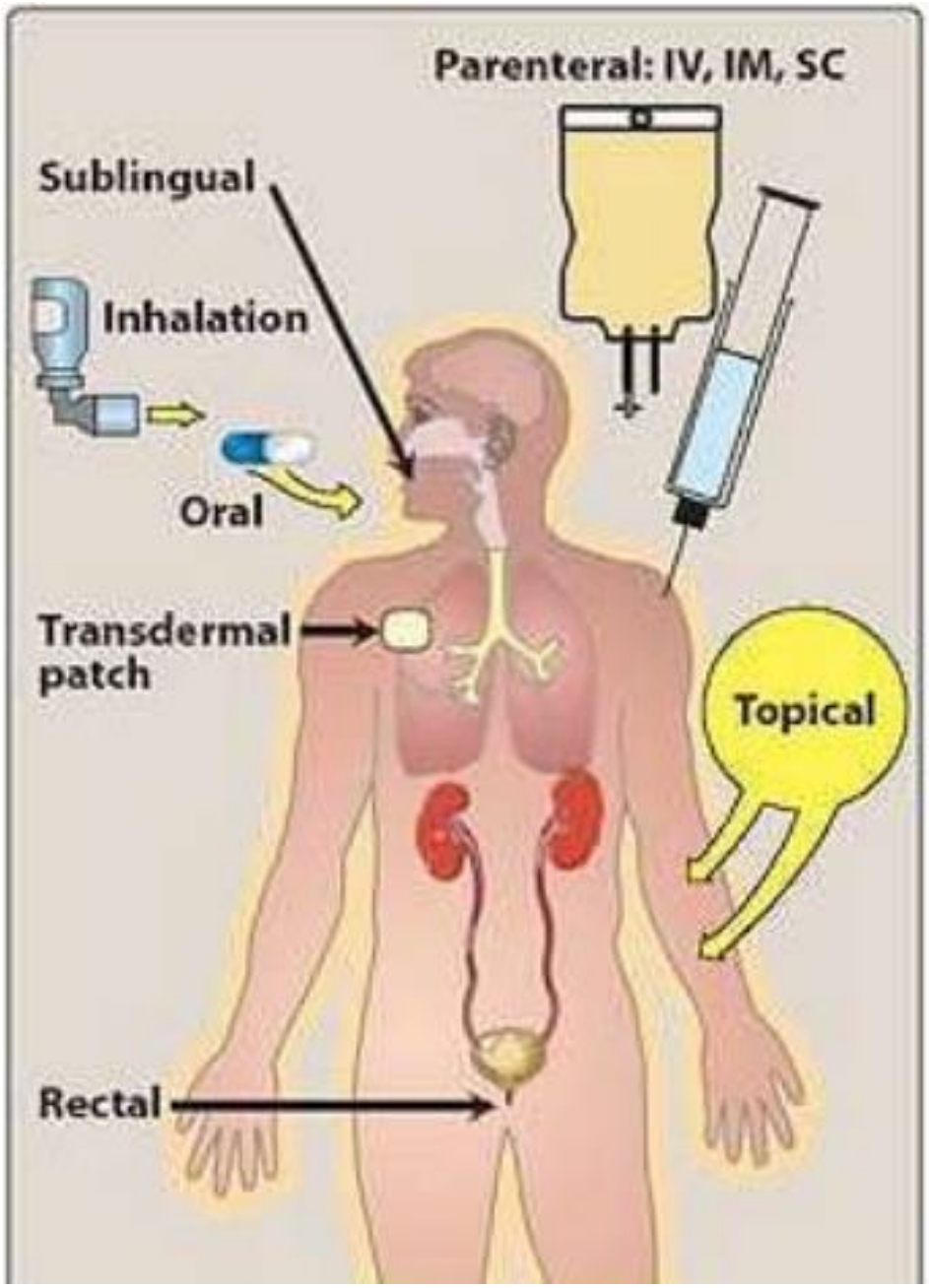
مقدمة في علم تأثير الأدوية

د. طلة المللي

مفاهيم أساسية

- **علم الأدوية Pharmacology:** هذه الكلمة مشتقة من دمج لكلمتين باللغة اليونانية: Pharmakon (دواء) + logos (دراسة)، وبالتالي فهو العلم الذي يدرس التأثيرات المتبادلة بين الدواء والكائن الحي.
- **التأثيرات الدوائية Pharmaco*dynamics***: تتضمن دراسة التأثيرات التي يُحدِثها الدواء في الكائن الحي من خلال دراسة تفاعل الدواء مع الهدف الحيوي أو المستقبِل.
- **الحرائك الدوائية Pharmaco*kinetics***: تتضمن دراسة تأثير الكائن الحي على الدواء، وبالتالي دراسة العوامل التي تحدد كمية الدواء في مواقع التأثير بعد إعطائه بأوقات متباينة.

