



* السلام عليكم *

نبدأ معكم أصدقاءنا الأعزاء رحلتنا بالمحاضرة الأولى من مادة الأدوية ^_^

نرجو أن نحقق لكم الفائدة المرجوة، بسم الله نبدأ * _ *

الفهرس

مقدمة

2

الوصفة الطبية

3

الحرائك الدوائية والديناميكية الدوائية

6

التوافر الحيوي وحجم التوزع

10

استقلاب العقار (العبور الحيوي)

15

المسكنات الأفيونية وآليات تأثيرها

18

ملخص لما سبق

24



مقدمة

ما هو الدواء؟

➡ هو أي مادة تستعمل لعلاج أو تشخيص الأمراض، والتي تبدل بدورها وظائف الجسم دون التأثير السلبي على الشخص المتعاطي له.

متى يؤخذ الدواء؟

➡ لا يؤخذ الدواء بدون فكر أو هدف فالغاية منه هو تأثيره على الجسم والذي قد يكون (وقائي، علاجي أو تشخيصي)، فكما نعلم لا يوجد دواء لكل الأمراض.

كيف يتعامل الطبيب مع المريض و كيف يُشخص المريض؟

دراسة حالة:

أنت مريضة للطبيب بشكوى ما فكيف سيشخص الطبيب المرض؟

1. الفحص السريري
2. تسجيل معلومات و ملاحظات المريضة عن حالتها.
3. السؤال عن تاريخ العائلة Family history (مثل الأمراض التي قد تكون متواجدة ضمن أفراد العائلة أو الأمراض الوراثية)
4. السؤال عن التاريخ الشخصي (قد يعاني لمريض حساسية تجاه نوع من الأدوية)

← هنا يصبح لدى الطبيب فكر يجعله قادر على حذف الأمراض المتعارضة مع حالة المريض والوصول الى قرار واحد يعبر عن التشخيص المناسب لها.

متى يلجأ المريض للطبيب؟

← عندما يشعر بوجود خلل في أداء وظائفه الحيوية الطبيعية، فيكون على الطبيب أن يركز معه ويعطيه الرعاية والراحة النفسية أولاً، ثم يبدأ بتشخيص الحالة، وإعطاء الدواء المناسب إذا لزم الأمر.





الوصفة (الطبية)

ما هي الوصفة الطبية؟

هي وثيقة مهمة لا يعطيها الطبيب بدون وجود مريض وسبب للإعطاء، فهي تحمل فكر الطبيب في تاريخ محدد، وتعكس خطته، وتضمن العلاج الطبي له.

وتتضمن:

1. اسم المريض Name
2. عمر المريض Age
3. تاريخ Date
4. اسم الدواء Medicine Name
5. الشكل الصيدلاني Shape
6. الجرعة Dosage
7. عدد الوحدات الصيدلانية (10 مضغوطات) Number Of Shape
8. عدد مرات الإدخال (مرتان BID ، 3مرات TID ، 4مرات QID)

ملاحظة

المتابعة following up: هي متابعة الطبيب لحالة المريض بهدف معرفة إن كان الدواء حقق اهدافه أم لا.

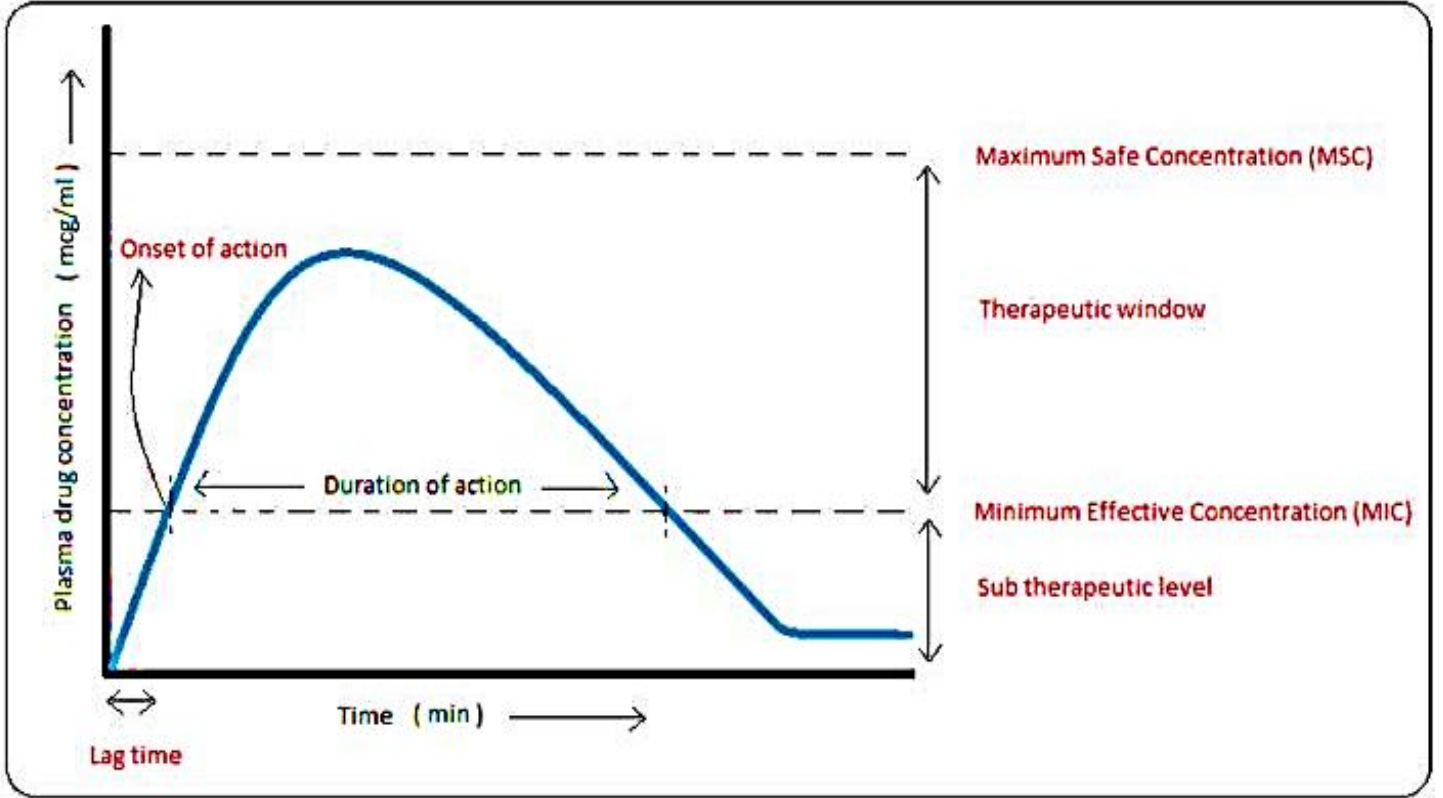
الجرعة الدوائية

أيهما أقوى الأوغمانتين عيار 1000 mg ام البنزوديازيبام عيار 5 mg ولماذا؟

1. يجب أن أقارن الشيء مع مثيله، فلا يمكن المقارنة بين الدوائين لأن الأوغمانتين هو مضاد حيوي والبنزوديازيبام هو مهدئ.
2. لكن كلما نقصت الجرعة الدوائية كان تأثير الدواء على الجسم أقوى.



