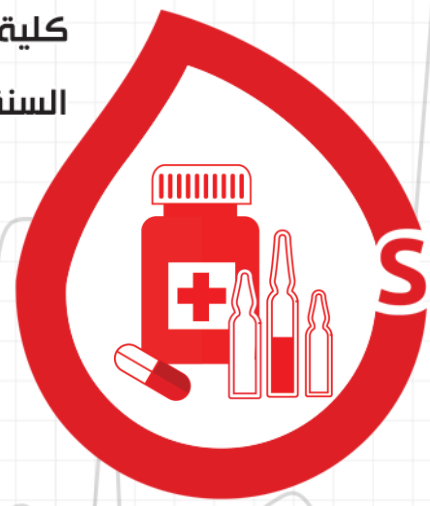


# مبادئ عامة حول علم الأدوية



## السلام عليكم ^\_^

لما تعيّن علينا الخوض في دراسة الداء بأعراضه وتشخيصه وأدق تفاصيله، صار لازماً علينا معرفة دواءٍ شافٍ منه..

وها نحن نخطو معاً أولى خطواتنا في معرفة علم الأدوية، ذلك العلم الواسع الذي تفرع إلى علومٍ عديدة ودرس مجالاتٍ مختلفة ولم يترك سبيلاً مع العلوم الطبية إلا وسلكه.. راجين من المولى أن نحقق الفائدة المرجوة والدقة العلمية المطلوبة..

نقدم لكم أولى محاضرات مادة علم الأدوية والتي سنتناول فيها مقدمة تتضمن مبادئ عامة في علم الأدوية..

### فهرس المحتويات

الصفحة	الفقرة
2	مقدمة
3	علم الأدوية وفروعه
6	تعريف لأهم خصائص علم الأدوية
8	منشأ الأدوية وتسميتها وتصنيفها
12	مراحل تطوير دواء جديد
16	علم الأدوية اليقظ
18	Overview

**تنويه:** إنّ هذه المحاضرة غير مطلوبة للنظري وإنما للعملي فقط، ولكم حرية دراستها مع مقرر النظري.

## مقدمة

❖ **الدواء Drug:** هو كل مادة Substance (ذات بنية محددة) أو وسيلة تعطى للمريض بقصد:

1. **التخفيف** من مرضه.
  2. **شفائه** كاملاً.
  3. **وقايته** من الوقوع بالمرض Prevention (كاللقاحات) أو اختلاطاته Complications.
- ❖ يدخل الدواء (وهو عنصر غريب) إلى العضوية الحية ليحدث فيها:
- ↳ التأثيرات العلاجية Therapeutic Effects المفيدة والمتوقعة.
  - ↳ التأثيرات غير المرغوبة (جانبية) Undesirable Effects غير المفيدة أو المزعجة، مثل:
    - حدوث تسرع قلب (تأثير جانبي) عند إعطاء موسع وعائي لمريض ضغط.
    - حدوث هبوط سكر عند إعطاء خافض سكر لمريض سكري.
- ❖ عند وصف الدواء للمريض يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار كل من **التأثيرات المفيدة والأخطار** التي يمكن أن يحدثها الدواء في العضوية، وليس فقط التأثيرات المفيدة، بحيث تكون كفة التأثيرات المرغوبة راجحة على كفة التأثيرات غير المرغوبة.
- ← **نتيجة:** المبدأ الأساسي في العلاج هو تحديد النسبة بين الفائدة Benefit والخطر Risk أثناء وصف الدواء.

## ملاحظة:



- الهدف من إعطاء الدواء: إما **علاج سببي** يهدف لشفاء المرض، أو **علاج عرضي** دون الوصول للشفاء التام.
- **مثال:** مريض لديه التهاب بلعوم جرثومي، عندما نقوم بإعطائه صادات حيوية كالأموكسيسيلين (وهنا نعالج السبب فهو علاج سببي) يعتبر علاج شافي، أما بإعطائه ايبوبروفين فهذا يعتبر مسكن ألم لتخفيف الأعراض وليس لشفائه (وهنا العلاج عرضي لتسكين الألم).
- كما أننا نلاحظ أن أدوية مرضى السكري (خافضات سكر الدم الفموية أو الأنسولين) لا تكون لشفاء المرض شفاء تام وإنما من أجل ضبط المرض كالمحافظة على تركيز السكر في الدم ضمن الحدود المقبولة لتجنب اختلاطاته أو تأخيرها (كتصلب الشرايين، إصابة الكلية.. إلخ).

بعد المقدمة المختصرة سننتقل للتحدث عن علم الأدوية وأهم فروعها...

