الدوائية تبدأ التأثيرات غير المرغوبة Mini. Tolerable Adverse Effect (الجانبية) بالظهور عند 18 mg/L، ومع زيادة الجرعة أكثر تبدأ التأثيرات السمية بالظهور.
- ◀ من هنا نستطيع القول أن التركيز المرغوب بالبلازما (الذي يُعرف بالمدي العلاجي Therapeutic Range) هو: [8-18] mg/L، حيث أننا نتجه إلى السمية إذا كانت الجرعة أكبر من هذا المجال ولا نحصل على استجابة إذا كانت الجرعة أقل منه.
- ◀ وبالتالي كلما كان المدى العلاجي أكبر كلما كان استخدام الدواء آمن أكثر، مع العلم أن هناك فروقات فردية تابعة للتداخلات الدوائية، فهناك إمكانية تأثير دواء ما على فعالية دواء آخر أو تركيزه البلازمي عند تناولهما سوياً من قبل نفس الشخص فالجرعة السمية عند الشخص الأول قد تكون جرعة علاجية عند الشخص الثاني.

<sup>8</sup> إنذار من الأرشيف، لتسهيل حفظ الأدوية Lethal **Warning!** These **D**rugs are **L**ethal

<sup>9</sup> يتواجد الثيوفيللين طبيعياً في الشاي ويستخدم كموسع قضيبي، الديجوكسين مثبت لمضخة Na/K، الليثيوم يستخدم لعلاج الاضطرابات النفسية.

والآن سنقارن بين دوائين أحدهما يملك منسب علاجي ضيق (الوارفارين) والآخر يملك منسب علاجي كبير (البنسلين):

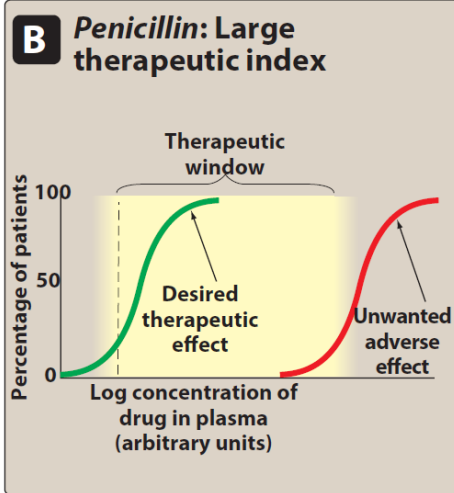
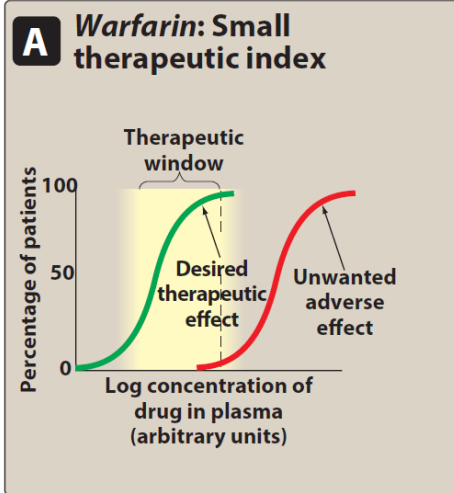
## 1. الوارفارين *Warfarin*:

تكون **الاستجابة المرغوبة** هنا بزيادة زمن البروثرومبين PT إلى الضعفين .

عند زيادة جرعة الـ Warfarin يستجيب جزء أكبر من المرضى حتى نصل إلى الجرعة التي يستجيب معها كل المرضى تقريباً (تأثير مميغ)، لكن الجرعات الأعلى من الـ Warfarin قد تسبب استجابات سمية (نزف).

يُلاحظ أنه عندما يكون المنسب العلاجي للدواء **منخفضاً** فمن المحتمل أن يمتلك مجالاً من التراكيز تتراكم فيه الاستجابات الفعالة والسمية، حيث ينزف بعض المرضى بينما مرضى آخرون يحققون زمن البروثرومبين PT المرغوب. أي أنه من المحتمل أن تختلف استجابة المرضى نحو الدواء ذي المنسب العلاجي الضيق، بسبب تقارب التراكيز الفعالة والسمية للدواء.

**يتبدل** التأثير العلاجي للأدوية ذات المنسب العلاجي المنخفض على نحو مهم **بتبدل توافرها الحيوي** (أي تغير في الحرائك الدوائية سوف يزيد أو ينقص التركيز البلازمي وينتقل التأثير إلى سمي).



## 2. البنسلين *Penicillin*:

- يعتبر البنسلين نموذجاً للدواء ذي **المنسب العلاجي الكبير**.
- من الشائع إعطاء جرعات مفرطة (عشرة أضعاف الجرعات المطلوبة الدنيا) لتحقيق الاستجابة المرغوبة بدون خطر حدوث التأثيرات السمية.
- لا يتبدل** التأثير العلاجي للأدوية ذات المنسب العلاجي الكبير على نحو مهم بتبدل توافرها الحيوي.

