

طرق إعطاء الأدوية وإدخالها إلى الجسم:

هناك طريقتان لإعطاء الأدوية، طريق عام مثل إعطاء الدواء عن طريق الفم والحقن في العضلات.

وهناك طريق موضعي مثل الأنف، ويرجع هذا الاختلاف في إدخال الدواء إلى تتابع عمليات الأيض للدواء، بحيث وجد أن الطريق الموضعي لتحاشي تحلل وصعوبة امتصاص العقار، وعدم وصوله إلى مكان الداء.

1- طريق الجهاز الهضمي:

يعتمد التأثير الصيدلاني للدواء أساسا على سرعة دخول العقار إلى الجسم، وهذه الخاصية ترتبط ارتباطا وثيقا لطريقة إعطاء العقار التي تتحدد في ما يلي:

طريق الفم Oral Administration: وهي الطريقة الأكثر شيوعا والأسهل، فقد يحدث الامتصاص في الفم مباشرة مثل الأدرينالين أو أنه يحدث في المعدة مثل الأحماض الضعيفة، ومعظم الأدوية التي تعطى بواسطة هذا الطريق يحدث لها امتصاص في الأمعاء في منطقة الامتصاص العامة، وهناك عدة عوامل تعيق عملية الامتصاص من خلال هذا الطريق مثل الوسط الحامضي للمعدة، كذلك وجود الغذاء، كما أن هذا الطريق لا يمكن استعماله بالنسبة للأدوية التي يكون مسار ميتابوليزمها سريع في الكبد، خاصة أن الوريد الباطني السفلي يحملها مباشرة بعد الامتصاص إلى الكبد. وفي بعض الحالات يكون طريق المستقيم هو الأفضل بالنسبة لهذا النوع من الأدوية رغم حدوث عملية طرد للدواء أو تهيجات في المستقيم.

2- الحقن Injection:

تعتمد عملية حقن الدواء على إدخال العقار إلى الجسم دون المرور عبر القناة الهضمية أو السطح الجسم (الجلد).

وعموما تكون الجرعات المأخوذة عن طريق الحقن أقل من تلك التي تعطى عن طريق الجهاز الهضمي أو عن طريق سطح الجسم، وتتم هذه العملية وفق التدرج في التركيز كما يلي:

1-2 الحقن تحت الجلد Sub Cutaneous: يلاحظ أن تدفق الدم في منطقة تحت الجلد يكون أقل من

تدفقه عند الحقن في العضلات لذلك يعتمد على هذه الطريقة عندما يراد لهذا العقار أن يمتص ببطيء، كما وجد أن بعض المركبات الصيدلانية يحدث لها امتصاص سريع أكثر مما لو حقنت عن طريق العضلات، إلا أن لهذه الطريقة عيوباً حيث ينتج عنها بعض الآلام مثل التركز الموضعي أو حدوث إصابة للعصب أو الشريان.

3-2 الحقن في العضلات Intra Muscular: وهي الطريقة الأكثر شيوعا بالنسبة لعمليات الحقن، وغالبا ما تتم عملية الحقن في عضلات الورك، وهي تعطي قوة امتصاص أكبر من الطريقة السابقة، ويكون العقار مذابا في الماء أو الزيت أو على شكل مستحلب، وهذا لضمان استمرار مفعول العقار لمدة أطول.

3-2 الحقن في الأوردة Intra Vascular: وهو الطريق الأكثر استعمالا ومعرفة من حيث إدخال أو إيصال العقار مباشرة إلى الدم، تعتبر هذه الطريقة هي الوسيلة الوحيدة التي يتم من خلالها وضع العقار في الدم مباشرة مما يسمح بملاحظة استجابة المريض للعلاج، وتستعمل هذه الطريقة في الحالات المستعجلة، وفي بعض الحالات ينصح بحقن الدواء في القلب مباشرة وذلك لضمان وصول كمية الدواء المستخدمة في العلاج بصورة سريعة إلى القلب وتنشيط عضلاته لعودة انقباضات القلب إلى معدلها الطبيعي.