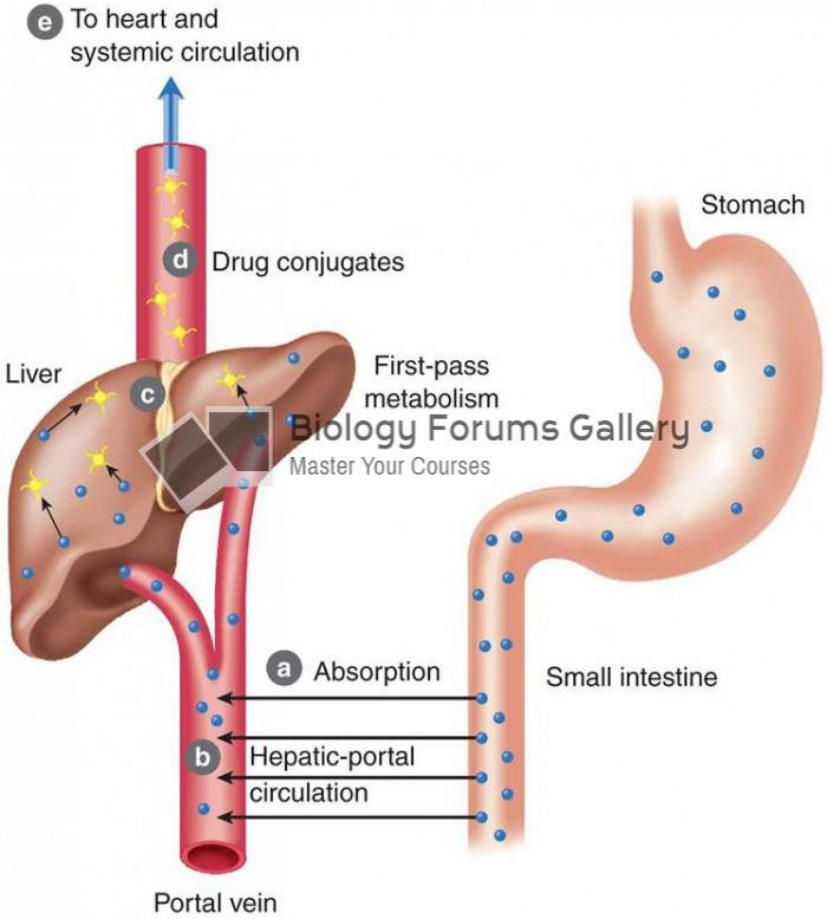
طرق إعطاء الأدوية



- أهم العوامل التي تتحكم بطرق إعطاء الدواء:
  - خواص الدواء مثل انحلاله بالماء، تخربه بأنزيمات أو حموضة المعدة أو قلوية الأمعاء
  - الحالة المَرَضية والهدف العلاجي (حالة إسعافية، مريض في غيبوبة، إقياء شديد)
- تُعطى الأدوية إما جهازياً Systemic أو موضعياً Local.
- يستعمل التطبيق الموضعي بقصد التأثير على العضو الهدف مباشرة (جلد، عين، أذن، أنف، رئة، مهبل، مستقيم) مما يساعد على الحد من التأثيرات الجانبية على الأعضاء الأخرى.

Routes of adminstration طرق إعطاء الأدوية

1. **الطريق المعوي Enteral أو الفموي (per os (p.o.:** أهم ميزاته سهولة تناوله من قبل المريض، غير مؤلم، نادراً ما يؤدي إلى خمج جهازي. لكنّ الدواء يتعرّض إلى بيئة حمضية شديدة في المعدة وقلوية شديدة في الأمعاء مما يقلّل من امتصاصه. بالإضافة إلى أن جميع الأدوية الممتصة عبر هذا الطريق تدخل الدوران الدموي عبر وريد الباب لتصل إلى الكبد حيث تُستقلَب بالمرور الكبدي الأول فتقل فعاليتها قبل توزعها ووصولها للعضو الهدف كما يبطؤ تأثيرها.



طرق إعطاء الأدوية Routes of adminstration

II. **الحقن Parenteral**: وفيه يتم إعطاء الدواء بحيث يعبر حواجز الدفاع في الجسم ويدخل مباشرة إلى الدوران الجهازي أو إلى نسج أخرى. وأهم طرقه الحقن الوريدي، العضلي، تحت الجلد وفي القراب. أهم ميزات الحقن:

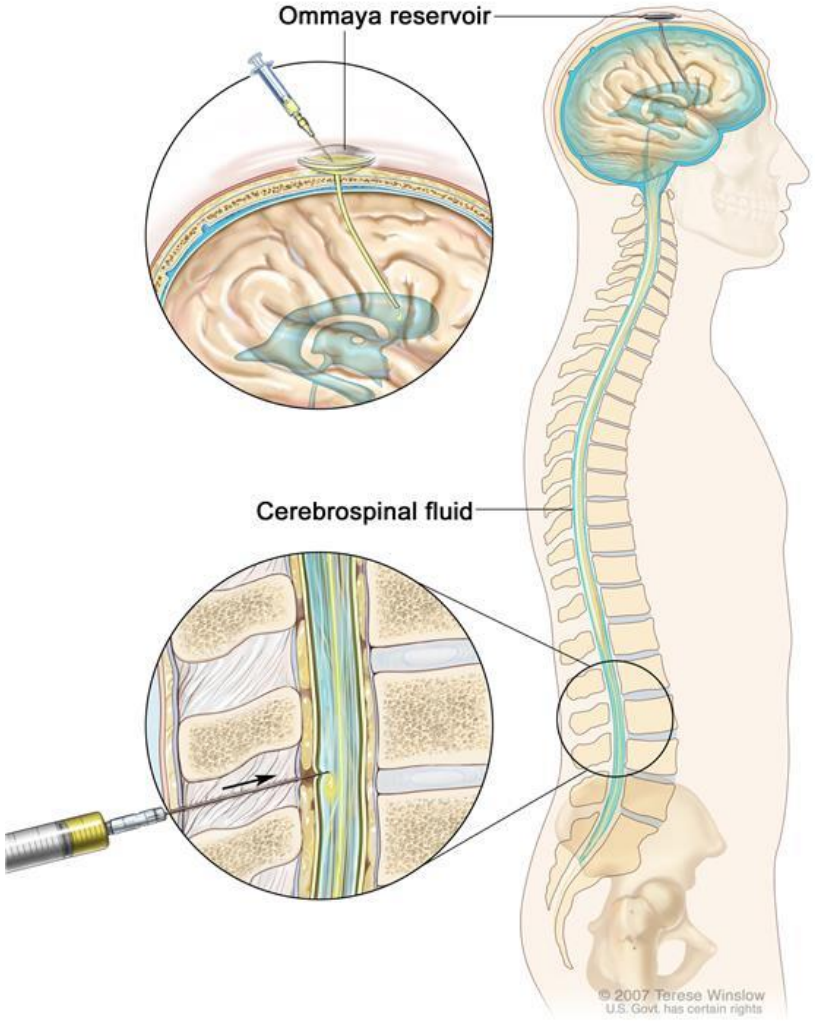
- ✓ السرعة في التأثير لذلك يفضل في الحالات الإسعافية
- ✓ تجنب المرور الكبدي الأول
- ✓ تجنب الظروف القاسية في جهاز الهضم لذلك يُفضّل للأدوية قليلة الإمتصاص أو التي تتخرب في السبيل الهضمي

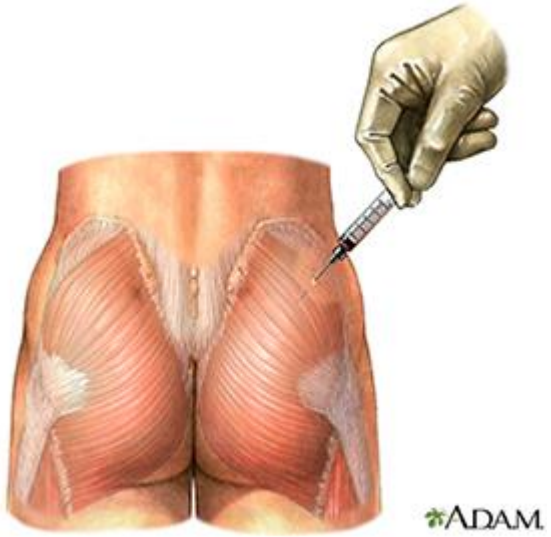
وأهم سيئات طرق الحقن:

- ✓ خطورة الإصابة بأخماج مصاحبة للعلاج
- ✓ ضرورة إعطائها من قبل مختصين في الرعاية الطبية
- ✓ بسبب السرعة في التأثير يمكن أن تسبّب التسمم للمريض إذا تم إعطاؤها بسرعة كبيرة أو بجرعات غير مناسبة
- ✓ مؤلمة

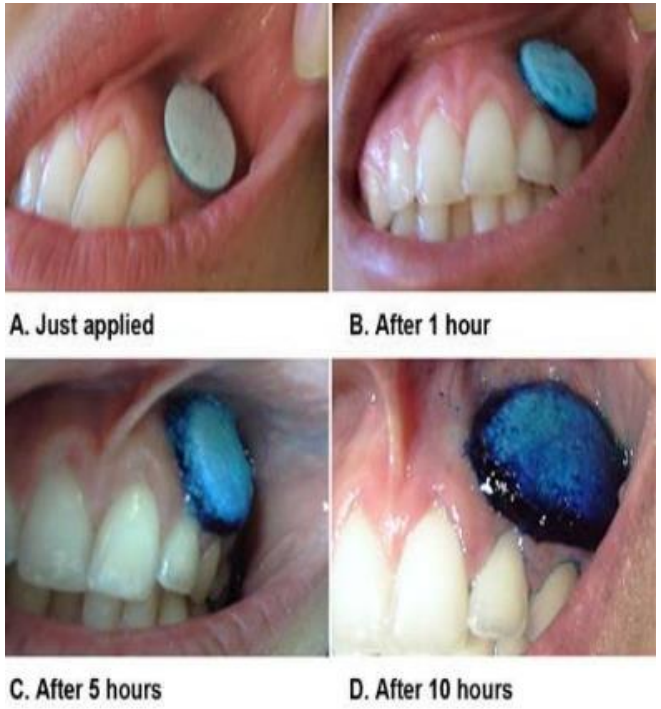
طرق إعطاء الأدوية Routes of administration

- الحقن الوريدي Intravenous IV: بالإضافة إلى الميزات السابقة، يصل الدواء المحقون وريدياً بتركيز مرتفع إلى الدوران كما أنه يمكن عن طريق التسريب الوريدي المستمر التحكم بالجرعة التي يتم إيصالها Controlled Drug Delivery بحيث يتم ضبط الجرعة الدوائية التي يتم إيصالها في أي وقت.
- الحقن العضلي Intramuscular IM: متوسط السرعة في التأثير ويمكن استخدامه لإعطاء الأدوية ذات الأساس الزيتي. لكنه مؤلم ويسبب نزفاً داخل العضل IM Hemorrhage.
- الحقن داخل القِراب Intrathecal IT: لتجاوز الحاجز الدموي الدماغي وإدخال الدواء مباشرة ضمن السائل الدماغي الشوكي.
- الحقن تحت الجلد Subcutaneous SC: عندما تكون منطقة الحقن فقيرة بالأوعية الدموية مثل النسج الشحمية يكون التأثير أبطأ منه في المناطق الجيّدة التروية الدموية. يمكن استخدامه لإعطاء الأدوية ذات الأساس الزيتي.