ملاحظة خارجية: عند قولنا أن دواءً ما يمتلك  $TI=3$  (أي منسبه العلاجي) هذا يعني أن الجرعة السمية تساوي ثلاثة أضعاف الجرعة العلاجية وبالتالي لا يجوز أن يساوي الواحد أو أقل.

### حالة سريرية من الأرشيف:

- في حال قدوم مريض يعاني من خثار وريدي، نقوم بالبداية بإعطاء جرعة كاملة من الهيبارين عن طريق الوريد مع مراقبة زمن البروثرومبين ما بين 1.0 و 0.5.
- يستمر إعطاء الهيبارين بشكل عام مدة سبعة لعشرة أيام، نقوم بعدها بإدخال الوارفارين في الأيام الخمسة الأخيرة من إعطاء الهيبارين بجرعة صغيرة (لأن هامش أمان الوارفارين صغير)، ثم نقوم بزيادة الجرعة بالتدريج مع مراقبة زمن البروثرومبين حتى نصل للهدف وهو جعل  $INR^{10}$  بين 2 و 3.
- عندها نقول أننا وصلنا للجرعة المناسبة، فنقوم بإيقاف الهيبارين ونتابع مع الوارفارين في الآلية السابقة مع مراقبة كل 48 ساعة والاستمرار بالتعديل على الجرعات للمحافظة على المدى السابق لـ  $INR$ .

### مخطط يُلخص ما سبق:

## البنسلين

- منسبه العلاجي كبير.
- يحتاج جرعات كبيرة ليصل إلى التأثيرات السمية أو غير المرغوبة.
- لا يتبدل تأثيره العلاجي على نحو مهم بتبدل توافره الحيوي.

## الوارفارين

- منسبه العلاجي صغير.
- الفارق بين الجرعة العلاجية والسمية ضئيل فمن الممكن لجرعة علاجية عند شخص ما أن تكون سمية عند شخص آخر.
- يتبدل تأثيره العلاجي على نحو هام بتبدل توافره الحيوي.

$INR^{10}$ : International Normalized Ratio (النسبة الدولية المقيّمة).

ارتباط الدواء بالمستقبلات<sup>11</sup> Drug-Receptor binding

❖ يمكن التعبير عن العلاقة بين تركيز الدواء وارتباطه بالمستقبلات بالمعادلة التالية التي

$$\frac{[DR]}{[R_t]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

تعطينا أيضاً فكرة عن الاستجابة الخلوية التي يمكن الحصول عليها: حيث أن:

- [D]: تركيز الدواء الحر.
- [DR]: تركيز الدواء المرتبط بالمستقبل.
- [R<sub>t</sub>]: التركيز الكلي للمستقبلات المرتبطة وغير المرتبطة (عدد المستقبلات الإجمالي).
- K<sub>d</sub>: ثابت انفكك الدواء عن المستقبل.

## ملاحظة هامة:

- إن قيمة K<sub>d</sub> تستخدم لتحديد ألفة Affinity دواء ما لمستقبله، حيث أن الألفة توصف قوة التفاعل والارتباط بين اللجين ومستقبله.
- كلما كانت قيمة K<sub>d</sub> أعلى كان التفاعل والارتباط أضعف وبالتالي الألفة أقل.
- وفي الحالة المعاكسة عندما يكون لدواء ما قيمة K<sub>d</sub> منخفضة، يكون الارتباط بين اللجين والمستقبل قوي والألفة عالية.

## علاقة الارتباط مع التأثير الدوائي

## Relationship of Drug Binding to Pharmacological Effect

- يسبب ارتباط الدواء مع مستقبله بدء حوادث تؤدي في النهاية لاستجابة حيوية يمكن قياسها.
- إن المعادلة الرياضية التي تعبر عن العلاقة بين تركيز الدواء وارتباطه بالمستقبل يمكن أن تطبق على الجرعة (تركيز الدواء) والاستجابة (التأثير)، لتعطي الافتراضات التالية:
  - A. إن مقدار الاستجابة يتناسب مع كمية المستقبلات المرتبطة أو المشغولة.
  - B. يحدث التأثير الأعظمي عندما ترتبط جميع المستقبلات.
- في هذه الحالة تصبح المعادلة:
 
$$\frac{[E]}{[E_{max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

حيث: [E] هو تأثير الدواء بالتركيز [D]، و [E<sub>max</sub>] التأثير الأعظمي للدواء.

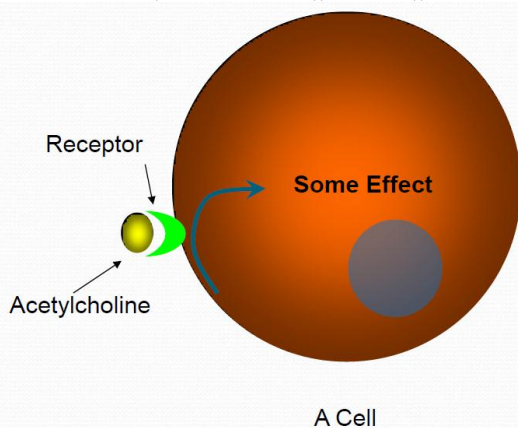
<sup>11</sup> من السلايدات ولم يتطرق لها الدكتور.