4-2 الحقن بين الفقرات Intra Vertebral: ويتم الحقن بين الفقرات للأدوية التي تعمل على السائل الدماغي الشوكي Serebro Spinal Fluid أو عندما يتم التخدير في النخاع الشوكي، ولكنه يجب تجنب حقن أدوية قاعدية أو حامضية.

3- المعاملة من خلال الجلد Cutaneous Application:

يتم إعطاء العقار خلال هذا الطريق للمراهم التي تتم بواسطة ذلك أو الأدوية ذات الانتشار السريع من خلال الطبقة الجلدية.

4- إعطاء الأدوية عن طريق الاستنشاق:

ومعظم الأدوية التي تعطى عبر هذا الطريق هي على شكل غازات، وتنتشر بسرعة إلى الدورة الدموية عبر الأنسجة الرئوية كما يستعمل هذا الطريق في حالات التخدير العام، وكذلك لمعالجة الربو وضيق التنفس.

5- طريق المهبل:

يستعمل هذا الطريق في حالات التهابات المهبل، وكذلك بالنسبة للأدوية المستعملة في الحمل.

مقاومة الأدوية Drug Resistance:

هي حالة عدم الحساسية أو انخفاض هذه الحساسية تجاه الأدوية/ أي أن استعمال الدواء لا يعطي أي نتيجة كما كان منتظر.

وتحدث مقاومة الأدوية "خاصة المضادات الحيوية" من بعض العوامل الآتية:

- التأخير في استعمال العلاج.
- عدم استعمال الجرعات اللازمة أثناء العلاج.
- التغيرات المفاجئة التي تظهر على بيئة الجرثومية أثناء العلاج.
- بعض العوامل الثانوية التي ترافق استعمال الأدوية مثل استعمال مضاد حيوي بطيء أو يبطل مفعول مضاد حيوي آخر (استعمال Chloramphenicol و Tetracycline مع Peniciline)

- بعض العوامل المرضية التي تقف عائقا أمام وصول الدواء إلى مراكز التأثير مثل التهاب السحايا.

هذا التغيير الذي يصيب آلية دفاع الجسم ضد الأدوية، والذي يطلق عليه الميكانيكية الحيوية لمقاومة الأدوية تسمح للخلايا بأن تصبح مقاومة للأدوية بواسطة حدوث طفرة، والتي تؤدي (إلى حذف أو تبديل أحد الإنزيمات أو بواسطة التغيير في بعض الخصائص للجزيئات الكبيرة للخلايا التي تبنى وفقا لتحكم وراثي، والتي تعتبر مسؤولة عن الاستجابة للأدوية). وهناك عدة ميكانيكيات لإحداث هذه المقاومة.

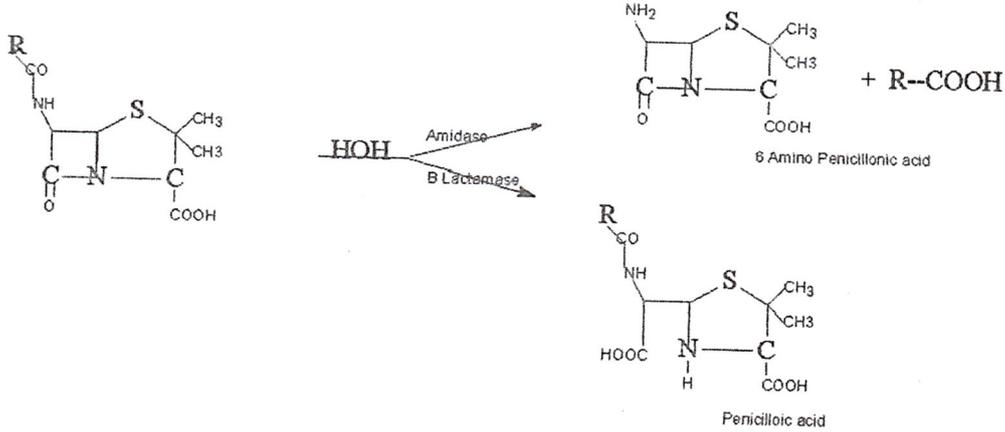
1-إنخفاض مستوى الأدوية داخل الخلايا:

إن انخفاض تركيز الأدوية يحدث نتيجة التغيير في العملية النفاذية الخلوية، حيث يلاحظ أن معدل الأدوية التي تعبر الغشاء بواسطة الإنتشار تقل، وإذا كان الدواء يعبر إلى الخلية بواسطة النقل النشط، فإن الخلل سوف يصيب نظام البرمياز Permease System أو البروتين الحامل بحيث تؤدي مشاركتها في هذه العملية بعد التنشيط إلى اختزال تركيز الأدوية داخل الخلية.

2-زيادة معدل تحطيم الدواء:

أحسن مثال هو مقاومة المضاد الحيوي Penicilline وخصوصا من قبل بكتيريا من جنس *Staphylococcus aureus* حيث تعتمد إلى تخليق إنزيمات تسرع من تحليل الدواء مائيا إلى مركبات غير نشطة، فالإنزيم المشترك لأنواع Penicillines هو β Lactamase الذي يلامس تفاعل تحويل المضاد الحيوي إلى Penicilloic acid بالرغم من وجود إنزيم آخر عند هذه الكائنات هو

Amidase الذي يعطي 6Amino Penicillanic acid وتقوم هذه الكائنات بإفراز الإنزيم الأول إلى الوسط المحيط، حيث يقوم بتحليل المضاد قبل دخوله إلى الخلية، وقد وجد أن الجينات في السلالات المقاومة تعمل على تخليق الإنزيمات من هذا النوع، كما أن بعض السلالات تعمل على ملامسة التفاعل بالإنزيم في المنطقة Periplasmic أي بين الغشاء البلازمي والجدار الخلوي.

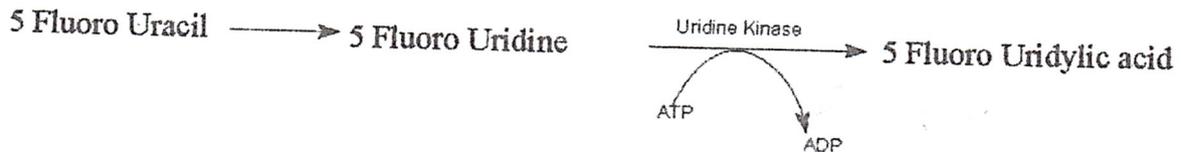


3- تثبيط تحويل الدواء إلى مركبات أكثر فاعلية:

أحسن مثال على هذه الميكانيكية هو استعمال مشابهاة القواعد البيورينية والبريميدينية، والتي تدخل في تكوين الأحماض النووية، فمثلا عند استعمال مركب 5 Fluoro Uracil الذي يعمل على تثبيط تكوين الأورام السرطانية لوحظت مقاومة لهذا الدواء، حيث وجد أن نشاط إنزيم Uridine Kinase ينخفض عند السلالات المقاومة لهذا الدواء.