Therapeutic Window النافذة العلاجية



لدينا خطان أساسيان للجرعة الدوائية والمسافة بينهما تمثل النافذة العلاجية.

Minimum Effective Concentration (MEC) :

✖ الحد الأدنى المؤثر الذي دونه لا يوجد تأثير.

Minimum Toxic Concentration (MTC) :

✖ الحد الأدنى المسبب للسمية وليس المميت بالضرورة.

العوامل المؤثرة على الجرعة الدوائية

1. الوزن: حيث تزداد الجرعة بازدياد الوزن.
2. العمر: مثل تخفيض جرعات المسنين بسبب المشاكل الكلوية.
3. وقت تناول الطعام: مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية يجب أن تكون بعد الطعام.
4. طريق إعطاء الدواء: حيث تنخفض الجرعة بالطريق الفموي عنها في الطريق الوريدي لاختلاف الامتصاص.

5. الحساسية الفردية للمريض: مثل معاناة المريض من تأثير مبالغ للدواء المطلوب رغم استخدامه بالجرعة النظامية.
6. الجنس.

- حساب الجرعة بالاعتماد على الوزن: $\text{وزن الطفل} \times \text{جرعة البالغ} \div 70$
- حساب الجرعة بالاعتماد على العمر: $\text{عمر الطفل} \times \text{جرعة البالغ} \div (12 + \text{عمر الطفل})$
- جرعة كبار السن أقل من جرعة البالغ بسبب وجود تراجع في الوظائف الاطراحية مع التقدم بالعمر.

■ ما هو الشكل الدوائي أو الشكل الصيدلاني؟
هو الشكل الذي يعبر عن نمط ادخال الدواء

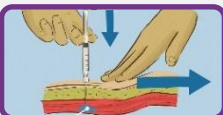
أنماط ادخال الدواء: طرق إدخال الدواء للجسم Routes Of Drug Delivery



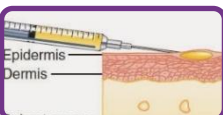
عبر الفم Oral



بالاستنشاق Inhaled



عبر العضلات Parenteral (IM)



عبر الجلد Transdermal



داخل الوريد Parenteral (IV)



عبر المستقيم Rectal



موضعيًا Topical

جرعات الأدوية

- ✎ الجرعة الدنيا: أقل كمية من الدواء يكون لها تأثير ملحوظ.
- ✎ الجرعة العلاجية: تقع بين العليا والدنيا وتحدد وفق شدة المرض وعمر المريض والحالة المرضية.
- ✎ الجرعة العليا: أكبر جرعة من الدواء يمكن للجسم أن يتحملها.

الحرائك الدوائية (الحركية الدوائية) Pharmacokinetics:

وهي تعني تأثير الجسم على الدواء (من امتصاص للدواء، توزيعه، استقلابه، إطراره...).

1. امتصاص الدواء Adsorption: أيًا كان طريق الإدخال فإن الجسم يعمل على امتصاص الدواء (أكثر طريق إدخال دوائي مطلوب هو الطريق الفموي).
2. توزيع الدواء Distribution: يتوزع الدواء ضمن الجسم ليصل إلى المكان الهدف.
3. الاستقلاب Metabolism: عملية تكسير و تقويض المركبات الحيوية بواسطة أنزيمات.
4. الإطراح Excretion: حيث تقوم الكلية بالدور الأهم وهو التخلص من الفضلات بما فيها الدواء، فهناك أشخاص لديهم مشاكل كلوية فيحدث خلل في الإطراح الأمر الذي يؤدي إلى إبقاء الدواء في الجسم وزيادة أمراض أخرى (مثل فقر الدم، النزف، التهاب الكبد...).

تختلف الحركية الدوائية من شخص لآخر حسب فيزيولوجية الجسم وكذلك طريقة ادخال الدواء (فموي، وريدي...)

الديناميكية الدوائية Pharmacodynamics:

- وهي تعني تأثير الدواء على الجسم ولكل دواء فعل ديناميكي خاص به.
- تتمثل الديناميكية الدوائية ب: التأثير العلاجي والتأثير الجانبي.
- فلا يؤخذ الدواء إلا لإعطاء التأثير العلاجي وأحيانا قد يعطى لتأثيره الجانبي (قد تؤخذ التأثيرات الجانبية كتأثير أساسي علاجي)



مثال ذلك:

- حبوب الفياغرا (سيلدينافيل سترات) هو مقوي قلبي وجد أنه مقوي جنسي، فؤخذ كتأثير أساسي.
- مضادات الهيستامين لها تأثير جانبي منوم وبالتالي ممكن أن تعطى كتأثير جانبي مطلوب.

↪ نستنتج أن التأثيرات الجانبية غير المرغوبة ب 90% من الحالات ولكن قد تؤخذ بحالات أخرى كتأثير أساسي مطلوب.

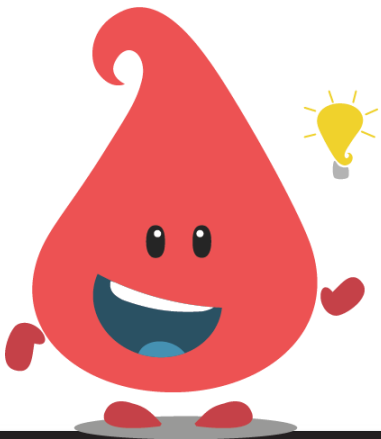
الاعتماد على الدواء

الإنسان المعتمد على دواء معين (كالترامادول) لا يستطيع إيقاف هذا الدواء بشكل مباشر إنما يتطلب إيقافاً تدريجياً وإلا سيصاب ب متلازمة انسحاب الدواء withdrawal syndrome هي متلازمة خطيرة قد تؤدي إلى الوفاة (مثال: شخص مدمن على الهيروين فلا يمكن إيقافه بشكل مباشر إنما تدريجياً)

ما الفرق بين المريض المعتمد على الأنسولين و المريض غير المعتمد على الأنسولين؟

- المريض المعتمد على الأنسولين هو صاحب الحالة الأسوأ حيث يكون البنكرياس غير قادر على إنتاج الأنسولين فيؤدي إلى ارتفاع سكر الدم.
- من أعراض إيقاف الدواء للمريض المعتمد عليه: تعرق، ارتفاع الحرارة، حاجة ملحة للدواء.....

المستقبلات Receptors



1. كل دواء له مكان تأثير خاص.
2. كل دواء له توافر به مكان محدد.
3. مكان التأثير يعكس توافر الدواء.



ما الفرق بين الالتهاب والإنتان؟

الإنتان Sepsis	الالتهاب Inflammation	
يشير إلى حالة مرضية تتميز بتفاعل التهابي نتيجة عدوى جرثومية وظهور جراثيم.	انفعال (رد فعل) الجسم اتجاه كل اعتداء خارجي، أو قد يكون بدون تحريض من كائن غريب حتى، وهو رد فعل دفاعي ضروري لبقاء الكائن الحي ووسيلة لحماية الجسم ضد أي مثير (بكتيريا-فيروسات-حروق..)	تعريف
Antibiotics جنتاميسين، أوكساسيلين، أزيترومايسين...	Anti-Inflammation إيبوبروفين، ديكلوفيناك، ديكساميثازون	أدوية مضادة

أعراض الالتهاب: حرارة- احمرار- وذمة- ألم.