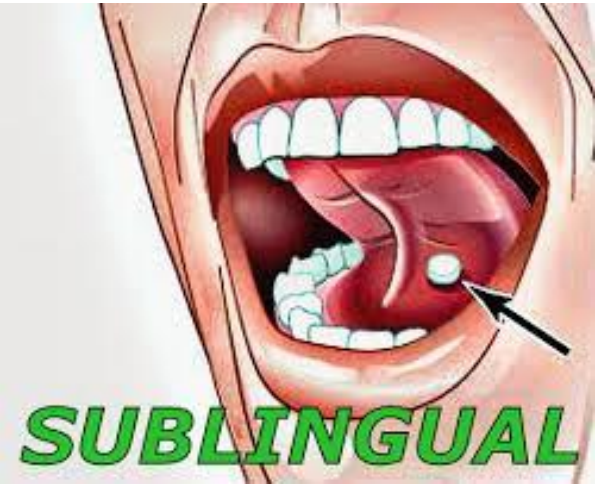


طرق إعطاء الأدوية Routes of administration



III. عبر الأغشية المخاطية Mucous Membrane: تتميز بأنها غنية بالتروية الدموية مما يسمح بسرعة وصول الدواء إلى الدوران الجهازي ومنه إلى العضو الهدف دون تأخير. كما يتم تجنب المرور الكبدي الأول والظروف القاسية للجهاز الهضمي. بالإضافة إلى أن احتمال الخمج المرافق منخفض. من أهم طرق الإعطاء عبر الأغشية المخاطية:

. **تحت اللسان Sublingual**: يسمح وضع الدواء تحت اللسان بانتشار الدواء إلى الشبكة الوعائية الشعرية ومنها يدخل للدوران الجهازي مباشرة. يمتاز الدواء المعطى بهذا الطريق بسرعة الامتصاص، سهولة الإعطاء، ندرة حدوث الإنتان، تجنب الوسط الهضمي القاسي، وتجاوز الأمعاء والكبد وتجنب الاستقلاب بالمرور الأولي.



. إعطاء شدقي **Buccal**

. عينية **Ocular**

طرق إعطاء الأدوية Routes of administration

. **طريق الاستنشاق:** يقدم هذا الطريق إيتاءً سريعاً للدواء عبر السطح الواسع للأغشية المخاطية للسبيل التنفسي والظهارة الرئوية، منتجاً بذلك تأثيراً سريعاً كما في الحقن الوريدي. يستعمل طريق الإعطاء هذا للأدوية الغازية (مثلاً بعض المُبنّجات أو الأدوية التي تتبعثر Dispered في الضبوب aerosol). يعد هذا الطريق فعالاً وملائماً عند المصابين بالشكايات التنفسية (مثل الربو أو الداء الرئوي المسد المزمن COPD) وذلك لأن الدواء يؤتى مباشرة إلى مقر الفعل وتكون تأثيراته الجهازية صغيرة. من الأدوية التي يمكن إعطاؤها عبر هذا الطريق: ألبوتيرول، والستيروئيدات القشرية كالفلوتيكازون.

. **داخل الأنف:** يتضمن إعطاء الأدوية مباشرة داخل الأنف، ويستعمل مع مضادات الاحتقان الأنفية كالستيروئيد القشري المضاد للالتهاب *mometasone furoate*. يعطى الديزموبرسين Desmopressin داخل الأنف لمعالجة البيلة التفهة ويستعمل *الكالستيونين سالمون* وهو هرمون ببتيدي في معالجة تخلخل العظام وهو متوفر أيضاً كإرذاذ أنفي. أيضاً، الدواء المساء استعماله الكوكائين الذي يؤخذ عموماً عبر الاستنشاق.

. **بطريق الأدمة:** يحقق هذا الطريق تأثيرات جهازية بتطبيق الدواء مباشرة على الجلد عادة عبر لصاقة عبر الأدمة. يختلف معدل الامتصاص بشكل واضح اعتماداً على الخصائص الفيزيائية للجلد في موضع التطبيق. يستعمل هذا الطريق غالباً من أجل الإيتاء المستمر للأدوية كما في النتروغليسيرين الدواء المضاد للخناق، ومضاد الإقياء السكوبولامين، واللصاقة المانعة للحمل (Ortho Evrea) التي تعطى مرة واحدة أسبوعياً وتملك فعالية مماثلة لمانعات الحمل الفموية.

. **المستقيمي Rectal:** 50% من العود الوريدي في منطقة المستقيم يعبر الدواران البابي، ولذلك فإن التحول الحيوي للأدوية قليل. وبشكل مشابه للطريق تحت اللسان، يمتلك الطريق المستقيمي مزايا إضافية من قبيل تجنيب الدواء التخرب بواسطة الإنزيمات المعوية أو حموضة المعدة. ويفيد الطريق الشرجي أيضاً في إعطاء الأدوية التي تحرض الإقياء إذا أعطيت عبر الفم، أو إذا كان المريض يعاني من الإقياء في الأصل، أو إذا كان غير واع. (لاحظ: يستعمل الطريق المستقيمي على نحو شائع لإعطاء مضادات الإقياء.) إلا أن الامتصاص المستقيمي عادة متبدل وغير كامل، كما أن كثيراً من الأدوية تخرش مخاطية المستقيم.