بمتابعة علاقات الجرعة-استجابة سنتحدث عن المقلدات والمعاكسات...

## المقلدات (المشابهات) Agonists

### تعريف المقلد:

- إذا ارتبط الدواء (كونه عامل خارجي المنشأ) مع المستقبل وأنتج استجابة حيوية فارماكولوجية مماثلة لاستجابة الأجين داخلي المنشأ، فإنه يعرف بالمقلد.
- وتكون تأثيرات هذه المقلدات مشابهة لتأثيرات اللجين داخلي المنشأ من حيث نوعية التأثير وليس بالضرورة من حيث الكم (درجة التأثير)، حيث من الممكن أن تعطي تأثير أكبر أو أقل أو مساوي للأجين الداخلي.
- مثال(1): يؤدي المقلد الودي لزيادة في عدد ضربات القلب كما يفعل الأدرينالين، ولكن ليس بالضرورة أن تكون نفس الزيادة في عدد ضربات القلب المسببة من قبل الأدرينالين.
- مثال (2): ✓ يعتبر الفينيل إفرين Phenylephrine مقلداً للنورأدرينالين على مستوى مستقبلات  $\alpha_1$  الأدرينرجية<sup>12</sup>، لأنه ينتج تأثيرات مُشابهة تماماً لفعل اللجين داخلي المنشأ Norepinephrine.
- ✓ حيث أن ارتباط الـ Phenylephrine مع مستقبلات  $\alpha_1$  الأدرينرجية في أغشية العضلات الملساء الوعائية يحرك شوارد الكالسيوم  $Ca^{+2}$  إلى داخل الخلية مؤدياً بذلك إلى تقبض الخلايا العضلية، وبالتالي نقص قطر الشريينات، ومن ثم ستزداد المقاومة تجاه جريان الدم عبر الأوعية، فيرتفع ضغط الدم الشرياني في النهاية للمحافظة على الجريان الدموي.
- ✓ لذلك يُستخدم الـ Phenylephrine في حالات الصدمة التي يحدث فيها هبوط للضغط.
- يوضح هذا الوصف المختصر أن المقلد يمتلك العديد من التأثيرات التي يمكن قياسها، بما فيها تأثيراته على الجزيئات داخل الخلية، الخلايا، الأنسجة والعضوية.
- تُعزى جميع التأثيرات السابقة إلى التداخل بين الجزيئة الدوائية وجزيئة المستقبل.



صورة توضح بأنه عند إعطاء أستيل كولين من منشأ خارجي فإنه يرتبط مع مستقبلاته سواء كانت موسكارينية أو نيكوتينية ويعطي تأثيرات مشابهة لتأثيرات الأستيل كولين داخلي المنشأ

<sup>12</sup> كما يؤثر على مستقبلات  $\alpha_2$  بصورة ضعيفة جداً ولا يؤثر على  $\beta$ .

## أنواع المقلدات

1. المقلد (المشابه) (تام)  $Full Agonist^{13}$ :

- يُسبب استجابة قصوى، (يحدث نفس التأثير الأعظمي  $E_{max}$  المُحدثة باللجين الداخلي المنشأ).
- لديه ألفة قوية للمستقبل **Strong Affinity** و**فعالية قصوى Maximal Efficacy**.
- وكمثال عليه الـ Phenylephrine المطروح سابقاً.

2. المقلد (المشابه) (الجزئي)  $Partial Agonist$ :

- يرتبط بالمستقبل بطريقة مشابهة للمقلد الحقيقي، كما

أنها تمتلك فعالية أكبر من الصفر ولكنها أقل من

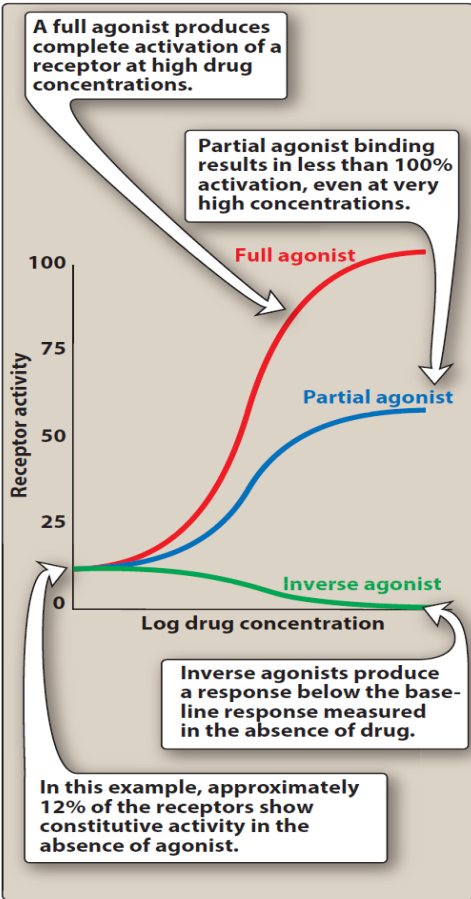
فعالية المقلد الكامل Full Agonist.