نصف العمر الحيوي للدواء (Half-life $t_{1/2}$)

← هو الزمن الذي ينخفض فيه الدواء إلى النصف من لحظة إعطائه.
في الطريق الحقني: يكون تركيز الدواء في اللحظات الأولى أعلى ما يمكن ثم ينخفض تدريجياً.
في الطريق الفموي: يكون تركيز الدواء في اللحظات الأولى أقل ما يمكن 0% ثم يزداد تدريجياً.

ما أهمية نصف العمر الحيوي للدواء؟

يفيد ($t_{1/2}$) في تحديد تواتر الدواء وهو الزمن الفاصل بين الجرعات الدوائية والذي يقوم الطبيب بتحديدده للمرضى (كل ساعتين، كل يوم ...)

ملاحظة: عند الحقن يجب التأكد جيداً من هوية الدواء لأن نسبة الإصابة 100% ولا يمكن سحبها، فهي تدخل إلى جهاز الدوران ليتم امتصاصها مباشرة.



شفتك شفتك



حالة الثبات الدوائي: (مهمة)

- ✓ هي تحسن علامات المريض الحيوية منذ لحظة البدء بإعطاء الدواء الصحيح.
- ✓ وهو يحتاج إلى 4-5 أنصاف أعمار حيوية وسطياً لنصل إلى هذه الحالة.
- ✓ إذا كان نصف العمر للدواء 8 ساعات فهذا يعني أننا نحتاج لـ 40 ساعة (8x5) إلى حالة الثبات الدوائي.
- ✓ عند هذه الحالة يبدأ المريض بالتحسن ولكنه لا يصل لحالة الشفاء التام لذلك لا بد من متابعة الدواء بانتظام دون أن يقطعه حتى انقضاء الفترة المطلوبة.

دراسة حالة:

جاء مريض وأصر للوصول لحالة الثبات، ماذا يفعل الطبيب؟

أولاً يزيد الجرعة (ضمن المجال السليم) تسمى بـ **جرعة التحمل**. هذا يؤدي إلى أخذ 24 ساعة مثلاً بدل 40 ساعة للوصول إلى حالة الثبات واستقرار الحالة.

في حالة الثبات الدوائي Steady state يكون لدينا:

$$\text{Input rate} = \text{Output rate}$$

■ الكمية الداخلة من الدواء = الكمية الخارجة أو المطروحة منه

مناقشة:

إذا كانت كمية المواد الدوائية الداخلة للجسم 500mg وهذا يعني أن كمية المطروح منه أيضاً 500mg فما الفائدة من الدواء؟

← التركيز لا يزال ثابت في الجسم فثباته لعدة أيام يعطي التأثير المطلوب.

قاعدة

يبلغ الوقت المطلوب للوصول إلى حالة الثبات أولاً استخراج الكامل للعقار بعد إيقاف إعطائه زمن يقدر بخمسة أنصاف أعمار.



جرعة التحميل

Loading Dose

هي زيادة الجرعة للوصول إلى حال ثبات التركيز واستقرار الحالة أو الكمية المطلوبة للعقار للوصول إلى حالة ثبات التركيز وتعطى في الحالات الشديدة.

جرعة الصيانة

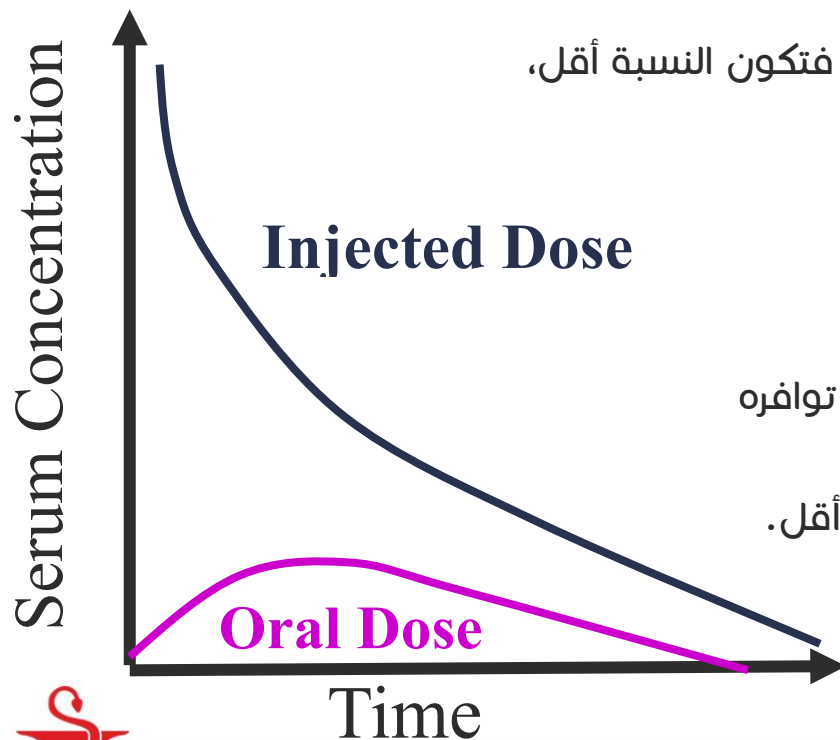
Maintenance Dose

هي جرعة متجددة من الدواء حتى لا يذهب التأثير، ونصل إلى الهدف المطلوب. بمعنى آخر هي الجرعة اللازمة من الدواء للحفاظ على مستوى الدواء ثابتاً في الدم.

لذلك نجد من المرغوب إعطاء المريض جرعة التحميل في البداية للوصول إلى تركيز علاجي عالي و **تأثير سريع**، ثم نحافظ على التركيز بإعطاء جرعات تتناسب مع كمية العقار التي يطرحها الجسم كل يوم.

التوافر الحيوي Bioavailability

- ✍ عبارة عن الكمية التي وصلت من الدواء إلى الدوران الجهازي.
- ✍ إذا تم إعطاء العقار ضمن الوريد (iv) تكون هذه الكمية هي 100% من الكمية الأصلية.
- ✍ أما عن طريق العضل (Im) تكون 75% وعن طريق الجلد (SC) حتى 70% أما عن طريق المستقيم Rectal حوالي 30%.
- ✍ أما إذا أعطي عن طريق الفم Oral مثلاً فتكون النسبة أقل، وذلك نتيجة لعدة **عوامل**.



✍ نلاحظ من المخطط:

- ✓ أن الطريق الحقني (الحقن الوريدي) توافره الحيوي كبير (أعظمي).
- ✓ أما الطريق الفموي فتوافره الحيوي أقل.



تتضمن هذه العوامل:

1

عوامل فيزيائية Physical factors:

- ✍ حجم الجزيئات.
- ✍ شكل العقار (كريستالات، أملاح، أو معقد).
- ✍ تفكك المضغوظة.
- ✍ التغطية داخل الجسم.