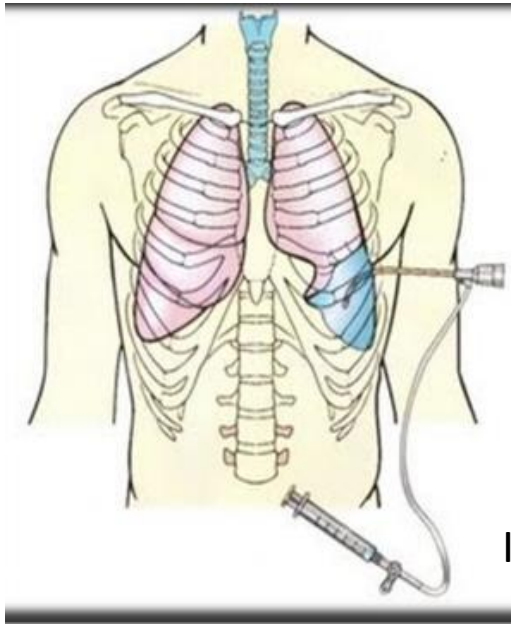
طرق إعطاء الأدوية Routes of administration

الطريق الموضعي: يستعمل التطبيق الموضعي عندما يكون التأثير الموضعي للدواء مرغوباً. يطبق مثلاً كريم Clotrimazol مباشرة على الجلد لمعالجة الفطار الجلدي، ويطبق كل من التروبيكاميد والسايكلوبنتولات كقطرات مباشرة على العين لتوسيع الحدقة مما يسمح بقياس أخطاء الإنكسار.

Routes of administration طرق إعطاء الأدوية

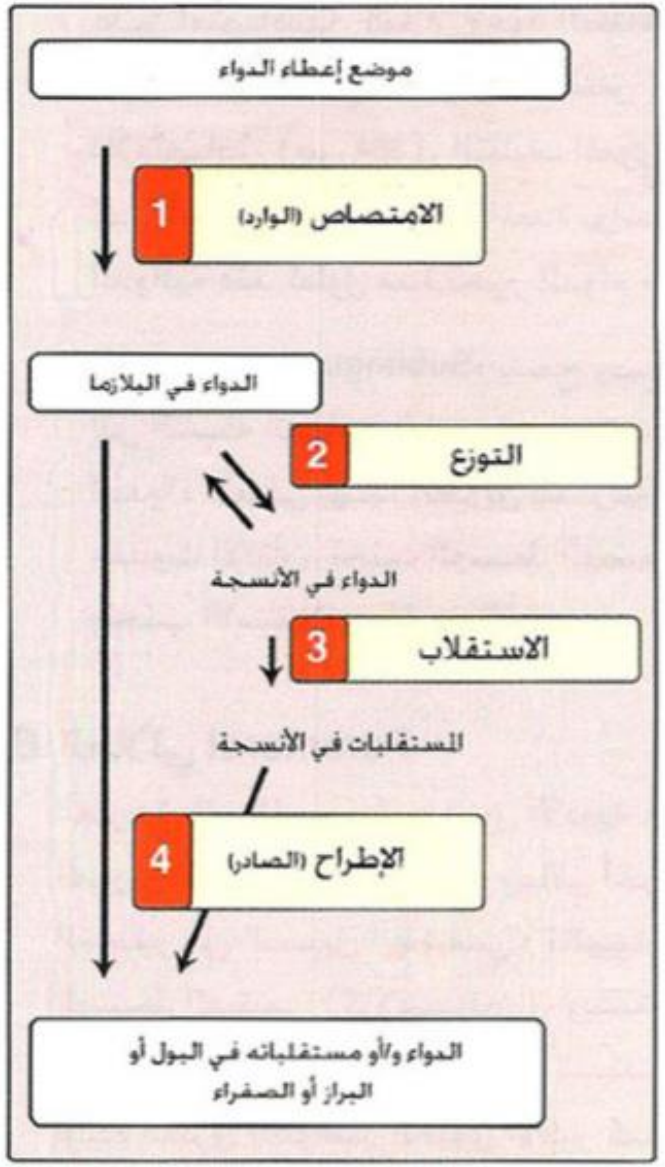
ملاحظات:

- توجد طرق أخرى للحقن مثل: الحقن داخل المفصل Intra-articular، الحقن داخل العظم IO (Intraosseous)، الحقن ضمن البريتوان أو الصفاق IP Intraperitoneal، الحقن ضمن الجنب Intrapleural
- يُستعمل الحقن في البشرة Intradermal في اختبارات التحسس وفي إعطاء لقاح السل، ويكون الإمتصاص هنا أبطأ من الحقن تحت الجلد SC.



Intra pleural injection

Pharmacokinetics الحرائك الدوائية



الشكل 1.1
مخطط يبين امتصاص وتوزع واستقلاب وإطراح الدواء.