## علم الأدوية وفروعه Pharmacology & Its Branches

- ❖ إن علم الأدوية هو علم واسع جداً يقسم إلى فروع عديدة وله عدة مجالات، ومن أهم مجالاته:
  - **الحركية الدوائية Pharmacokinetics (الفارماكوكينيتك):** حيث ندرس في هذا الجانب مصير الدواء في الجسم من لحظة إعطائه حتى لحظة خروجه (من حيث الامتصاص، التوزع، الاستقلاب والإخراج)، أي ندرس **تأثير العضوية على الدواء.**
  - **علم التأثيرات الدوائية Pharmacodynamics (الفارماكوديناميك):** الذي يدرس آلية **تأثير الدواء في العضوية**، مثلاً لدينا أربع زمر رئيسية لخفض الضغط الشرياني؛ وهي حاصرات بيتا، مثبطات الأنجيوتنسين، حاصرات الكلس والمدرات؛ وتختلف بآليات عملها:
    - فالمدرات تزيد إخراج الماء والصوديوم فتتقصر حجم الدم وفي النهاية تنقص نتاج القلب وتخفف الضغط الشرياني.
    - حاصرات بيتا تعمل على مستوى القلب حيث تحصر مستقبلات بيتا 1 وتؤدي إلى نقص عدد ضربات القلب والقدرة الانقباضية لعضلة القلب؛ مما يؤدي إلى انخفاض الضغط.
    - في حين تمتلك حاصرات الكلس عدة زمر، بعضها لها تأثيرات قلبية تنقص نتاج القلب وبعضها لها تأثير وعائي موسع، وزمر أخرى لها تأثيرات قلبية ووعائية.
- ❖ يدرس علم الأدوية أيضاً علاقة الأدوية المختلفة مع بعضها البعض، شروط استعمالها وحسن انتقائها بحيث تشمل الفعالية الكافية Efficacy والأمان اللازم Safety.
- ❖ يشمل علم الأدوية الفروع التالية:



### 7. علم الأدوية الاقتصادي Pharmacoeconomics:

- الذي يهتم بالمظاهر الاقتصادية لوصف الأدوية ومصاريف المرض والاستشفاء والمعالجة.

2. علم الأدوية الجزيئي *Molecular*:

- يدرس التداخلات Interactions بين الدواء أو أي عنصر أجنبي عن العضوية الحية من جهة وجزيئة مستقبلية خلوية Receptor من جهة أخرى؛ أي يدرس هذا الفرع الآليات الفيزيولوجية الدقيقة لتأثير الدواء داخل الخلية، **أمثلة:**
- 1. حاصرات ألفا 1 تستعمل كخافض للضغط حيث تمنع النورأدرينالين من الارتباط بمستقبلاته في الأوعية الدموية مما يؤدي إلى منع حدوث التقبض العضلي وبالتالي انخفاض المقاومة الوعائية المحيطية والنتيجة هبوط الضغط الشرياني.
- 2. يستعمل السال بوتامول<sup>1</sup> Salbutamol كموسع قصبي حيث يرتبط مع مستقبلات بيتا 2 وينبها مما يؤدي إلى ارتخاء الألياف الملساء القصبية وبالتالي حدوث توسع قصبي.

## تذكرة خارجية بمستقبلات ألفا وبيتا:

- **مستقبلات ألفا 1:** توجد هذه المستقبلات بشكل رئيسي في الأوعية الدموية، ويؤدي تفعيلها إلى تقلص الألياف العضلية الملساء للأوعية الدموية وتقبض الأوعية وبالتالي ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية وارتفاع الضغط؛ لذا تستعمل حاصرات ألفا 1 في خفض الضغط.
- **مستقبلات ألفا 2:** توجد بشكل رئيسي على النهايات العصبية قبل المشبكية وبشكل أقل في بعض الألياف العضلية الملساء الوعائية وفي خلايا بيتا في البنكرياس.
- **مستقبلات بيتا 1:** هي المستقبلات الأدرنجية المسيطرة في القلب، ويؤدي تنبيهها إلى زيادة قوة وتقلص العضلة القلبية؛ لذا تستعمل حاصرات بيتا 1 في إبطاء العضلة القلبية وبالتالي نقص نتاج القلب وانخفاض الضغط (مثل دواء البروبرانولول).
- **مستقبلات بيتا 2:** توجد في عدة أماكن مختلفة مثل الأوعية الدموية والقصبات والكبد والعديد من الأماكن الأخرى، ويؤدي تنبيهها على مستوى القصبات الرئوية إلى ارتخاء العضلات الملس القصبية وحدوث توسع قصبي؛ لذا تستعمل ناهضات بيتا 2 كموسعات قصبية هامة.

3. علم الأدوية التجريبي *Experimental*:

- يدرس التأثيرات الفارماكودينمائية والحرائك الفارماكولوجية للأدوية **عند الحيوان.**

<sup>1</sup> أحد ناهضات مستقبلات بيتا 2.

4. علم الأدوية السريري *Clinical*:

- يدرس الخصائص الفارماكودينمائية Pharmacodynamics والحرائك الفارماكولوجية Pharmacokinetics للدواء عند الإنسان.
- ويدرس أيضاً طرائق تطبيق الأدوية وشروطها.
- يهتم بالتأثيرات غير المرغوبة والضارة للدواء وتواتر ظهورها والحد منها.
- يحدد الحالات السريرية (الاستطببات) Indications لاستعمال الدواء وموانع الاستعمال (مضادات الاستطب) Contraindications.

5. علم الأدوية اليقظ<sup>2</sup> *Pharmacovigilance* (المراقبة السريرية للدواء):

- يهتم برصد التأثيرات غير المرغوبة Undesirable Effects للدواء بعد بدء تسويق الدواء على نطاق واسع.

6. علم الأدوية الوبائي *Pharmacoepidemiology*:

- يدرس كيفية استعمال الدواء وأشكال وصفه ونتائج المعالجة المفيدة أو الضارة في مجموعة من السكان.

7. علم الأدوية الوراثي *Pharmacogenetics*:

- يدرس تأثير نموذج مورثي Genetic في الاستقلاب Metabolism وتأثير الدواء في العضوية وبالتالي استخلاص نماذج مختلفة من الأفراد مرتبطة وراثياً.



<sup>2</sup> سيرد شرح مفصل له في آخر المحاضرة.