- لا تنتج المقلدات الجزئية (ولو شغلت جميع المستقبلات) تأثيراً أعظماً  $E_{max}$  كما يحدث بالمقلد الكامل، لكن قد يمتلك المقلد الجزئي ألفة Affinity أكبر أو أقل أو معادلة للمقلد الكامل (وهذا يتعلق بالجرعة كما ذكرنا سابقاً).
- تتصف هذه الأدوية بأنها - تحت شروط ملائمة - قد تعمل معاكسة للمقلد الكامل تنافسياً فيما لو أعطيا معاً (كحل علاجي في حال السمية بالمقلد الكامل).

### متى تعمل المقلدات الجزئية كمعاكسات جزئية؟

- للمقلد الجزئي  $E_{max}$  أقل من الـ  $E_{max}$  للمقلد الكامل.
- فعندما يتواجد كلاً من المقلد الحقيقي والمقلد الجزئي، فإن المقلد الجزئي سيشغل جزء من المستقبلات التي يشغلها المقلد الحقيقي عادةً.
- وبالتالي يكون التأثير النهائي الناتج أعلى من التأثير الأعظمي للمقلد الجزئي ولكنه أقل من التأثير الأعظمي للمقلد الحقيقي.

13 من الأرشيف: عندما نقول مصطلح مقلد فإننا نعني مقلد تام (مثل إشارة الـ + في الرياضيات).



نلاحظ على المخطط  
تغير التأثير الأعظمي  
باختلاف نوع المقلد



- فنلاحظ في هذه الحالة أن المقلد الجزئي عمل كعكس جزئي، لأنه أنقص من التأثير الأعظمي للمقلد الحقيقي فيما لو كان متواجداً لوحده.

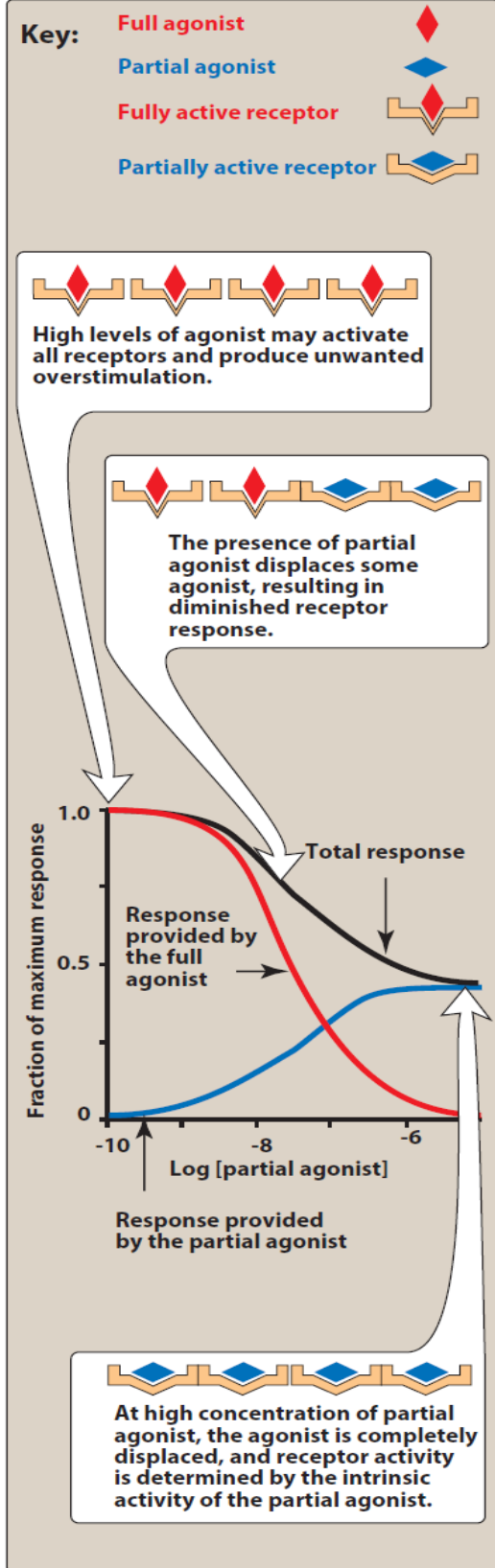
## ماذا يحدث للتأثير الأعظمي $E_{max}$ للمقلد الحقيقي بوجود تراكيز متزايدة من المقلد الجزئي؟

- عندما يزداد عدد المستقبلات المشغولة بالمقلد الجزئي، فإن التأثير الأعظمي  $E_{max}$  للمقلد يتناقص حتى يصل للتأثير الأعظمي للمقلد الجزئي.