يؤثر الكائن الحي على الدواء خلال حركته عبر الجسم عبر أربعة مراحل تعرف ب ADME

Absorption الامتصاص

Distribution التوزع

Metabolism الاستقلاب

Excretion الإطراح

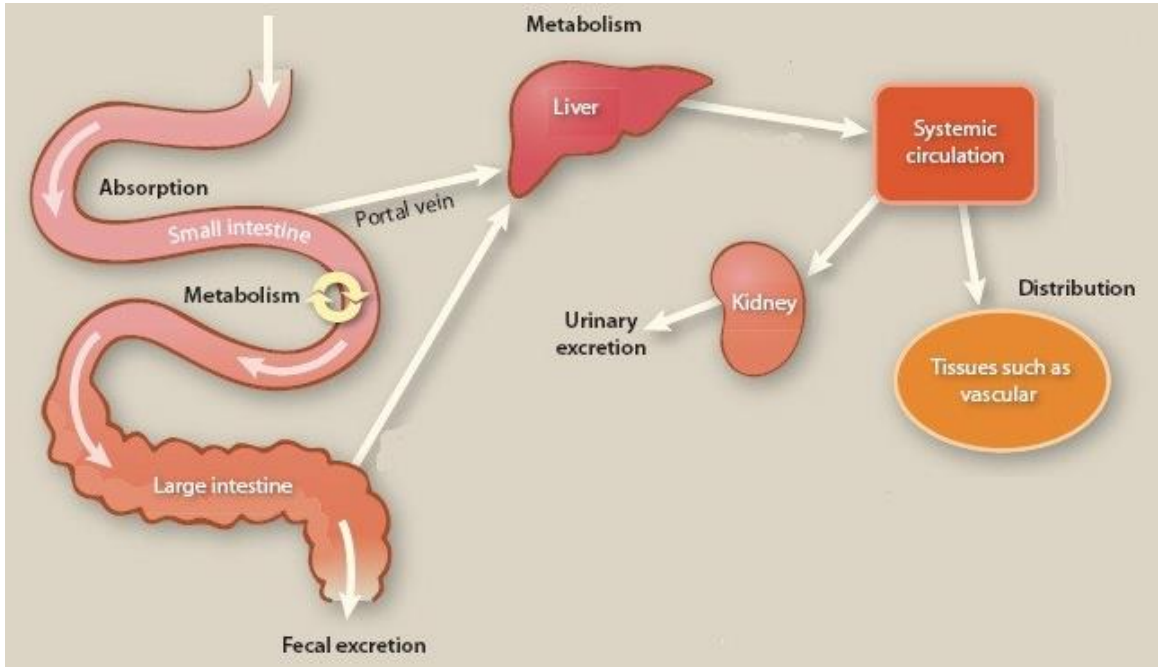
ADME

1- **الامتصاص Absorption:** يهدف إلى إيصال الدواء من مكان إعطاء الدواء إلى الجهاز الدوراني

تأثير المرور الأول عبر الكبد First pass effect :

عندما يتم امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي ، فإنه يمر عبر الوريد البابي إلى الكبد قبل أن يصل إلى الدورة الدموية العامة . وهذا قد يكون مهماً باعتبار أن العديد من الأدوية تستقلب أثناء مرورها في الكبد بحيث أن جزءاً من الدواء الممتص فقط يصل بشكل فعلي إلى الدورة الدموية . يدعى هذا الاستقلاب للدواء في الكبد " تأثير المرور الأول "

إن الأدوية التي تتأثر جداً للمرور الأول تكون غالباً غير فعالة إذا أعطيت عن طريق الفم ، ومثال ذلك : اللينوكائين والغليسيريل ثلاثي النترات



- يعتمد الفعل الدوائي على وصول الدواء لموقع التأثير **بتراكيز** كافية **ولمدة** كافية.
- يعتمد تأثير الدواء سواء العلاجي أو السمي على تركيزه في موقع التأثير.
- بعد امتصاص الدواء ووصوله إلى الدوران عليه أن يجد طريقه إلى موقع التأثير.
- يصنف خروج الدواء من الدوران في نوعين عكوس وغير عكوس:

- ***عملية التوزع Distribution***: خروج الدواء من الدم إلى النسج بشكل عكوس *Reversible* بسبب إمكانية عودة الدواء من النسج إلى الدم ومنه لموقع الفعل الدوائي.

- ***عملية الإطراح Excretion***: خروج الدواء من الدم عبر أعضاء الإطراح بشكل غير عكوس *Irreversible* بسبب عدم تمكن الدواء من العودة إلى الدوران الجهازي.

- تتم عادة مراقبة تراكيز الأدوية في البلازما وليس في موقع التأثير بسبب صعوبة معرفة التركيز هناك، إلا أن هنالك دوماً حالة من التوازن تنشأ بين التراكيز في البلازما والتراكيز في النسج مما يجعل مراقبة التراكيز في البلازما مشعراً كافياً.

- تفيد العلاقة بين التراكيز البلازمية واستجابة المريض بأن هنالك مجال للتركيز يُبدي ضمنه الدواء تأثيره العلاجي دون إظهار التأثيرات الجانبية أو السمية (أو تظهر بالحد الأدنى) يُدعى النافذة العلاجية.

- يتعلق تركيز الدواء في البلازما بمحصلة عمليات الإمتصاص، التوزع، الإستقلاب، والإطراح، فبعد الإمتصاص تبدأ التراكيز البلازمية بالإرتفاع ليبدأ بعدها الإطراح، حيث أنه في الغالب يكون الإمتصاص أسرع من الإطراح لذلك نحصل على قمة *Peak* للتركيز يتبعها انخفاض.