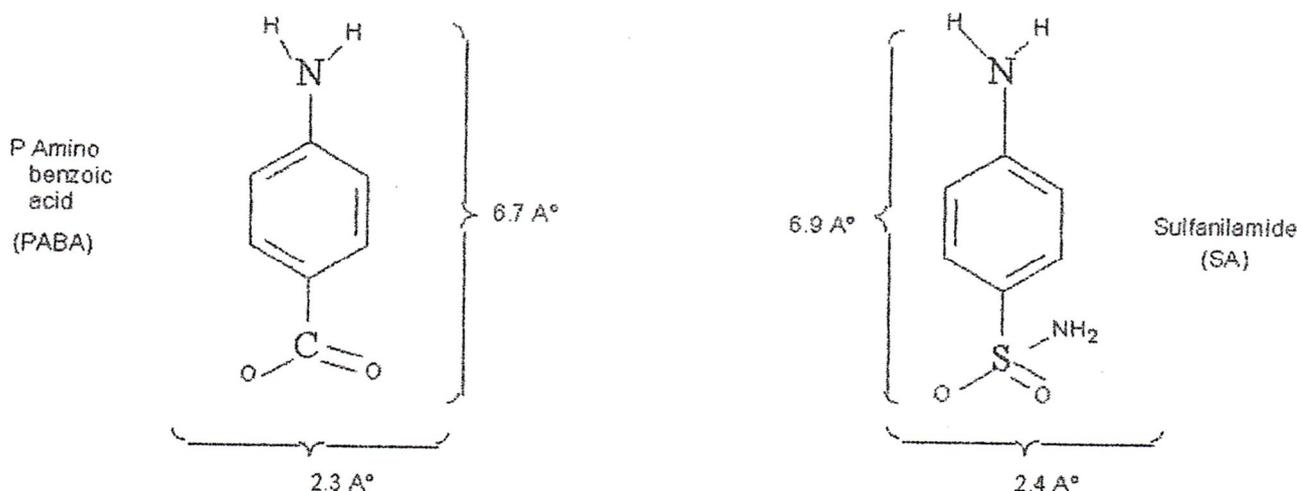
يقوم هذا الإنزيم بلامسة فسفرة مركب Uridine إلى Uridylic Acid وكذلك مركب

5 Fluoro Uridine إلى مركب 5 Fluoro Uridylic acid في وجود جزيئة ATP الذي يعتبر المعطي للفوسفات، هذا النقص في الإنزيم يؤدي إلى تثبيط تحويل المركب إلى الصورة النشطة، مما يقلل من إمكانية دخولها في تكوين الاحماض النووية.



4-زيادة تركيز الممثلة التي تضاد فعل الأدوية:

تعتبر هذه الميكانيكية من البحوث الأولية التي تم إجراؤها بمجرد ظهور احتمالات مقاومة الأدوية، وكمثال لها هو مقاومة مركب Sulfanilamide (SA) حيث يستعمل مركب P Amino Benzoic Acid (PABA) في بكتيريا Staphylococcus التي حدثت فيها طفرة مقارنة بسلالة الآباء الحساسة لمركب Sulfanilamide حيث أن الزيادة في مركب (PABA) هي الأساس في مقاومة الخلايا للعقار، وهذه الزيادة كافية لحساب وملاحظة درجة المقاومة بواسطة التنافس بين المضاد والمركب المثبط لمركب Sulfanilamide، حيث يتنافس كل من (PABA) و (SA) على الدخول في عمليات تكوين مركب Dihydro Floic Acid (DHFA) نظرا للتشابه الكبير بين هذين المركبين، حيث يتم التفاعل بتكاثف (PABA) مع مركب Petredine لتكوين مركب (DHFA) المركب المهم جدا في بناء القواعد البيورينية، وتخليق البروتين على مستوى الريبوزومات، لذلك فإن زيادة مستوى (PABA) في السلالة البكتيرية الغير حساسة يؤدي إلى مقاومة المضاد الحيوي (SA) وذلك من خلال تخليق وبناء مركبات تتنافس مع العقار بصورة نشطة وكبيرة.