بعد أن تحدثنا عن فروع علم الأدوية ننتقل الآن لتعريف أهم خصائصه المختلفة...

## تعريف لأهم خصائص علم الادوية

### الحرائك الفارماكولوجية Pharmacokinetics:

• هي تتبع الدواء في العضوية الحية، منذ دخوله حتى خروجه منها، أي متابعة:

#### امتصاص الدواء Absorption:

وهو انتقال الدواء من مكان الإعطاء حتى وصوله للدوران الدموي العام.

#### انتشاره وارتباطه Distribution and Binding:

وفيها يغادر الدواء الدم لينتشر في مختلف النسيج والأعضاء بما فيها أماكن التأثير.

#### استقلابه Metabolism:

وتشمل جميع التحولات الحيوية التي يخضع لها الدواء في الكبد أو في الأنسجة الأخرى.

#### إطراحه Elimination:

للتخلص من الدواء سواء بشكله الأولي أو على شكل مستقلبات، لذلك هناك عديد من الناس تدمج مرحلتي الاستقلاب والإطراح في مرحلة واحدة تدعوها التصفية Clearance على اعتبار أن الهدف من المرحلتين هو التخلص النهائي من الدواء (في البول، البراز أو الصفراء...).

• وهذا العلم ضروري للطبيب ليؤسس علاقة بين التأثيرات الدوائية Therapeutic Effects والتراكيز البلاسمية للدواء.

إذاً: تجيب الحرائك الدوائية عن سؤال "كيف تؤثر العضوية على الدواء؟"

### التأثيرات الفارماكودينمائية Pharmacodynamics:

• وهي مجمل آليات تأثير الدواء في العضوية؛ أي التبدلات التي يحدثها الدواء في موضع التأثير.  
• من أهم هذه الآليات هو ارتباط الدواء مع المستقبلات Receptors النوعية وغير النوعية.

إذاً: يجيب علم التأثيرات الدوائية على سؤال "كيف يؤثر الدواء على العضوية؟"





## التأثيرات غير المرغوبة Undesirable Effects:

- تشمل كل تأثير غير التأثير الرئيسي المرجو، وهي عبارة عن الارتكاسات غير المرغوبة أو الضارة (قد تكون مفيدة) والتي تنتج من استعمال الدواء بالمقادير الدوائية المعتادة، وذلك بهدف المعالجة أو الوقاية أو التشخيص أو حتى التعديل في الوظائف الفيزيولوجية للعضوية الحية، وغالباً ما تكون هذه التأثيرات خفيفة، مثلاً: عندما نعطي أتروبين وهو مضاد تشنج للأمعاء يحدث أيضاً جفاف فم وهو تأثير جانبي غير مرغوب.
- يطلق عليها أحياناً التأثيرات الجانبية Side Effects؛ ولكن يمكن للتأثيرات الجانبية أن تكون مفيدة في بعض الحالات الخاصة، مثلاً:
  - ◀ مريض لديه سرطان تتم معالجته بالستيروئيدات القشرية والتي تكون تأثيراتها عادة غير مرغوبة كزيادة الشهية للطعام وحدوث زيادة في الوزن، ولكن معظم مرضى السرطان يعانون في الأصل من نقص وزن، ففي هذه الحالة تعتبر هذه التأثيرات مفيدة ومرغوبة.

## التأثيرات السمية للدواء Toxic Effect:

- هي التأثيرات الضارة للدواء في العضوية والتي تحدث إثر استعماله بمقادير تفوق المقدار الدوائي Overdose، أو نتيجة تراكمه في العضوية وتضم نوعين من التأثيرات:
  - ◀ التأثيرات السمية الحادة Acute Toxic Effects: تنجم عن إعطاء جرعة وحيدة كبيرة من الدواء تفوق المقدار الدوائي الموصى به (غالباً في حالات الانتحار).
  - ◀ التأثيرات السمية المزمنة Chronic Toxic Effects: تحدث إثر إعطاء الدواء بمقادير متكررة (تعادل المقدار الدوائي أو تفوقه بقليل) خلال فترات طويلة نسبياً وتؤدي إلى تراكم الدواء في العضوية الحية.
    - ◀ مثلاً: الجرعة العلاجية للباراسيتامول يجب ألا تتجاوز 3-4 غرام في اليوم، فإذا أعطينا المريض 5 غرام منه تحدث لديه تأثيرات سمية حادّة، إما إذا أعطيناه 4 غرام يومياً لفترة زمنية طويلة يمكن أن يحدث لديه تأثيرات سمية مزمنة.

ونذكر من هذه التأثيرات السمية المزمنة: التأثيرات المشوهة عند الجنين Teratogen والتأثيرات المسرطنة Carcinogen والمطفرة Mutagen.

نتقل الآن للتحدث عن أهم الفروق في منشأ الأدوية وتسميتها وتصنيفها..

## منشأ الأدوية وتسميتها وتصنيفها

### منشأ الأدوية

- ❖ كانت الأدوية في البداية عبارة عن مزيج معقد من منشأ حيواني أو نباتي أو معدني، غير محدد بدقة ويحتوي على عدد كبير من المواد.
- ❖ ثم تم اللجوء إلى تنقية الأدوية بعملية استخلاص مثل:
  1. Digitaline<sup>3</sup> (منشأ نباتي)
  2. NaCl (منشأ معدني).
  3. Insulin<sup>4</sup> و Heparin<sup>4</sup> و ACTH وبعض الصادات (منشأ حيواني).
- ❖ في الوقت الحاضر معظم الأدوية **تصنع كيميائياً** وهي جزيئات ذات بنية كيميائية محددة، يتم الحصول عليها بالطرائق الكيميائية أو الحيوية أو بواسطة الهندسة الوراثية.
- ❖ يمكن لهذه الأدوية أن تكون من منشأ طبيعي أجري عليها بعض التعديل لتصبح أكثر فاعلية وأكثر تحملاً، وتدعى عندها **بالنصف صناعية Semisynthetic**.