إن فعل المقلدات الجزئية كمقلدات ومعاكسات قد يُستعمل علاجياً.

- ◀ **مثال:** يعتبر الـ Aripiperazole (العامل المضاد للذهان اللانموذجي) مقلداً جزئياً انتقائياً لمستقبلات الدوبامين:
  - تميل سبل الـ Dopamine المفرطة الفعالية للتثبط بالمقلد الجزئي (مثبط)، بينما قد تتنبه السبل الأقل فعالية (أي التي لا تكون مفرطة كسابقتها) (مقلد).
  - قد يشرح هذا قدرة الـ Aripiperazole على تحسين عدد من أعراض الفصام Schizophrenia مع خطر صغير في التسبب بتأثيرات ضارة خارج هرمية.

- في الحالة الأولى تم شغل جميع المستقبلات بالمقلد الحقيقي (وهذا قد يؤدي لنتائج غير مرغوبة).
- في الحالة الثانية تم إعطاء مقلد حقيقي بوجود الجزئي، وبالتالي يشغل المقلد الجزئي جزء من المستقبلات فيمنع المقلد الحقيقي من شغل كل المستقبلات والوصول إلى التأثير الأعظمي.
- في الحالة الثالثة نشاهد تراكيز مرتفعة من المقلد الجزئي ليشغل جميع المستقبلات ويحصل الأثر على هذا الأساس.



3. المقلد المعاكس <sup>14</sup> *Inverse Agonist*:

◀ هو أي دواء يرتبط بالمستقبل بطريقة مشابهة للمقلد ولكنه يقوم بإنتاج تأثيرات معاكسة لتأثير المقلد الحقيقي (إعطائه يسبب انخفاض في فعاليات الجسم أكثر من لو لم يعطى له).

## المعاكسات Antagonists

- ❖ المعاكسات: هي أدوية تنقص أو تعاكس تأثيرات دواء آخر أو لجين داخلي المنشأ.
- ❖ تؤثر العديد من المعاكسات على الجزيئات الكبيرة للمستقبل (مقره الفعال) بشكل مشابه للمقلد.
- ❖ قد تحدث المعاكسة بعدة طرق مثل: التعاكس الدوائي والكيميائي والوظيفي.

## من الأرشيف: يجب التمييز بين المعاكسات والمقلد المعاكس:

- ارتباط المقلد المعاكس بالمستقبل يؤدي لإنتاج تأثيرات معاكسة للمقلد، أما ارتباط المعاكسات (التنافسية) مع المستقبل يكون بطريقة سلبية بحيث يمنع ظهور تأثير المقلد دون إنتاج أي فعل بحد ذاته.

## التعاكس الدوائي Pharmacologic Antagonism

- يحدث التعاكس الدوائي عندما يرتبط المقلد والمعاكس بالمستقبل نفسه<sup>15</sup>، ونميز له نوعين:

7. (التعاكس التنافسي *Competitive Antagonists*):

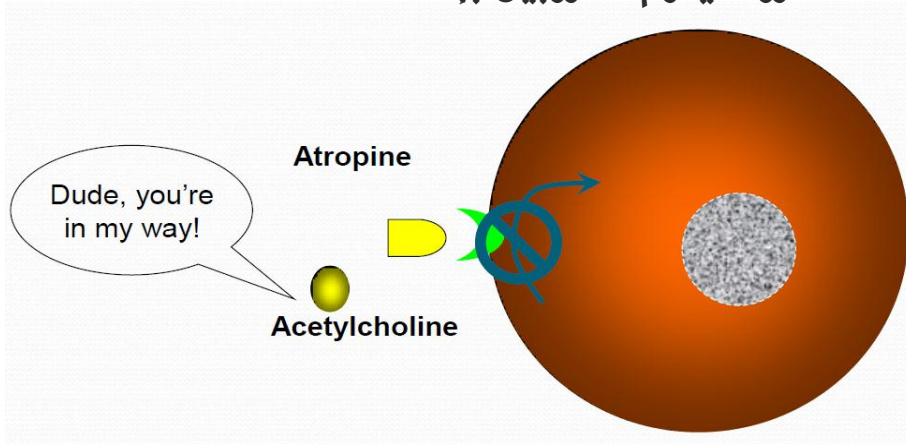
- ◀ إذا كان المعاكس والمقلد يرتبطان بنفس المقر على المستقبل نفسه فيقال عن المعاكس أنه تنافسي *Competitive*.
- ◀ أي أن المعاكس يشغل المستقبل بطريقة سلبية حيث يقوم بمنع المقلد من الارتباط مع المستقبل، وبالتالي منع ظهور تأثيراته الحيوية.
- ◀ لا تمتلك المعاكسات التنافسية فعالية داخلية ولذلك لا تنتج تأثيراً بذاتها.