2

الامتصاص ضمن السبيل المعدي المعوي Absorption in GI tract:

- ✍ حركة السبيل؛ التأخر في تفريغ المعدة يؤخر سرعة تأثير العقار.
- ✍ حالات سوء الامتصاص؛ فمثلاً يزداد الامتصاص في داء كرون عند مناطق التقرحات.
- ✍ يتم إفراز الحموض داخل المعدة بعد تناول الطعام وهذا يؤثر على العقار.

3

الاستقلاب ضمن العبور الأول First pass metabolism:

- ✍ يعني ذلك استقلاب العقار قبل وصوله إلى الدوران الجهازي.
- ✍ مثال: تأثر البنزيل بنسلين بالحموض ضمن لمعة المعدة، وبالتالي الإقلال من كمية العقار الفعال التي ستدخل الدوران الجهازي.
- ✍ جرعات العقار يجب أن تكون عالية جداً في حال كان هذا النوع من الاستقلاب شديداً على العقار.
- ✍ التطبيق الجهازي قد يصل للعبور الأول و قد لا يصل.
- ✍ التطبيق الموضعي لا يصل للعبور الأول.

4

الارتباط بالبروتين Protein Binding (PB): (هام)

- ✍ يبدي فقط الجزء الحر (غير المرتبط بالبروتين) من الدواء ضمن البلازما فعلاً دوائياً، وبالتالي فإن ارتباط العقار بالبروتينات يؤثر على التوزع والاستقلاب والإطراح.
- ✍ يصبح هذا الارتباط هاماً في حال شمل أكثر من 90٪ من العقار ضمن البلازما.



5 الأمراض Diseases:

الفشل الكلوي على سبيل المثال يزيد من تراكيز الأنسولين ضمن البلازما.

6 الانحلال بالشحوم Lipid Solubility.

ملاحظة: السلامة العقلية للمريض جزء أساسي حتى يقوم الطبيب بإعطاء الدواء له، لذلك يجب على الطبيب أخذ مبدأ السلامة والأمان ووضع أرشيف لكل مريض حتى يكون مرجع له يساعده على التشخيص في المرات الأخرى.

حجم التوزع (Vd) Volume of Distribution

لا قد يتوزع العقار ضمن كل أو أي من الأجزاء التالية:

البلازما Plasma.

السائل خارج الخلوي (ECF) ExtraCellular Fluid.

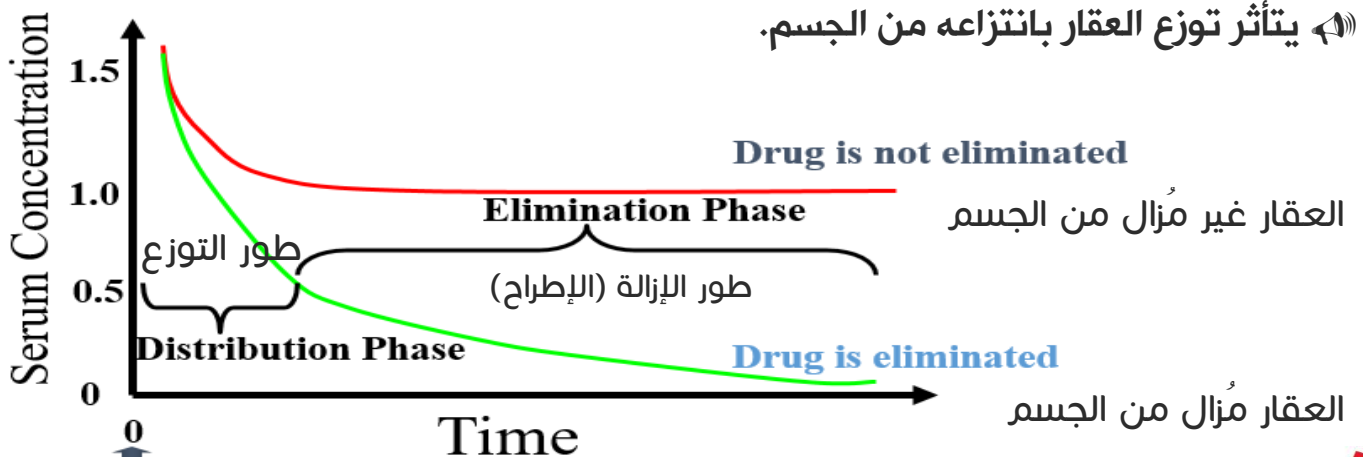
السائل داخل الخلوي IntraCellular Fluid.

وبالتالي:

إن معظم العقاقير تتوزع ضمن عدة سوائل، ولكن البعض منها يتوزع فقط ضمن أحدها أو اثنين منها.

يتطلب توزع العقار ضمن الجسم وقتاً مناسباً.

يتأثر توزع العقار بانتزاعه من الجسم.





التنقية (CL) Clearance (هام)

- تشير التنقية إلى الكمية من العقار التي تنتزع من البلازما ضمن وحدة زمنية واحدة (ووحدة التنقية هي مل كل دقيقة).
- الأماكن الرئيسية للتنقية هي الكبد و الكلى.
- تتم التنقية أيضاً عبر العرق Sweat، اللعاب Saliva، ضمن المعدة Stomach، الصفراء Bile، البراز Fecal loss، التنفس، وأماكن أخرى خاصة بالاستقلاب.

ملاحظة:

نسبة التوافر الحيوي تعتمد على عدة عوامل وفي الحالة الاسعافية يجب اعتماد الطريق الوريدي.

الحاجز الدموي الدماغي (BBB) Blood-Brain-Barrier

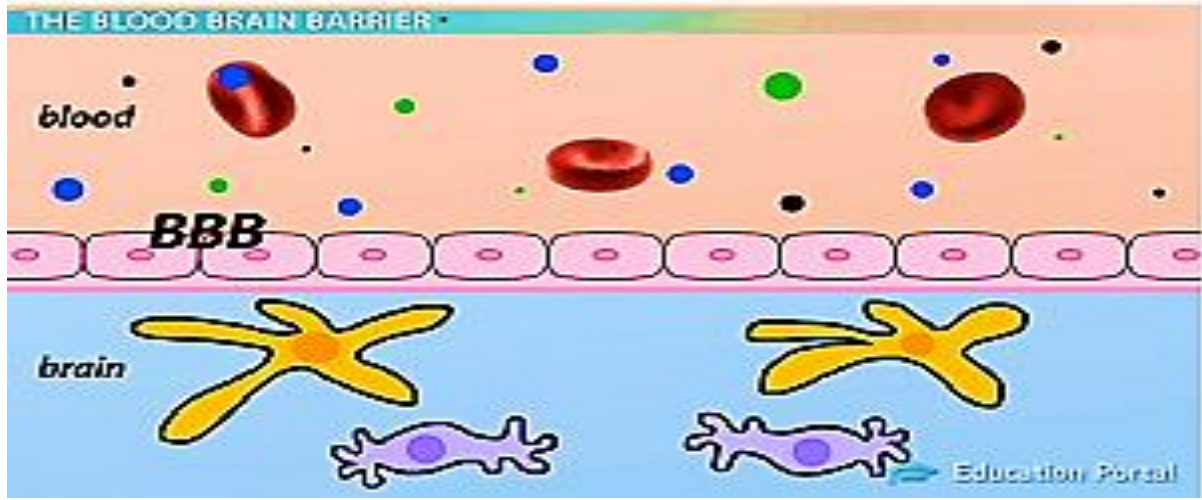
- ✓ تختلف بطانة الشعريات ضمن الدماغ عن بقية الشعريات الدموية في باقي الجسم حيث تمتلك اتصالات بين خلوية قريبة جداً من بعضها.
- ✓ تحيط الخلايا الدبقية بكثافة بهذه الشعريات.
- ✓ الفراغ خارج الخلوي يعتبر مهماً لصغره.
- ✓ يُعتبر الدماغ موّعاً بشدة¹ كما أن المادة الرمادية تتلقى توعية (تروية دموية) أشد.
- ✓ المواد التي تحتوي على نسبة عالية من الشحوم مع كمية كافية من نسبة الزيت إلى الماء تتوازن بسهولة مع الدماغ.