### تسمية الأدوية

#### 1. الاسم الكيميائي *Chemical*:

- هذه التسمية معقدة وصعبة التطبيق من قبل الأطباء، لأنها تتبع التركيب الكيميائي للمادة الدوائية وتُعتمد هذه التسمية من قبل الاتحاد العالمي للكيمياء البحتة والتطبيقية IUPAC.

#### 2. الاسم التجاري *Commercial*:

- هو اسم حر، يمكن أن يتبع اسم المعمل المُصنَّع أو اسم المدينة حيث يوجد المعمل أو يتبع التأثير الاصطفائي للمادة الدوائية، وتختلف هذه التسمية من معمل دوائي لآخر.

<sup>3</sup> وهو أحد الغليكوزيدات القلبية التي تستعمل في علاج قصور القلب وبعض حالات عدم الانتظام.

<sup>4</sup> الهيبارين مضاد لتخثر الدم.



3. الاسم العالمي المشترك *International Common Name*:

- وضعت هذه التسمية تجاوزاً للصعوبات التي تعترض الطبيب في التسمية الكيميائية، وتحاشياً لتنوع وتعدد التسميات التجارية.
- يعتبر الاسم العالمي المشترك *International Common Name* لغة مشتركة بين كل العاملين في مجال الصحة.
- اتفق على هذه التسمية عالمياً واعتمدت من قبل منظمة الصحة العالمية.

## 📌 جدول عرضه الدكتور يوضح بعض الأمثلة على الاختلافات في تسمية بعض الأدوية:

الاسم الكيميائي	الاسم التجاري	الاسم العالمي المشترك <sup>5</sup>
Aminobenzyl Penicilline	(Overpen)*	Ampicilline
N-Acetyl Para Amino-Phenol	(Sytamol)*	Paracetamol <sup>6</sup>
Ethyl-1-Methyl-4-Phenyl Piperidine-4-Carboxylate Hydrochloride	(Dolosal)*	Pethidine <sup>7</sup>
Ethyl Phenyl Malonylurea	(Gardenal)*	Phenobarbital
Trimethyl-2-Phenothiazine-10-Yl-Ethylamine	(Phenergan)*	Prometazine

## تصنيف الادوية

❖ تصنف الأدوية حسب درجة سميتها في ثلاث قوائم:

## 7. قائمة /:

- وصفها غالباً غير قابل للتجديد؛ لأن المريض في معظم الحالات لا يحتاج لاستعمال الدواء أكثر من مرة.
- مثال: يعالج مريض التهاب مسالك بولية لمدة 5 أو 6 أيام، حيث لا داعي هنا لتكرار العلاج.

<sup>5</sup> ذكر الدكتور أن ما يهمنا حالياً من هذه الأسماء هو الاسم العالمي المشترك ولكن كطبيب ممارس مستقبلاً من المهم معرفة الأسماء التجارية.

<sup>6</sup> مسكن للألم وخافض للحرارة ينتمي لمجموعة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS.

<sup>7</sup> مشتق مورفيني ومسكن ألم مركزي.

## 2. قائمة //:

- وصفها **قابل للتجديد** وهنا نتحدث عن أمراض مزمنة، مثل ارتفاع الضغط الشرياني والربو والسكري.

## ملاحظة:



- تختلف أدوية القائمة 1 عن القائمة 11 فقط بكيفية تجديد الوصفة مع ضرورة الانتباه إلى فترة الاستعمال (حددت بالنسبة لـ Triazolam<sup>8</sup> بأسبوعين وبعض المنومات بأربعة أسابيع وبثني عشر أسبوعاً لحالات القلق).
- تصرف الأدوية التابعة للقائمة 1 و11 من قبل الصيدلي بعد إبراز وصفة طبية رسمية.

## 3. قائمة (الأدوية المهلوسة) (المكيفة):

- وهي مجموعة الأدوية التي يمكن أن تسبب الإدمان.
- توصف على أوراق خاصة **غير قابلة للتجديد**.
- وفي حال الحاجة لتجديد الوصفة يقوم الطبيب بكتابة وصفة **جديدة** وإعطائها للمريض.
- يجب أن يكتب على الوصفة كمية الدواء كتابةً (منعاً لأي تزوير) ومدة العلاج المحددة حسب الشكل الدوائي، فمثلاً:
  - ✓ سبعة أيام للأشكال الصيدلانية المعدة للحقن.
  - ✓ أربعة عشر يوماً بالنسبة للأشكال الصيدلانية التي تؤخذ من طريق الفم بلعاً.
  - ✓ 28 يوماً بالنسبة لبعض المواد<sup>9</sup> (Buprenorphine).

## ملاحظة:



- بالنسبة لقائمة الأدوية المهلوسة، التي يؤدي استعمالها إلى خطر حدوث الاعتماد (الإدمان)، يتطلب وصفها أوراقاً خاصة تعطى من قبل مراكز تابعة لوزارة الصحة وتصرف من قبل صيدليات محددة ويحتفظ الصيدلي بالورقة الخاصة ويمنع تجديدها ومن ثم يسلمها للجهات المختصة كوزارة الصحة.