<sup>14</sup> لم يشرحه الدكتور لكونه معقد.

<sup>15</sup> المقصود بالمقلد (عندما نتحدث عن المعاكسات) أي عامل يفعل المستقبل سواء كان داخلي أو خارجي المنشأ.

## أمثلة:

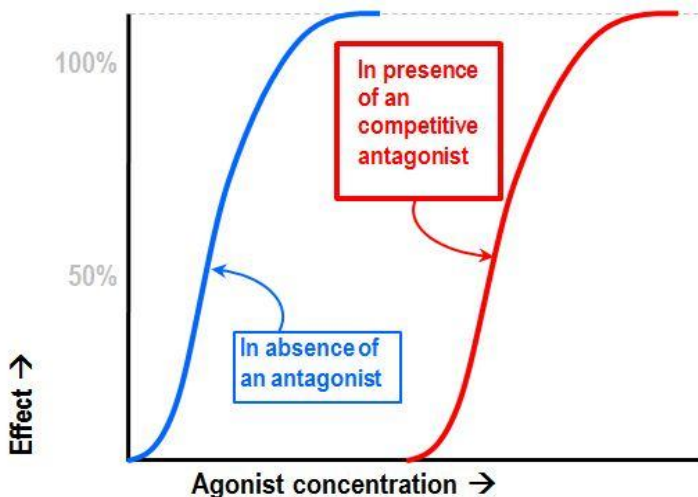
1. ينافس **البرازوسين Prazocin** (دواء خافض لضغط الدم) اللجين الداخلي Norepinephrine على مستقبلات  $\alpha_1$  الأدرينرجية، منقصاً بذلك مقوية العضلات الملساء الوعائية، الأمر الذي يؤدي إلى هبوط ضغط الدم.
2. لا يمتلك **الأتروبين** تأثيراً بحد ذاته، ولكنه يشغل مكان الأستيل كولين على المستقبلات الموسكارينية (وليس النيكوتينية) مانعاً بذلك الأستيل كولين من القيام بعمله نظراً لعدم قدرته على الارتباط بمستقبله، فتظهر التأثيرات المعاكسة لتأثيرات الأستيل كولين (فبدلاً من حدوث تقبض الحدقة بتأثير الأستيل كولين فإن الأتروبين يلغي هذا التأثير بشكل سلبي مؤدياً لتوسيع الحدقة، أو بدلاً من زيادة المفرزات يقوم الأتروبين بإنقاصها).



تظهر الصورة منع  
الأتروبين للأستيل  
كولين من الارتباط  
بمستقبله

## ملاحظات من الأرشيف:

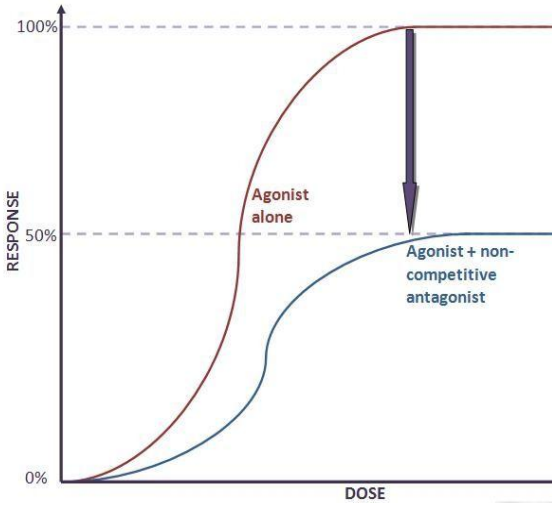
- إن المعاكس التنافسي يكون أكثر ألفة للمستقبل من المقلد، ويمكن عكس تأثير هذا المعاكس بإعطاء جرعة عالية من المقلد وبالتالي زيادة قدرة المقلد في التغلب على المعاكس (انزياح منحنى الجرعة-الاستجابة نحو اليمين)<sup>16</sup>.
- إن معظم الأدوية هي أدوية تنافسية.



لاحظ المنحني بغيات المعاكس  
(عالييسار) وبوجود المعاكس  
التنافسي (عالييمين)

16 فكرة هامة.