¹ موّع بشدة: أي غزير الأوعية الدموية.



مثال: الغازات المخدرة تصل إلى الدماغ بسرعة وتتركه بسرعة عند إيقاف إعطائها للمريض.



- يعتبر الحاجز الدموي الدماغي حماية للدماغ.
- لا يكون هذا الحاجز متطوراً بشكل جيد عند الأطفال، وبالتالي يكون الأطفال أكثر عرضة لعقاقير لها تأثيرات فعالة على الدماغ.
- الذي لا يعبر الحاجز فلن يكون حتماً مؤثر عليه، أما المواد التي تعبره قد تؤثر وقد لا تؤثر تبعاً لتأثير الدواء ومكان تأثيره وفعاليتها.

الحاجز المشيمي Placental Barrier

- ✓ يعتبر الدوران الجنيني مفصلاً عن دم الأم ضمن الجيوب الدموية في المشيمة (وهذا ما يشكل الحاجز).
- ✓ العقاقير المنحلة بالشحوم تعبر هذا الحاجز بسهولة.
- ✓ المركبات المائية تعبر ببطء في حال استمرار إعطائها لفترات طويلة.





الجرعات المتعددة Multiple Dosing

- ◀ يجب أن يُعطى العقار بشكل متكرر للوصول إلى فعل مؤثر وللحصول على حالة ثبات التركيز.
- ◀ قد تكون حالة ثبات التركيز فعالة أو سمية.
- ◀ ومن الضروري أن يُحتفظ بها ضمن المجال الفعال ولكن تحت المجال السمي.
- ◀ يتناول (يزيد) نصف العمر الدوائي في حالات الفشل الكلوي، وبالتالي سيتطلب العقار فترة أطول للوصول إلى حالة ثبات التركيز.
- ◀ كما أن حالة ثبات التركيز التي وصل لها العقار ضمن البلازما تكون أعلى مما هي في الحالات الطبيعية بسبب طرح كميات أقل من العقار نتيجة الفشل الكلوي.
- ◀ وبالتالي يجب تعديل جرعة العقار بناء على ذلك.

استقلاب (العقار) (العبور الحيوي) Drug Metabolism

- ◀ تُعتبر العديد من العقاقير مواداً غريبة آتية من البيئة المحيطة، وتكون مركبات عضوية، منحلة بالشحوم، غير منحلة بالماء عند درجة الـ pH الخاصة بالجسم، وبالتالي ستبقى ضمن الجسم لأنها ستخضع لإعادة الامتصاص مرة أخرى ضمن الكلية.
- ◀ يحاول الجسم أن يحوّل هذه المركبات إلى مركبات منحلة بالماء عبر الاستقلاب، جاعلاً منها مناسبة من أجل أن تُطرح عبر الكلية.
- ◀ هذا التحويل الاستقلابي يدعى بالعبور الحيوي.
- ◀ قد يتم إخراج العقار بعد استقلابه، عبر الكلية أو الرئتين، أو الصفراء (وهنا تخضع العديد من المركبات للدوران الدموي الكبدي وتُطرح أخيراً عبر البراز)، أو الحليب (وبالتالي قد يتأثر الرضيع بالمادة المطروحة عبر الحليب)، أو العرق.

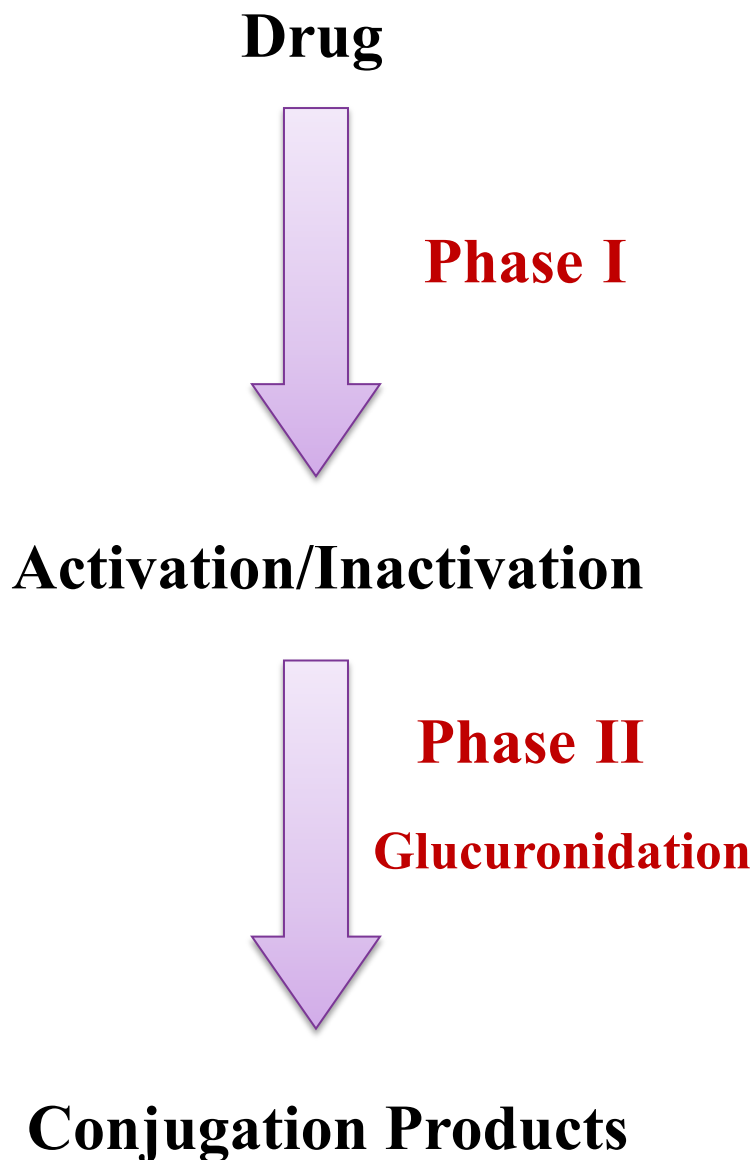




في التفاعلات الاستقلابية هناك مرحلتان ١، ٢ تتمان بالتالي:

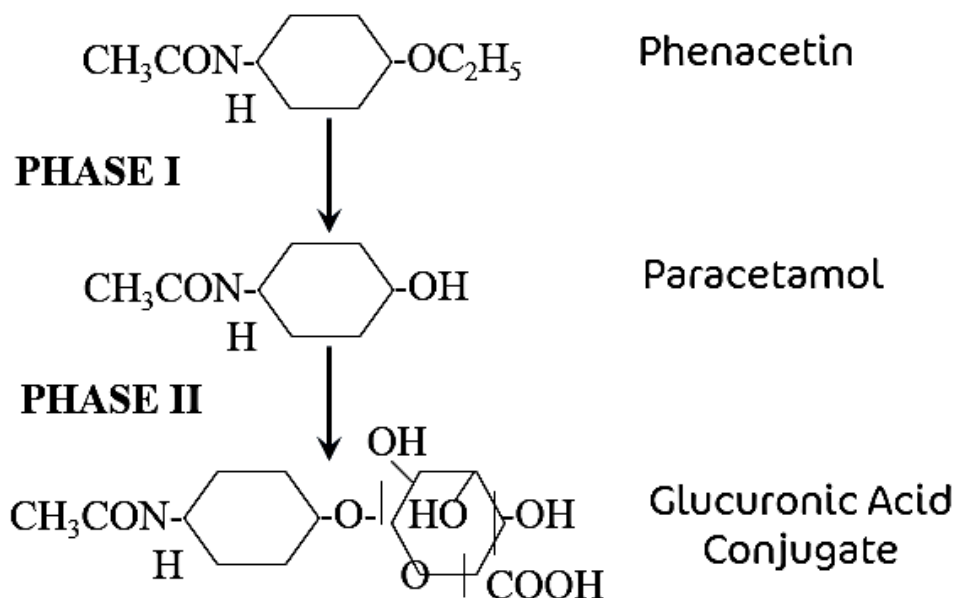
- (1) المرحلة الأولى: يتم فيها تحويل المركب إلى مركبات فعالة أو غير فعالة.
تحصل المرحلة الأولى عادة بتوسط جملعة أنزيم السيتوكروم P-450.
- (2) المرحلة الثانية: يتم فيها الاقتران Conjugation

كما ذكرنا سابقاً فإن كل ذلك يحصل لتسهيل عملية استخراج العقار.





مثال على مرحلتي العبور الحيوي:



أماكن الاستقلاب Seats of metabolism

1. غالباً ما يتم ضمن الكبد Liver.
أماكن أخرى:
2. البلازما Plasma
3. الرئتين Lungs
4. جدار الأمعاء Intestinal wall

استخراج العقار Drug Elimination

- المكان الأكثر أهمية هو الكلية.
- قد يتم أيضاً عبر الصفراء، الأمعاء، الرئتين، التنفس، الحليب.
- يرتبط استخراج العقار عادة بالتنقية renal filtration والإفراز secretion وإعادة الامتصاص ضمن الكلية reabsorption.
- قبل طرح الدواء من الكلية تقوم الكلية بإعادة تأهيل للمواد وذلك بسحب الشوارد والسوائل وعدة مواد والاستفادة منها بشكل أو بآخر في مراحل بنائية.



المسكنات الأفيونية Opioid Analgesics

ما هو الألم؟

- يُعتبر الألم ظاهرة معقدة يتدخل فيها كلاً من النشاط العصبي الخاص باستقبال هذا الألم واستجابة المريض لهذا النشاط.
- وهو مؤشر هام فهو دليل على وجود مشكلة ويعبر عن حدوث المرض
- يختلف من شخص لآخر وقد يستمر الألم حتى يزول المسبب.

ولدينا نوعين من الألم:

- **ألم سببي nociceptive pain**: يزول بزوال المسبب (ألم ناتج عن تنبيه المستقبلات).
- **ألم عصبي المنشأ neuropathic pain**: لا يزول عند زوال المسبب.

الأدوية التي تسكن الألم نمطان وهي:

- **نمط مركزي central**: مثل المسكنات الأفيونية opioids analgesics.
- **نمط محيطي peripheral**: مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs وهي مخففة للألم.

آلية عمل مسكن الألم حسب نوع الألم:

محيطي

أغلب الألم هو ألم محيطي، يذهب الدواء ويرتبط بأماكن محددة بالمحيط حيث يرتبط بمستقبلات خاصة محثة التأثير الدوائي المطلوب.

مركزي

يذهب الدواء بعد الدوران إلى مكان التأثير في الدماغ (central) وفي أماكن محددة حيث وجد المستقبلات الخاصة (receptors) به ثم يرتبط بها الأمر الذي يعطي الفعل الدوائي المؤثر.



ملاحظات:

- المسكنات الأفيونية والمهدئات والمنومات والمخدرات العامة هي مثبتة للجهاز العصبي المركزي، وتتدرج حسب قوتها (من الأضعف للأقوى) وذلك بزيادة جرعة العقار:
المسكنات الأفيونية ← المهدئات ← المنومات ← المخدرات العامة
- لدينا نوعين من المخدرات:
مخدرات عامة: تسبب غياب تام عن الوعي
مخدرات موضعية: تسبب التخدير في مكان معين وليس كامل الجسم مثل الذي يستخدمه طبيب الأسنان
- جرعة المنوم تساوي إلى 3 أضعاف من جرعة المهدئ.
- كان يُعتقد قديماً أنَّ المسكنات الأفيونية هي مواد مخدرة، واُكتشف فيما بعد أنها ليست كذلك، فالتخدير موضوع مختلف تماماً.

تعريف المسكنات الأفيونية

- ♠ الأفيونات مركبات تعمل على مستوى النخاع الشوكي وما يسمى بالجهاز الطرفي (الجهاز الحوفي Limbic system)، وبالتالي فإن تأثيرها يعتبر مركزياً وتكون مساهمة العمل المحيطي في تسكين الألم في هذه الحالات خفيفة.
- ♠ الأفيون يستخلص من عصارة نبات الخشخاش opium.

آليات التأثير Mechanism of action

- ♣ يُنتج الدماغ في الحالات الطبيعية العديد من الببتيدات الداخلية شبيهة الأفيونية (أي تشبه بتركيبها مادة الأفيون المخدرة) والتي تعتبر بدورها نواقل عصبية، تعمل هذه الببتيدات عبر ارتباطها بمستقبلات خاصة تسمى اختصاراً **بالمستقبلات الأفيونية opioid receptors**.
- ♣ تتوزع هذه الببتيدات شبيهة الأفيونية ضمن نواحي الـ CNS (الجملة العصبية المركزية) ولكنها تتركز بشكل كبير ضمن الجهاز الحوفي وفي النخاع الشوكي.