<sup>8</sup> دواء ينتمي للبنزوديازيبينات يستعمل كعلاج للأرق ومنوم ومهدئ حيث يعزز تأثير الناقل العصبي GABA.

<sup>9</sup> البيورينورفين هو دواء يستعمل لعلاج إدمان الأفيونات ومشتقاتها كالمهيروين، كما يستعمل في جرعات منخفضة لعلاج الألام الحادة أو المزمنة.

## جدول عرضه الدكتور يوضح أهم الفروق بين قوائم الأدوية الثلاث:

نوع القائمة	قائمة الأدوية المهلسة	القائمة ا	القائمة اا
طبيعة الوصفة	وصفة خاصة	وصفة عادية	وصفة عادية
المقدار	كتابة	رقماً	رقماً
طريقة الاستعمال	إلزامية	إلزامية	إلزامية
فترة الاستعمال	7 أيام لمحاليل الحقن 14 يوم للبلع 28 يوم لبعض المواد	$\geq 12$ شهراً	$\geq 12$ شهراً
التجديد	ممنوع	ممکن	ممکن
مصير الوصفة	تحفظ من قبل الصيدلي	تحفظ من قبل المريض	تحفظ من قبل المريض

## الأدوية غير المصنفة في القوائم السابقة

- ❖ تشمل الأدوية التي **تتصف بتحملها الجيد** عند استعمالها بالشروط العادية.
- ❖ تباع **بشكل حر** في الصيدليات، دون الحاجة إلى وصفة طبية مثل مضادات الإسهال والأسبيرين.
- ❖ هذه الأدوية ليست خالية من الخطر حيث يمكن أن يؤدي استعمالها بمقادير غير مدروسة أو لفترة طويلة إلى حدوث تأثيرات غير مرغوبة.
- ◀ مثلاً: الأسبيرين يمكن استعماله كمسكن آلام وخافض حرارة ومضاد التهاب ومضاد لتجمع الصفائح، ولكنه يمكن أن يسبب تخريشاً لمخاطية المعدة، فإذا كان المريض يعاني من قرحة معدية فقد يتضرر ويحدث لديه نزف أو انثقاب وذلك حتى لو تم أخذ جرعة قليلة، كما نكون أمام خطر حدوث نزف في حال أخذه لمنع تجمع الصفائح.
- ◀ لذلك أي مريض سيجرى له عملية جراحية يمنع إعطاؤه أسبيرين بسبب خطورة النزف.
- ❖ تدعى هذه المجموعة من الأدوية في الولايات المتحدة بالـ (OTC) Over the Counter.

## توضيح:

- في حال تداخل جراحي أو قلع ضرس لمريض يتناول الأسبيرين يجب وقف الأسبيرين لمدة ثلاثة أيام **كحد أدنى** بسبب كون تأثير الأسبيرين المضاد لتجمع الصفائح الدموية هو تأثير **غير قابل للعكس** أي أن تثبط أنزيمات الصفائح تحت تأثير الدواء يستمر طول فترة حياة الصفيحة المتراوح لمدة 10 أيام تقريباً.

## المستحضرات غير الجاهزة

- ❖ وهي الأدوية المحضرة من قبل الصيدلي، بناءً على طلب الطبيب، ويفضل اقتصار هذه الأدوية على المواد الفعالة وقليلة السمية أو المهيأة للاستعمال الخارجي (أمراض الجلد والأسنان).
- ❖ قليلة الاستعمال فأغلب المستحضرات في الوقت الحاضر تكون جاهزة.
- كل دواء يجب أن يمر بعدة مراحل حتى يبدأ استخدامه بشكل آمن؛ ننتقل الآن للحديث عن مراحل تطوير دواء جديد...

### مراحل تطوير دواء جديد

- ❖ عند تطوير مادة لتصبح دواء جديد لابد أن تخضع هذه المادة لسلسلتين من الدراسات<sup>10</sup> المتتابة الآتية:
  - A. سلسلة الدراسات ما قبل السريرية.
  - B. سلسلة الدراسات السريرية.

### سلسلة الدراسات ما قبل السريرية

- ❖ تتضمن هذه السلسلة تغطية الملفات الخمس الآتية:
  1. الملف التحليلي.
  2. الملف الغاليني (الصيدلاني).
  3. ملف الحرائك الفارماكولوجية عند الحيوان.
  4. ملف التأثيرات الفارماكوديناميكية عند الحيوان.
  5. ملف الدراسة السمية عند الحيوان.

### ملاحظة:



▪ ندرس في الملف التحليلي والغاليني الخصائص الكيميائية والفيزيائية للدواء والأشكال الصيدلانية المتاحة، وعندما نصل إلى قناعة أن هذه الجزيئة قد تعطي فعالية علاجية ما ننتقل للخطوة التالية وهي دراستها على الحيوان، وهنا لدينا ثلاث دراسات وهي: آلية حركية الدواء أولاً ثم آلية تأثير الدواء ثم دراسة السمية الحادة والمزمنة للدواء.

<sup>10</sup> هذه الدراسات يمكن أن تمتد لسنين طويلة قد تصل لـ 10 او 15 سنة.