## 2. التعاكس اللاتنافسي <sup>17</sup> :Non-Competitive Antagonists



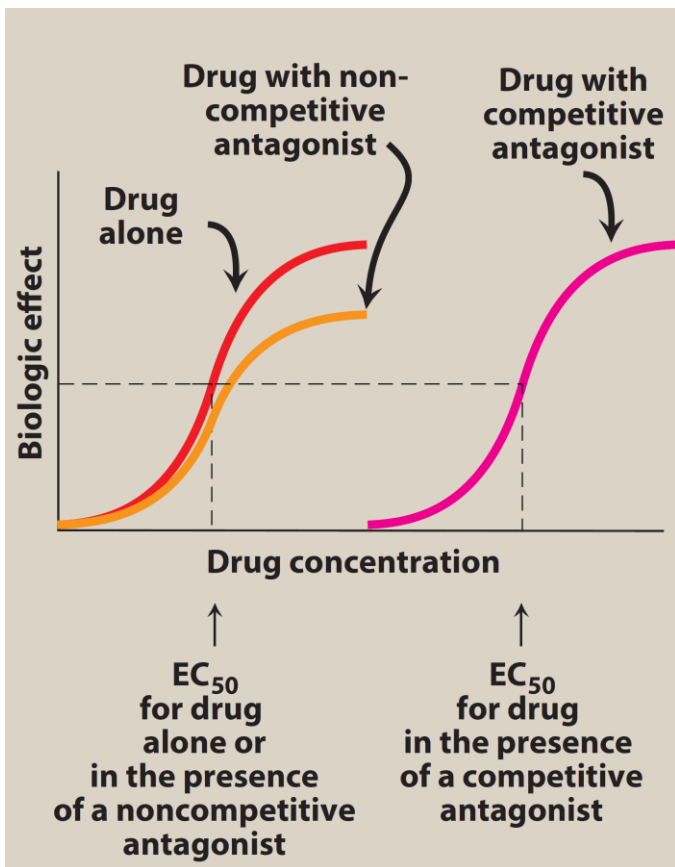
◀ يكون التداخل غير تنافسي إذا ارتبط المعاكس مع مقر آخر غير مكان ارتباط المقلد على المستقبل نفسه.

◀ يكون العمل الرئيسي لهذا المعاكس **تخفيض فعالية Efficacy** المقلد عن طريق تعطيل مستقبلاته، فنلاحظ انخفاض المنحني نحو الأسفل (كما في المخطط جانباً).

نلاحظ انخفاض الفعالية (انزياح المنحني للأسفل) عند وجود المعاكس غير التنافسي والمقلد

### الخلاصة:

- يرتبط **المعاكس التنافسي** في موقع ارتباط المقلد على المستقبل، بحيث إذا زدنا تركيز المقلد (إزاحة المنحني نحو اليمين) نستطيع التغلب على المعاكس، فآلية عمله تقوم على **إنقاص قوة المقلد**.
- أما **المعاكس اللاتنافسي** فيرتبط بموقع آخر على المستقبل غير موقع ارتباط المقلد مؤدياً إلى تعطيل المستقبل، ولا نستطيع مهما زدنا تركيز المقلد أن نتغلب على تأثير هذا المعاكس لأن المستقبل قد تعطل وظيفياً<sup>18</sup>، فآلية عمله تقوم على **خفض فعالية المقلد** (انزياح المنحني نحو الأسفل).



<sup>17</sup> من السلايدات والأرشيف، لم يتطرق لها الدكتور.

<sup>18</sup> لهذا السبب يتم الاهتمام بتطوير أدوية من نوع معاكس لا تنافسي، لأن الجسم لا يستطيع التغلب على تأثيرها.

## التعاكس الكيميائي Chemical Antagonism

- قد يعمل الدواء أيضاً كعكاس كيميائي بارتباطه مع دواء آخر وجعله عاطلاً Inactive.

### أمثلة:

1. يرتبط البروتامين Protamine شاردياً (على نحو متأين) مع الهيبارين Heparin فيصبح الهيبارين عاطلاً (أي يعاكس البروتامين تأثير الهيبارين المضاد للتخثر).
2. تعاكس مضادات الحموضة (أسس ضعيفة) الإفراز الحمضي المعدي وتعده.

## التعاكس الوظيفي (الفيزيولوجي)

### Functional (Physiologic) Antagonism

- قد يعمل المعاكس على مستقبل منفصل على نحو تام عن المستقبل الذي يعمل عليه المقلد، محدثاً تأثيرات وظيفية معاكسة للمقلد.

### مثال:

- ◀ المثال الكلاسيكي لهذا التعاكس هو معاكسة الـ Epinephrine للهيستامين المحرض لتقبض القصبات، حيث:
1. يرتبط الهيستامين مع المستقبلات H1 في العضلات الملساء القصية مسبباً تقلصاً وتضييقاً في الشجرة القصية (تقبض قصبي).
  2. يعتبر الـ Epinephrine مقلداً للمستقبلات الأدرينية  $\beta_2$  في العضلات الملساء القصية حيث يسبب ارتخاءً فعالاً في العضلات القصية (توسع قصبي).
- إذاً التأثيران متعاكسان تماماً، فالأول مقبض والآخر موسع، كما أنهما يعملان على مستقبلين منفصلين تماماً.

## ملاحظة ذكرها الدكتور كجواب لأسئلة أحد الطلاب:

- المضاھئ Analogue يملك نفس البنية الكيميائية للدواء ولكن قد يكون مقلد Agonoist وقد يكون معاكس Antagonist.