ملاحظة:

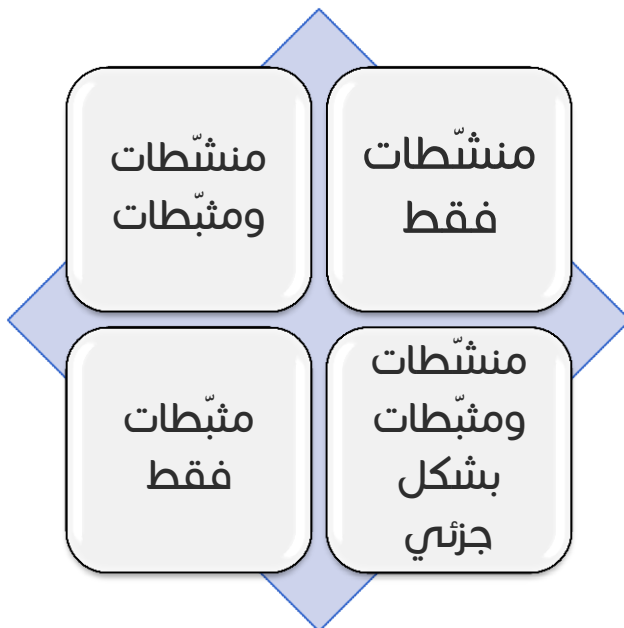
يستطيع الجسم شفاء نفسه بنفسه عند زوال العامل المسبب له، ولكن الدواء هو مساعد لتسريع الوصول لحالة الشفاء وتخفيف الألم.

← وقد تم تمييز ثلاث مجموعات رئيسية من المستقبلات الأفيونية:
المجموعة μ ميو، المجموعة K كابا، المجموعة σ دلتا.

- ✓ تزيد الببتيدات الأفيونية داخلية المنشأ من استقطاب الخلايا الهدف جاعلةً إيها أقل استجابة للإشارة النازعة للاستقطاب (أي الإشارة الألمية).
- ✓ وبالتالي فإن تلك الخلايا تكبح بدورها التوتر العالي لبوابات أقيية الكالسيوم وتقلل من تحرير النواقل العصبية على مستواها.

ملاحظة:

90 % من الدواء لا يكون فعالاً لوحده غالباً، وإنما يجب أن يرتبط بالمستقبل حتى يكون فعال،
أي: الدواء-مستقبل Drug-receptor هو الذي سيعطي التأثير المطلوب.



- تُبدي العقاقير الأفيونية ومماثلاتها داخلية المنشأ **انتقائية** تجاه المستقبلات وتستطيع القيام بتأثيرات منشطة أو مثبطة على تلك المستقبلات، ويمكن أن نصنفها تبعاً لطبيعة عملها إلى:



1

منشطات فقط Full agonists:

- ✓ تتميز بارتباط تام بالمستقبلات وقدرة تامة على الفعل وهي تعمل بشكل أساسي على مستقبلات [المجموعة \$\mu\$](#) وتتضمن العقاقير التالية:
morphine, diamorphine, pethidine, codeine, dextropropoxyphen²
- ✓ ولهذه المجموعة تأثير ضعيف على مستقبلات المجموعة K والمجموعة σ .

2

منشطات ومثبطات Mixed agonist-antagonist:

- ✓ حيث يمتلك الـ pentazocine تأثيراً [منشطاً](#) على مستقبلات المجموعة K وتأثيراً [مثبطاً](#) على مستقبلات المجموعة μ .

3

منشطات ومثبطات ولكن بشكل جزئي Mixed partial agonist-antagonist:

- ✓ تتميز بارتباط تام وقدرة جزئية.
- ✓ يمتلك عقار buprenorphine تأثير [منشط جزئي](#) على مستقبلات μ ، وتأثير [مثبط جزئي](#) على مستقبلات K.

4

مثبطات (معاكسات) opioid antagonist:

- ✓ لا يمتلك الـ naloxone خاصية مسكنة للألم ويستخدم ضمن معالجة زيادة جرعة المورفين.
- ✓ دائماً لدينا الدواء و معاكسه.
- ✓ مثال:
- ملك البوب مايكل جاكسون توفي نتيجة جرعة زائدة من المخدرات مما أدى إلى تثبيط التنفس والوفاة.

² ومثال على dextropropoxyphen هو دواء البروكسيمول والذي سحب من الأسواق لأنه يسبب الإدمان.



سؤال هام جداً



مريض أخذ جرعة زائدة من المورفين، فما هو الدواء الإسعافي الذي يجب إعطاؤه قبل أن يتشبَّط التنفس؟

الجواب: يجب إعطاء معاكسات الأفيون وأهمها الـ naloxone و naltrexone ويتم إعطاؤها وريدياً مما يسرّع من سحب الدواء من المستقبل ويحل محله.

ملاحظة: اشتقت كلمة مورفين من كلمة مورفيوس Morpheus وهو إله الأحلام عند اليونان.

التأثيرات المحيطية Peripheral effects

1. السبيل المعدي المعوي Gastrointestinal tract:

يمكن لزيادة الضغط الصفراوي الناتج عن التشنج spasm الذي تحدثه الأفيونات على مصرة أودي³ أن يزيد من شد المغص الصفراوي biliary colic.

يمكن أن تؤدي اضطرابات المعدة إلى قلة الشهية anorexia، الغثبان nausea، الإقياء vomiting.

تحصل زيادة في فعالية التقطيع ونقص في الحركات الحويّة⁴ على مستوى الأمعاء الدقيقة والغليظة.

وبالتالي فإن إعطاء الأفيونات يترافق مع الإمساك constipation وخاصة عند كبار السن، بحيث يحتاج أكثر من 80% من المرضى إلى الملينات laxative.

ولكن في نفس الوقت فإن ذلك يجعل من هذه العقاقير مفيدة أثناء علاج الإسهال diarrhea.

2. ليس للأفيونات أي تأثير على الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system.

³ مصرة أودي: من العضلات الملساء التي تحيط بالفتحة المشتركة للصفراء والقنوات المعنكية

⁴ الحركة الحويّة: هي الحركة التي تؤدي إلى دفع الطعام عبر القنوات الهضمية، وهي تنشأ من نبضات عصبية في الضفيرة العصبية العظمية.



التحمل والاعتماد Tolerance and dependence

الاعتماد Dependence

- ❖ ذكر سابقاً أن الاعتماد يظهر نفسه على شكل ما يسمى **بمتلازمة الانسحاب** withdrawal syndrome، والتي يمكن أن تظهر في معظم الحالات عندما يتوقف المريض عن أخذ عقار أفيوني كان يستخدمه بشكل خاطئ.
- ❖ خلال 12 ساعة الأولى من بدء الانسحاب opioid withdrawal تكون التأثيرات التي تظهر على المريض نفسية psychological إلى حد كبير لأنه يمكننا التخفيف منها بتقديم دواء وهمي للمريض وهذه التأثيرات هي:



1. العصبية nervousness.
2. التعرق sweating.
3. الرغبة الملحة للحصول على العقار craving.

وسع فهمك:

- غالباً ما يُعطى الأشخاص المعتمدين على المورفين أو الهيروئين Morphine-or heroin-dependent عقار الميثادون Methadone بدلاً عن المورفين أو الهيروئين، ثم يتم تخفيف جرعة هذا الأخير على عدة مراحل، بحيث يتحمل المريض الانسحاب من العقار فيما بعد بشكل كامل.
- كما يستخدم ال بوبرينورفين buprenorphine مؤخراً بدلاً عن الميثادون methadone لأن أعراض الانسحاب منه أخف حتى من الميثادون methadone.
- هذه الأدوية نصف عمرها الحيوي قصير.