## الدراسات السريرية

- ❖ بعد الانتهاء من تغطية الملفات الخمس السابقة للدراسة السريرية، يجري تحليل كامل ودقيق لجميع المعطيات فإذا كانت إيجابية ننتقل للدراسة السريرية والتي يتم إجراؤها عند الإنسان.
- ❖ تشكل الدراسة السريرية للمادة ما يعرف بـ **علم الأدوية السريري**، حيث تقوّم خصائص المادة المدروسة من حيث الفعالية والتحمل والحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماديناميكية عند إنسان متطوع سليم ومن ثم مريض.
- ❖ يمكن البدء بالدراسة السريرية بعد موافقة لجنة استشارية مهمتها حماية الأفراد في الأبحاث الطبية الحيوية والتي اعتمدت قانون Huriet عام 1988.
- ❖ ترفق عادة التحضيرات للدراسة السريرية بموافقة خطية لتطوع الأشخاص الخاضعين للدراسة سواءً كانوا سليمين أم مرضى، وذلك بعد اطلاعهم الكامل على الدراسة والأخطار المحتملة.
- ❖ تتم الدراسة السريرية وفق **أربع مراحل**، ثلاث منها تجريبية قبل تسويق الدواء ومرحلة رابعة تتلو تسويق الدواء، وهي:

### 1. المرحلة الأولى Phase I (مرحلة التحمل Tolerance):

- تتم في هذه المرحلة التطبيقات الأولية للمادة المدروسة عند الإنسان.
- تحتاج هذه المرحلة لحوالي 20-50 **شخص سليم**.
- تطبق المادة المدروسة بمقادير ضئيلة تزداد تدريجياً، وذلك لتحديد المقادير القابلة للتحمل التي لا تؤدي إلى ظهور تأثيرات غير مرغوبة، يخضع هؤلاء المتطوعين لرقابة صارمة لمراقبة حدوث أي أثر جانبي.
- يجب عدم تطبيق المواد التي تملك تأثيرات غير مرغوبة مهمة ومعروفة (مثل الأدوية المضادة للسرطان) على الأشخاص السليمين، فمثل هذه المواد تجرب في هذه المرحلة **على المرضى فقط**.
- يتم الحصول على المعطيات الأولية الحركية للمادة المدروسة عند السليم بعد جمع العينات الدموية والبولية.
- يتم أيضاً تحديد التأثيرات الفارماكوديناميكية للمادة عند السليم.

إذاً: الهدف الرئيسي من هذه المرحلة التأكد من **سلامة الدواء Safety** وليس فعاليته كونها تتم على أشخاص سليمين.

⚡ ولكن لا تكفي سلامة الدواء لتسويقه لذلك بعد التأكد من سلامته ننتقل للمرحلة الثانية وهي دراسة فعاليته...

## 2. المرحلة الثانية (Phase II) (مرحلة الفعالية (Efficiency):

- تتم الدراسة في هذه المرحلة على حوالي 50-300 مريض يشكون من مرض واضح يمكن أن يتجاوب مع المادة المدروسة.
- هدف الدراسة في هذه المرحلة:
  - ✓ التحقق من الفعالية العلاجية للمادة.
  - ✓ تحديد المقدار الفعال (أي الجرعة الأفضل).
  - ✓ العلاقة بين المقدار الدوائي والتأثير.
  - ✓ العلاقة بين التراكيز البلازمية والتأثير.
  - ✓ التحمل.
  - ✓ حركية المادة.
  - ✓ التأثيرات الفارماكوديناميكية (الدوائية) عند مرضى.

إذاً: الهدف من هذه المرحلة هو التأكد من فعالية الدواء كونها تتم على أشخاص مريضين.

⚡ بعد التأكد من كل من سلامة وفعالية الدواء ننتقل للمرحلة الثالثة...

## 3. المرحلة الثالثة (Phase III) (التقرير السريري):

- تعد مرحلة الدراسة السريرية الفعلية حيث تتم على عدد كبير حوالي 250-1000 شخص خلال فترة طويلة نسبياً.
- هدف هذه المرحلة هو دراسة العلاقة بين الفعالية والتحمل لفترة زمنية طويلة.
- يتم هنا دراسات مقارنة للمادة مع أدوية مرجعية أو دواء موهم، حيث قد يكون تحسُّن المريض نفسي ولكي نحدد إذا كان التحسن بسبب نفسي أو بسبب الدواء نضع للمريض دواء وهمي.
- كذلك تجرى دراسة التداخلات بين المادة المدروسة وأدوية يستعملها المريض.
- يمكن أن تخضع حالات خاصة من المرضى للدراسة في هذه المرحلة مثل طفل أو مسن أو مريض قصور كلية أو قصور كبد.



- بعد انتهاء هذه المرحلة، تقدم الجهة التي قامت بالدراسة طلباً لوزارة الصحة للسماح بتداول المادة المدروسة كدواء إذا كانت كل النتائج مُرضية.
  - يرفق الطلب بإضبارة كاملة تضم كل النتائج التي تم الحصول عليها في الدراسات السابقة؛ أي سلسلة الدراسات ما قبل السريرية وسلسلة الدراسات السريرية.
  - بعد موافقة وزارة الصحة يتم ترخيص الدواء ويبدأ تداوله.
- بعد الإنتهاء من المراحل الثلاث السابقة يتم ترخيص الدواء لتبدأ بعدها المرحلة IV