5-تغير كمية الإنزيمات المسؤولة عن هدم الدواء:

إن مستوى الإنزيمات في الخلايا يخضع لاحتياج الجسم للإنزيم من خلال عمليات التكرار، ونسخ mRNA المسؤول على تكوين إنزيم معين، ويزداد عمل الإنزيم كلما كانت كمية مادة التفاعل بتركيز عال، إما بتنشيط الإنزيم نفسه أو بتحفيز الجين المسؤول على تكوين ذلك الإنزيم، مما ينتج عنه زيادة محتوى الإنزيم في حد ذاته، ومن أمثلة هذه الميكانيكية هي زيادة مستوى الإنزيم في السلالات المقاومة للأدوية المضادة لتخليق Folic Acid في البكتيريا، ويمكن دراسة هذه الظاهرة بالنسبة لإنزيم Dihydro Folate Reductase في مقاومة البكتيريا من النوع *Diplococcus neupnomiae*

حيث تحدث طفرات وراثية مختلفة في مناطق الجين تؤدي إلى زيادة كبيرة في محتوى الإنزيم مع عدم التغيير في خصائص الإنزيم.

6- الإقلال من ملائمة المستقبلات للأدوية:

تعتمد هذه الميكانيكية على تكييف البروتين والأحماض الأمينية الداخلة في تركيبه، وكذلك التمييز في تحريض تغيير تركيب البروتين المكون للمستقبل، وهذه العملية تتطلب إحداث طفرة في تركيب الجين الذي يتحكم في تكوين مستقبلات ما، حيث يؤدي التغيير في ترجمة الشفرة الوراثية إلى التغيير في الأحماض الأمينية أو في تتابع نفس الأحماض، بحيث يؤدي التغيير في حمض أميني واحد إلى تكوين عديد بيبتيدي ذو نشاط معدل نوعا ما، لكن عند التغيير في مجموعة كبيرة من الأحماض الأمينية فإنه ينتج بروتين مغاير، وهذا التغيير في الجينات وفي الأحماض الأمينية أو في تبديل أوضاعها يؤدي إلى تكوين مستقبلات ذات ملائمة قليلة تجاه الارتباط بالدواء.

المظاهر التي تضاد استعمال الأدوية:

ويقصد بها تلك المظاهر والحالات التي يصعب عندها استعمال الأدوية، بحيث يمنع أو ينصح بتجنب استعمال الدواء أو تعاطيه عندما يلاحظ ظهور مؤشرات تدل على حدوث تفاعلات عكسية تجاه ذلك الدواء.

وتشمل هذه المظاهر مكل من السمية والحساسية وعدم تحمل الدواء.

1-سمية الأدوية Drug Toxicity:

يمكن القول أنه لا يوجد دواء ليس له مفعول سام، ولكن هذا المفعول قد يكون قليلا وأحيانا قد يكون خطيرا أو مميتا، وفي بعض الحالات يظهر هذا المفعول سريعا وفي حالات أخرى لا يظهر إلا بعد تناول الدواء لفترة طويلة، وهذا المفعول قد يظهر عند بعض المرضى، كما يظهر عند تناول دواء آخر في نفس الوقت.

ومع زيادة وتنوع الادوية الشائعة الإستعمال، فإن سمية الأدوية أصبحت شاغلا لكثير من العلماء، ومن أهم العوائق في المعالجة الكيميائية chemotherapy ، وهناك العديد من الأمراض الناشئة من تناول الأدوية ولم يكشف بعد عن آلية حدوثها، مما يتطلب ذلك إجراء بحوث تجريبية على الحيوانات لتقييم مدى السمية، واكتشاف طرق الفاعلية ومعرفة هذه الآليات بغية التوصل إلى رفع الكفاءة العلاجية للأدوية مع أقل تأثير سام ممكن.