التحمل Tolerance

- يحدث التحمل سريعاً عند إعطاء الأفيونات **بشكل مزمن**. حيث يلاحظ على المرضى درجة عالية من **التحمل المتصالب** cross-tolerance بالنسبة للعديد من الأفيونات بحيث يصبح المطلوب جرعة أعلى من الدواء للحصول على نفس التأثير السابق (ولكن لا تبدي كل الأفيونات تحملاً متصالباً).





فإنَّ الأشخاص الذين يطورون حملاً تجاه عقار معين سوف يكون لديهم تحمل تجاه عقاقير أفيونية أخرى بطبيعة الحال.

التحمل: مفهوم يصف رد فعل المريض على دواء معين بعد استخدامه المتكرر.



ملخص لما سبق



الدواء:

هو اى مادة تستعمل لعلاج أو تشخيص الأمراض، والتي تبدل بدورها وظائف الجسم دون التأثير السلبي على الشخص المتعاطي له.

الوصفة الطبية:

هي وثيقة مهمة لا يعطيها الطبيب بدون وجود مريض وسبب للإعطاء، فهي تحمل فكر الطبيب في تاريخ محدد، وتعكس خطته.

لدينا ختان أساسيان للجرعة الدوائية والمسافة بينهما تمثل النافذة العلاجية:

⬡ الخط الأول MEC: الحد الأدنى المؤثر دونه لا يحدث أي تأثير.

⬡ الخط الثاني MTC: الحد الأدنى المسبب للسمية وليس المميت.

العوامل المؤثرة على الجرعة الدوائية:

الوزن، الجنس، العمر، وقت تناول الطعام، طريقة اعطاء الدواء، الحساسية الفردية للمريض.

⬡ حساب الجرعة بالاعتماد على الوزن = وزن الطفل × جرعة البالغ ÷ 70

⬡ حساب الجرعة بالاعتماد على العمر = عمر الطفل × جرعة البالغ ÷ (12 + عمر الطفل)

الشكل الدوائي:

هو الشكل الذي يعبر عن نمط إدخال الدواء إما جهازياً أو موضعياً

الحركية الدوائية:

هي ما يفعله الجسم بالدواء:

الامتصاص، التوزع، الاستقلاب والاطراح.





الدinاميكية الدوائية:

ما يفعله الدواء بالجسم. تتمثل بـ : التأثير الدوائي، والتأثير الجانبي.
مثال:

- حبوب الفياغرا (سيلدينافيل سترات) هو مقوي قلبي وجد أنه مقوي جنسي، فؤخذ كتأثير أساسي.
- مضادات الهيستامين لها تأثير جانبي منوم وبالتالي ممكن أن تعطى كتأثير جانبي مطلوب.

الاعتماد على الدواء

الإنسان المعتمد على دواء معين لا يستطيع يقاف هذا الدواء بشكل مباشر، وإلا سيصاب بـ متلازمة انسحاب الدواء withdrawal syndrome.

الفرق بين الالتهاب والإنتان:

الالتهاب Inflammation : رد فعل الجسم اتجاه كل اعتداء خارجي وهو رد فعل دفاعي.
الإنتان Sepsis: يشير إلى حالة مرضية تتميز بتفاعل التهابي نتيجة عدوى جرثومية وظهور جراثيم.

نصف العمر الحيوي للدواء (Half-life (t_{1/2})

- هو الزمن الذي ينخفض فيه الدواء إلى النصف من لحظة إعطائه.
- في الطريق الحقني يكون تركيز الدواء في اللحظات الأولى أعلى ما يمكن.
- في الطريق الحقني يكون تركيز الدواء في اللحظات الأولى أقل ما يمكن.
- يفيد نصف عمر الدواء في معرفة الزمن الفاصل بين الجرعات الدوائية (تواتر الدواء).

حالة الثبات الدوائي:

هي تحسن علامات المريض منذ لحظة البدء بإعطاء الدواء الصحيح، وهو يحتاج إلى 4-5 أنصاف أعمار حيوية.
في حالة الثبات الدوائي تكون الكمية الداخلة من الدواء = الكمية الخارجة او المطروحة منه

جرعة التحمل:

هي زيادة الجرعة للوصول إلى حالة ثبات التركيز.





التوافر الحيوي:

- عبارة عن الكمية التي وصلت من الدواء إلى الدوران الجهازي.
- الاستقلاب ضمن العبور الأول يعني ذلك استقلاب العقار قبل وصوله إلى الدوران الجهازي.
- الارتباط بالبروتين يبدى فقط الجزء الحر (غير المرتبط بالبروتين) من الدواء ضمن البلازما فعلاً دوائياً.

حجم التوزع (Vd):

- قد يتوزع العقار ضمن كل أو أي من الأجزاء التالية: البلازما، السائل خارج الخلوي، السائل داخل الخلوي.

التنقية:

- تشير التنقية إلى الكمية من العقار التي تنتزع من البلازما ضمن وحدة زمنية واحدة، الأماكن الرئيسية للتنقية هي الكبد والكلية.

الحاجز الدموي الدماغي:

- ضروري لحماية للدماغ.
- لا يكون متطوراً بشكل جيد عند الأطفال.
- الذي لا يعبر الحاجز فلن يؤثر ابداً، أما المواد التي تعبره قد تؤثر وقد لا تؤثر.

المسكنات الأفيونية:

- هي مركبات تعمل على مستوى النخاع الشوكي وما يسمى بالجهاز الطرفي وهذا يعني لها تأثير مركزي.

الأدوية التي تسكن الألم نمطان وهي:

- نمط مركزي : تسمى المسكنات الأفيونية.
- نمط محيطي: تسمى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs



آلية تأثير المسكنات الأفيونية:

- ينتج الدماغ ببتيدات شبيهة بالأفيونات.
- تعتبر كنواقل عصبية.
- ترتبط بمستقبلات خاصة تدعى المستقبلات الأفيونية.
- تتوزع هذه الببتيدات ضمن نواحي الجهاز العصبي المركزي CNS ولكنها تتركز في النخاع الشوكي.

تصنف العقاقير الأفيونية تبعاً لطبيعة عملها إلى:

- منشطات فقط
- منشطات و مثبطات
- منشطات ومثبطات بشكل جزئي
- مثبطات فقط

التحمل:

أخذ جرعة أعلى من الدواء للحصول على نفس التأثير المطلوب ويحدث عند إعطاء الأفيونيات بشكل مزمن

الاعتماد:

يظهر نفسه على شكل ما يسمى بمتلازمة الانسحاب withdrawal syndrome، والتي يمكن أن تظهر في معظم الحالات عندما يتوقف المريض عن أخذ عقار أفيوني كان يستخدمه بشكل خاطئ.

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا الأولى، ونعلمكم أن لهذه المحاضرة تتمة سيكملها الدكتور رشاد في وقت لاحق..

نرجو أن نكون قد وفقنا في عرض الأفكار وحققنا لكم الفائدة ♥♥♥





RBCs