#### 4. (المرحلة الرابعة) Phase IV (مرحلة المراقبة) (السريرية) (Pharmacovigilance):

- تلي هذه المرحلة مرحلة ترخيص الدواء، أي **بعد بدء استعماله على نطاق واسع**.
- المراحل الثلاث الأولى كانت تجريبية أما المرحلة الرابعة تلي التجربة ويكون فيها الدواء مرخصاً.
- تتم الدراسة في هذه المرحلة على المرضى غير المتطوعين، وتشكل ما يعرف بـ **علم الأدوية اليقظ Pharmacovigilance** أو الرقابة السريرية للدواء.
- يتم في هذه المرحلة تقويم الفعالية العلاجية والسلامة عند عدد كبير من المرضى (2000-10000) في شروط استخدام عادية ولدى أعمار مختلفة وحالات فيزيولوجية مختلفة.
- يمكن في هذه المرحلة:
  - A. دراسة التداخلات الدوائية بين الدواء المدروس والأدوية الأخرى.
  - B. دراسة التداخلات بين الدواء المدروس والأغذية المختلفة.
  - C. كشف استعمالات جديدة وتأثيرات غير مرغوبة نادرة الحدوث للدواء المدروس.

#### سؤال طرحه الدكتور:



- لماذا يوجد مرحلة رابعة، ولماذا نقيّم الدواء بعد حصوله على رخصة ونزوله إلى الأسواق، وذلك على الرغم من وجد ثلاث مراحل تم فيها تجريب هذا الدواء!!؟
- السبب في ذلك هو أن خلال المراحل الثلاث الأولى كان عدد المرضى المختبرون قليل نسبياً، وموضوعون في ظروف وشروط خاصة، أما في المرحلة الرابعة فالدواء قد انتشر لعدد كبير جداً من المرضى الذين لا يخضعون لشروط خاصة مما يزيد من القدرة على اختبار هذا الدواء في شروط وبيئات أخرى وعند عدد أكبر من المرضى حيث يوجد أحياناً تأثيرات جانبية لا تظهر إلا عند واحد من عشرة آلاف مريض! لذلك ولهذه الاسباب كان لابد من وجود مراقبة للدواء بعد نزوله إلى الأسواق.

## علم الأدوية اليقظ (مرحلة المراقبة السريرية)<sup>11</sup>

- ❖ هو كل عمل أو فعالية أو منهج يسمح بالحصول على بيانات موثقة حول علاقات سببية محتملة بين الأدوية والتأثيرات غير المرغوبة والضارة في مجموعة من السكان.
- ❖ يتضمن مجمل أساليب كشف وتقويم ومنع حدوث تأثيرات غير مرغوبة للدواء.
- ❖ كما يهتم حسب منظمة الصحة العالمية WHO بالارتكاسات المختلفة للدواء.

### آليات حدوث التأثيرات غير المرغوبة

#### 1. تأثيرات مرتبطة بالتأثير (فارماكولوجي للدواء):

- تنجم عن زيادة المقدار المستعمل، أو نتيجة حالة خاصة عند مريض سببت زيادة التركيز البلازمي، وكمثال: هبوط سكر الدم عند مرضى السكري بسبب زيادة استعمال الأنسولين.
- كما يمكن أن تنجم عن تأثير فارماكولوجي رئيسي غير مرجو للدواء، مثل جفاف فم بعد استعمال الأتروبين كمضاد تشنج.
- يتم الحد من هذه التأثيرات بانقاص مقدار الدواء.
- ← أي أن التأثير الجانبي نتج عن تأثير فارماكولوجي رئيسي للدواء.

#### 2. تأثيرات مرتبطة بخصائص فارماكولوجية خاصة بالدواء:

- لا ترتبط التأثيرات هنا بتأثير فارماكولوجي، بل بـ تأثيرات ثانوية تتصف بها الجزيئة الدوائية.
- فمثلاً تمتلك معظم مضادات الاكتئاب الإيمبرانية (ثلاثية الحلقة) تأثيرات أتروبينية غير مسؤولة عن التأثير المضاد للاكتئاب.
- ومثال آخر لدينا Diazoxide وهو دواء رافع للسكر خافض للضغط الشرياني المرتفع، فعندما يستعمل رافعاً للسكر يظهر الفعل الخافض للضغط كتأثير غير مرغوب، والعكس صحيح حيث أنه عندما يستعمل لخفض الضغط الشرياني يسبب سكري ثانوي.
- يمكن الحد من ظهور هذا النوع من التأثيرات بـ اختيار الدواء الأكثر نوعية، واستعماله بالمقدار المتوافق مع التأثير العلاجي الكافي.
- التأثير الجانبي هنا نتج عن تأثير فارماكولوجي ثانوي غير الرئيسي.

<sup>11</sup> من هذه العنواون وحتى نهاية المحاضرة هي فقرات من الأرشيف.

## 3. تأثيرات غير مرتبطة بخصائص فارماكولوجية معروفة للدواء:

- تحدث بسبب ارتكاس مناعي أليرجي (تحسسي) أو سمي حيث تتشكل مستقلبات سامة.
- تطال التأثيرات عضو أو جهاز لا يؤثر به الدواء، كأن يحدث غياب للمحبات عند استعمال دواء لا يؤثر بعناصر الدم، أو التهاب كبد نتيجة استعمال أدوية لا تؤثر في الكبد.
- لحسن الحظ، أن هذا النوع من التأثيرات يشاهد عند عدد محدود جداً من مرضى.
- إذا زاد تواتر الحدوث أو زاد الخطر، يجب **تحديد استعمال الدواء أو وقف استعماله وسحبه.**