2-الحساسية Drug Allergy:

التجاوب للأدوية هو عبارة عن تفاعلات عكسية كنتيجة لتماس سابق مع نفس الدواء أو مع بعض المركبات الشبيهة له، ويمكن تعريف حالة الإستجابة (بأنها حساسية مفرطة تنتج لدى أفراد يعالجون كيميائيا بجرعات في الحدود الدنيا)، أي أن الأدوية التي تحدث تفاعلات الإستجابة وظهور الحساسية تتطلب وجود نفس الدواء سابقا، حيث أنه عند التعرض للدواء في المرات اللاحقة يحدث تفاعل بين مولد المضاد (الدواء) والجسم المضاد مما يؤدي إلى ظهور الحساسية، حيث أن هناك زمن فاصل بين الإحساس لوجود الدواء والاستجابة له، وظهور هذه الإستجابة يشمل مجموعة من الأعضاء والأجهزة (حيث تكون ذات خطورة في إصابات جلد الأطفال) كما تختلف الاستجابة باختلاف الأنواع، والملاحظ أن في الإنسان فإنها تشترك في كونها تشمل الجلد، فتؤدي إلى حدوث أحد أو مجموعة من الظواهر. وكمثال فإن الحساسية والاستجابة لمركب Sulfanilamide تظهر دائما على شكل إلتهاب جلدي

Dermatitis والتهاب الملتحمة Counjunctivity وحمى. أما بالنسبة إلى Penicilline فتؤدي إلى طفح جلدي (ورم) وحكة متواصلة.

3-عدم تحمل الأدوية Drug Idiosyncrasy:

هي الاستجابة للأدوية الراجعة لاستعداد وراثي، وهي تلك الحساسية القليلة أو المفرطة للدواء لأشخاص يعالجون بالجرعات الدنيا من الأدوية، وتسمى بحالة عدم تحمل الدواء Idiosyncrasy والتي يمكن تعريفها كما يلي: (هي الخصائص التي تميز الفرد ذو القابلية الشاذة = الغريبة = للإستجابة للدواء)، ويمكن تحديدها من الناحية الوراثية بأنها التفاعلات العكسية الغير عادية للأدوية، ولا يمكن اعتبار التفاعلات العكسية الفجائية للأدوية نتيجة الحقن لجرعات عالية في الأوردة أو الشرايين والتي تؤدي كلها إلى إصابات خطيرة مميتة بأنها من جملة ظواهر عدم تحمل الأدوية.

أهم الفروق بين سمية وحساسية وعدم تحمل الدواء

1-الحدوث:

يعتبر هذا العامل غير أساسي من حيث تمييز الأنواع الثلاثة إلا أن ظاهرة عدم تحمل الدواء تعتبر نادرة لأنها تعتمد على الاستعداد الوراثي الغير عادي.

2-العلاقة بالجرعة:

التأثير السام للدواء يعتمد أساسا على الجرعة، وحيث أن عدم تحمل الدواء فهي مميزة للفرد، وفي جميع الحالات فغن الجرعة العادية تؤدي إلى ظهور هذا التأثير، أما الحساسية فهي شاذة في هذا حيث أن آثار من مضاد حيوي مأخوذ مع الغذاء كافي لإحداث الحساسية.

3-التعرض السابق للدواء:

هذا العامل ليس أساسيا في حالتي السمية وعدم تحمل لكنه أساسي بالنسبة لحالة الحساسية سواء تم التعرض المسبق له في شكله الصيدلاني أو مع الغذاء.

4-الخاصية الكيميائية:

إن التأثير السام وعدم تحمل الدواء يمكن كشفهما مباشرة من خلال التركيب الكيميائي للدواء، وكذلك ثبوت نوعية وعلاقة التركيب بالنشاط، بينما في حالة الحساسية فإنه يمكن كشفها من خلال تفاعل

.Antigene-Antibody

5-الميكانيكية:

في ظاهرة الحساسية فإن الأساس المناعي هو الظاهر من خلال ظهور وسريان الاجسام المضادة في الدم، وفي الأنسجة ذات العلاقة بالحساسية، وتكون الاجسام المضادة خاصة بحساسية الدواء وذات علاقة وثيقة بالمركب، والعكس فإن طبيعة التأثير السام أو عدم تحمل الدواء يمكن الكشف عنها من خلال الدواء نفسه.