نقدم لكم في النهاية مجموعة من الفيديوهات التي تساعد على الدراسة:



فيديو من كابلان يوضح  
علاقات الجرعة - الاستجابة  
الكمية



فيديو من كابلان يوضح  
علاقات الجرعة - الاستجابة  
المتدرجة والمقلدات  
والمعاكسات



فيديو من كابلان يوضح  
المفاهيم الرئيسية عن  
التأثيرات الدوائية

فيديو من قناة Speed Pharmacology يلخص أهم  
أفكار بحث التأثيرات الدوائية



## Overview ^\_^

- الجرعة الدوائية التي يظهر عندها 50% من التأثير الأعظمي ( $ED_{50}$ ).
- تستخدم لتحديد الجرعة المناسبة لعامة السكان.

الجرعة  
الفعالة

- التركيز الدوائي الذي يظهر عنده 50% من التأثير الأعظمي ( $EC_{50}$ ).
- تستخدم لتحديد قوة دواء ما ومقارنتها مع دواء آخر.

التركيز  
الفعال

## جدول مقارنة بين الوة والفعالية:

الفعالية (Efficacy)	القدرة (القوة) (Potency)
هي التأثير الأعظمي للدواء $E_{max}$	هي كمية الدواء المطلوبة لإحداث 50% من التأثير الأعظمي $EC_{50}$
ارتفاع منحنى الجرعة-الاستجابة DRC يعكس فعالية الدواء	التوضعات النسبية لمنحنى الجرعة-الاستجابة DRC تعكس قوة الدواء
كلما كان المنحنى DRC أكثر ارتفاعاً كان الدواء أكثر فعالية	كلما اتجه المنحنى DRC نحو اليسار كان الدواء أكثر قوة
تستخدم الفعالية في تحديد أفضلية المقارنة بين دوائين من نفس التأثير الفارماكولوجي، فإذا تساوت فعاليتهما نلجأ لمقارنة قوتيهما مع العلم أنه لا نستطيع مقارنة قوة أي دواء مع آخر إلا إذا كان لهما نفس الفعالية	

• توضح العلاقة المتدرجة والمستمرة بين الجرعة الدوائية والاستجابة الناتجة عنها حتى الوصول للتأثير الأعظمي معتمدة قانون فعل الكتلة.  
• تستخدم لبيان القوة (القدرة) والفعالية الدوائية.

علاقات الجرعة-  
الاستجابة المتدرجة

• تعتمد على قانون الكل أو اللاشيء.  
• تستخدم لتحديد الجرعات التي يستجيب عندها معظم السكان.

علاقات الجرعة-  
الاستجابة الكمية

• منسبه العلاجي كبير.  
• يحتاج جرعات كبيرة ليصل إلى التأثيرات السمية أو غير المرغوبة.  
• لا يتبدل تأثيره العلاجي على نحو مهم بتبدل توافره الحيوي.

البنسلين

• منسبه العلاجي صغير.  
• الفارق بين الجرعة العلاجية والسمية ضئيل فمن الممكن لجرعة علاجية عند شخص ما أن تكون سمية عند آخر.  
• يتبدل تأثيره العلاجي على نحو هام بتبدل توافره الحيوي.

الوارفارين

مثال	ملاحظات	نوعه	
Phenylephrine (رافع للضغط)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• يمتلك نفس فعالية اللجين الداخلي (يسبب استجابة عظمية).</li> <li>• يمتلك ألفة عالية.</li> </ul>	كامل	المقلدات
Aripiprazole (مضاد للذهان اللانموذجي)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• يمتلك فعالية أكبر من الصفر ولكنها أقل من فعالية المقلد الكامل.</li> <li>• قد تعمل كمعكس تنافسي للمقلد الكامل.</li> <li>• يمتلك ألفة أكبر أو أصغر أو مشابهة للمقلد الكامل.</li> </ul>	جزئي	
-	يسبب تأثيرات معاكسة لتأثيرات المقلد الحقيقي	معاكس	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• الأتروبين (للمستقبلات الموسكارينية).</li> <li>• Prazosin (خافض للضغط).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• يرتبط سلبياً بنفس المقر الفعال للمستقبل.</li> <li>• يشغل المكان فقط ولا يسبب التأثير بذاته.</li> <li>• يسبب انزياح منحني الجرعة-الاستجابة للمقلد نحو اليمين (خفض القدرة) وذلك من أجل تغلبه على معاكسه التنافسي.</li> </ul>	تنافسي	المعاكسات
-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• يرتبط بمقر آخر للمستقبل.</li> <li>• يقوم بتعطيل المستقبل.</li> <li>• يسبب انزياح المنحني للمقلد نحو الأسفل (خفض الفعالية).</li> </ul>	لا تنافسي	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• البروتامين (مضاد للهيبارين).</li> <li>• مضادات الحموضة.</li> </ul>	تعطيل الدواء الآخر كيميائياً	كيميائي	
معاكسة الأدرينالين (موسع قسبي) للهيستامين (مقبض قسبي) على مستوى القصبات	يرتبط بمستقبل آخر غير الذي يرتبط به المقلد، حيث أن الدوائين سيعملان بألية متعاكسة	وظيفي	