## دواعي علم الأدوية اليقظ

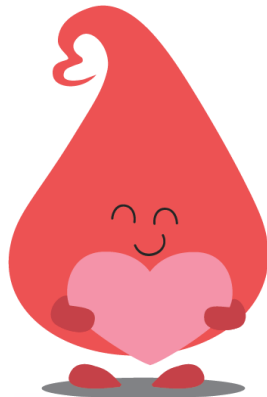
- ❖ يخضع كل دواء قبل ترخيصه لسلسلة من دراسات ما قبل سريرية.
- ❖ لكن يبدو أن هذه الدراسات غير كافية لذا يجب مراقبة دواء بعد ترخيصه، وذلك بسبب:

1. عدم كفاية الدراسات التجريبية عند الحيوان:

- A. من حيث العدد وفترة المراقبة.
- B. التباين الكبير بين الحرائك الفارماكولوجية للدواء عند الحيوان والإنسان.
- C. استحالة ملاحظة بعض التظاهرات الخطرة عند الحيوان.
- D. صعوبة (أحياناً استحالة) إحداث بعض الأمراض البشرية عند الحيوان.

2. عدم كفاية الدراسات السريرية للدواء قبل ترخيص:

- A. غير كافية من الناحية الكمية:
  - ↪ حيث تجرى على عدد محدد من مرضى، بحيث لا يكشف تأثير غير مرغوب نادر الحدوث.
- B. غير كافية من الناحية الكيفية حيث أن:
  - i. الدراسات تجرى في المشافي ضمن شروط محددة، بحيث لا يمكن دراسة بعض عوامل الخطورة (أشعة، كحول) وبعض التداخلات الدوائية والدوائية الغذائية.
  - ii. الدراسات السريرية الدوائية ليست عامة، أي لا تشمل جميع الفئات العمرية والفيزيولوجية (أطفال، مسنين، حوامل).



Overview \* \_ \*

فروع علم الأدوية

- علم الأدوية الجزيئي
- علم الأدوية التجريبي
- علم الأدوية السريري
- علم الأدوية اليقظ
- علم الأدوية الوبائي
- علم الأدوية الوراثة
- علم الأدوية الاقتصادي

حركية الدواء Pharmacokinetics  
(مصير الدواء في العضوية)

امتصاص

انتشار

استقلاب

إطراح

التأثيرات السمية

حادة

مزمنة

جرعة وحيدة كبيرة من الدواء تفوق المقدار الدوائي الموصى به.

إعطاء الدواء بمقادير متكررة (تعادل المقدار الدوائي أو تفوقه بقليل) خلال فترات طويلة نسبياً.

نباتي

نصف صناعي

منشأ الأدوية

حيواني

مصنع كيميائياً

معدني

الشفاء التام

تخفيف الأعراض

منع الاختلاطات أو تأخيرها

الوقاية من الأمراض (لقاحات)

الهدف من إعطاء الدواء

علم التأثيرات  
الدوائيةأهم آلياته  
ارتباط الأدوية  
بالمستقبلاتتأثير الدواء  
على الجسم

## مراحل تطوير دواء جديد

## سلسلة الدراسات السريرية

مرحلة التحمل

مرحلة الفاعلية

التقرير السريري

مرحلة المراقبة السريرية

## سلسلة الدراسات ما قبل السريرية

الملف التحليلي

الملف الغاليني (الصيدلاني)

ملف الحرائك الفارماكولوجية  
عند الحيوانملف التأثيرات  
الفارماكوديناميكية عند الحيوانملف الدراسة السمية عند  
الحيوان

### تسمية الأدوية:

الاسم العالمي المشترك	الاسم التجاري	الاسم الكيميائي
متفق عليه عالمياً	اسم حر	معقد
يعتبر كلغة مشتركة بين العاملين في مجال الصحة	يتبع اسم المعمل المصنع	صعب التطبيق
يُعتَمَد من قبل منظمة الصحة العالمية WHO	يختلف من معمل دوائي لآخر	يتبع للتركيب الكيميائي للمادة الدوائية
—	—	يُعتَمَد من قبل IUPAC <sup>12</sup>

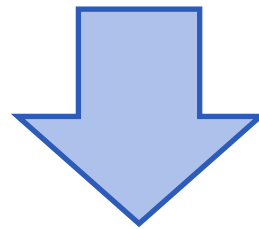
### تصنيف الأدوية:

نوع القائمة	قائمة الأدوية المهلوسة	القائمة ا	القائمة اا
طبيعة الوصفة	وصفة خاصة	وصفة عادية	وصفة عادية
المقدار	كتابة	رقماً	رقماً
طريقة الاستعمال	إلزامية	إلزامية	إلزامية
فترة الاستعمال	7 أيام لمحاليل الحقن 14 يوم للبلع 28 يوم لبعض المواد	≥ 12 شهراً	≥ 12 شهراً
التجديد	ممنوع	ممكناً	ممكناً
مصير الوصفة	تحفظ من قبل الصيدلي	تحفظ من قبل المريض	تحفظ من قبل المريض

### المبدأ الأساسي في إعطاء الدواء يعتمد على موازنة:



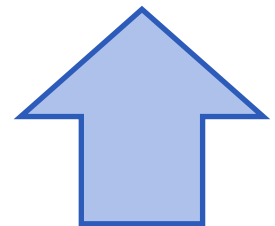
RBCs



التأثيرات غير المرغوبة



التأثيرات المرغوبة



هنا تنتهي محاضرتنا ^\_^

لا تنسونا من صالح دعائكم

<sup>12</sup> الاتحاد العالمي للكيمياء البحتة والتطبيقية.