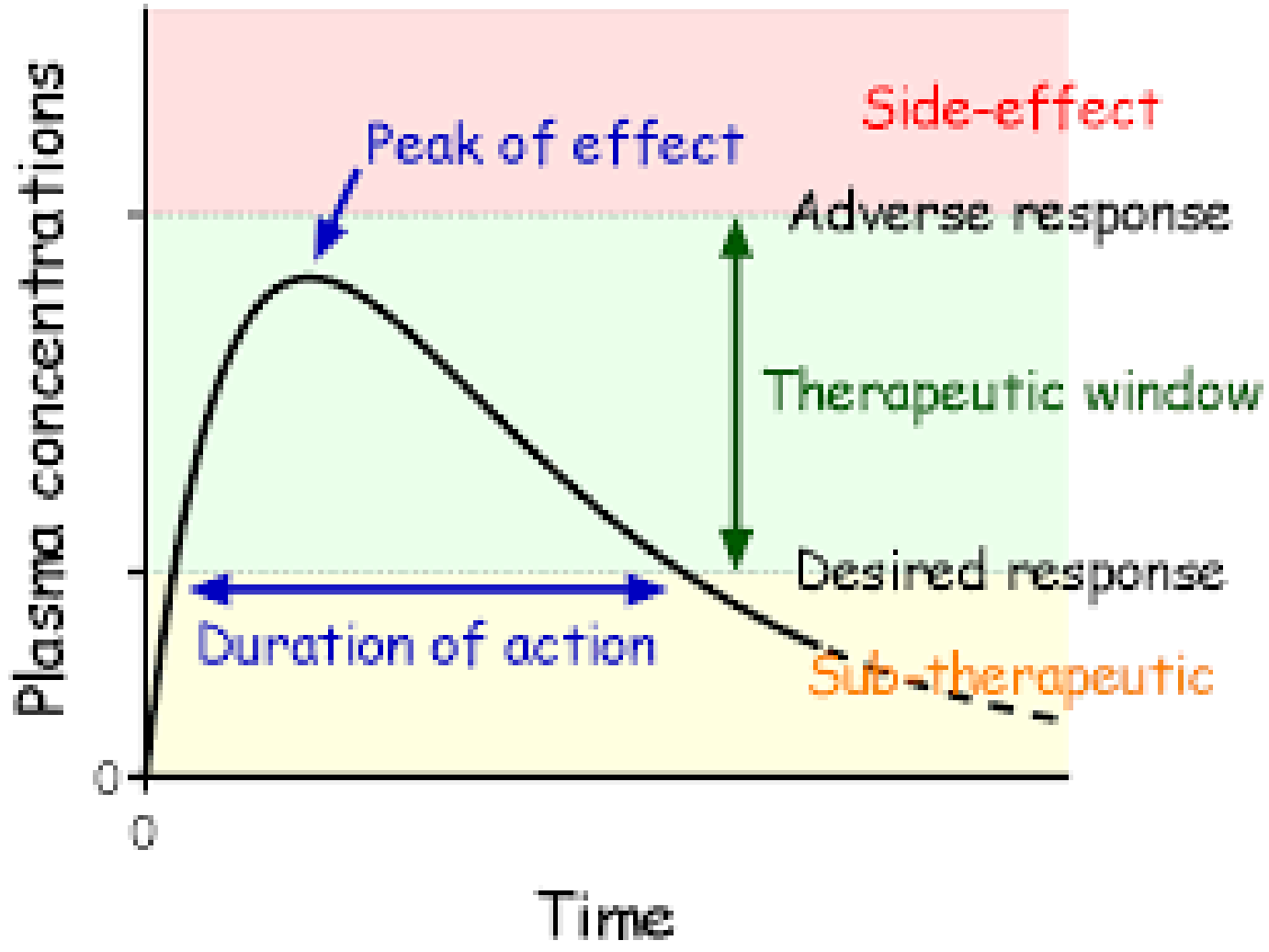
- تؤدي محصلة تكرار الجرعات الدوائية للوصول إلى مستوى ثابت *Plateau* لتركيز الدواء في الدم.
- في حال كانت الجرعة مناسبة يكون هذا التركيز الثابت ضمن النافذة العلاجية.
- يعتمد نمط وطريقة الإعطاء *Regimens* بشكل أساسي على المريض، نوع المرض وشدته، حيث أن أفضل نظام علاجي هو القادر على المحافظة على تركيز الدواء ضمن النافذة العلاجية.

النافذة العلاجية والمشعر العلاجي

- **النافذة العلاجية Therapeutic Window**: تمثّل مجال الجرعات أو التراكيز الدوائية التي تُحدِث استجابة علاجية دون حدوث سمّية أو تأثيرات جانبية غير مرغوبة لدى عينة من المرضى. فبالنسبة إلى الأدوية التي تكون نافذتها العلاجية صغيرة يجب مراقبة مستويات الدواء في البلازما بشكلٍ دائم للحفاظ على إعطاء الجرعة الفعّالة دون تخطّي المستوى الذي قد يؤدي إلى التسمم. ويمكن أن يتم التعبير عن النافذة العلاجية كمّيّاً من خلال:

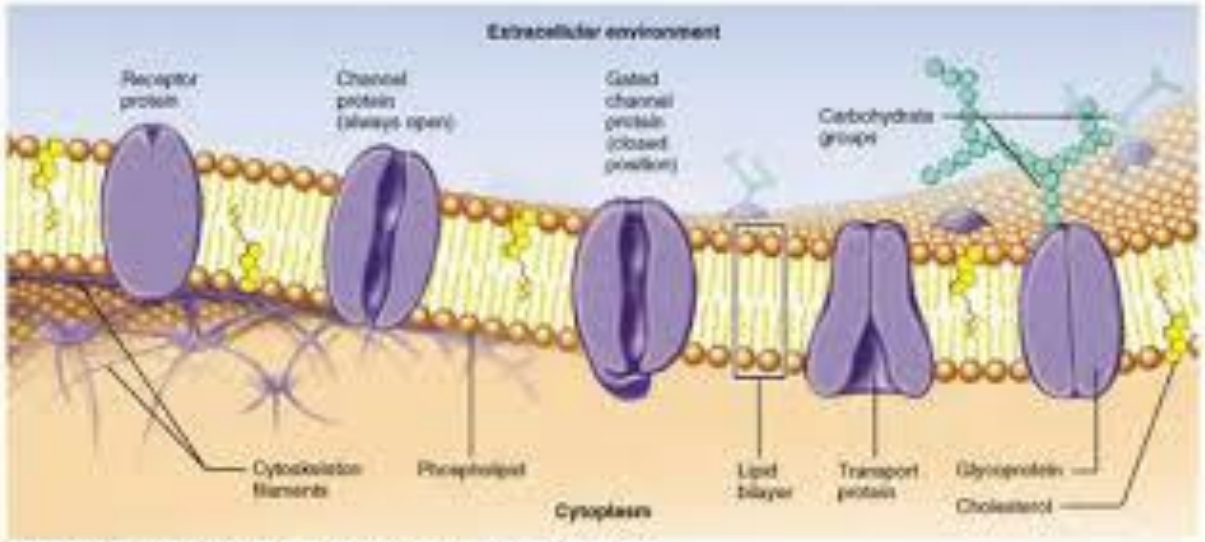
- **المشعر العلاجي Therapeutic Index (TI)**: ويُسمى أحياناً بالنسبة العلاجية Therapeutic Ratio وهو نسبة الجرعة السمية TD_{50} إلى الجرعة الفعالة ED_{50} أي $TI=TD_{50}/ED_{50}$. وبالتالي فإن TI هو عبارة عن رقم يعطي فكرة عن حدّ الأمان النسبي لدواء ما لدى أفراد العينة المدروسة. فعندما يكون TI كبيراً تكون النافذة العلاجية للدواء عريضة (مثلاً الفرق بين الجرعة العلاجية والسامة من رتبة 1000 ضعف) أما عندما يكون TI صغيراً فتكون النافذة العلاجية للدواء ضيّقة (الفرق بين الجرعتين من رتبة ضعفين مثلاً).
- مثال: يُعد الهيبارين دواء ذو نافذة علاجية ضيقة لأنه غالباً ما تكون جرعته التي تسبّب نزفاً حاداً لدى المريض أكبر من جرعته العلاجية بأقل من ضعفين. أما الأسبرين فيتمتع بنافذة علاجية واسعة لذلك فاستخدامه آمن نسبياً.

Therapeutic window



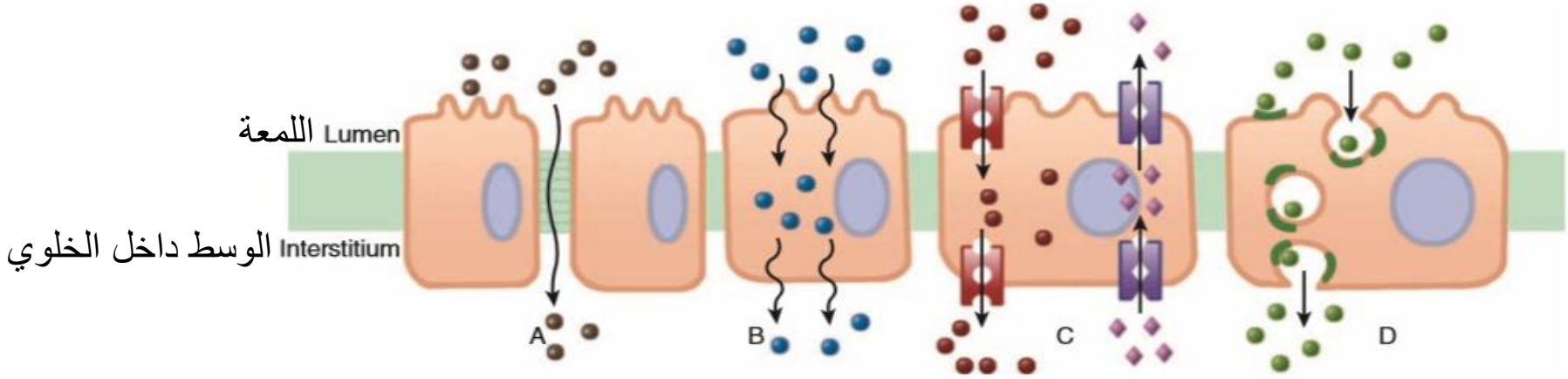
عبور الأدوية للأغشية الخلوية

- تتميز جميع الخلايا البشرية بأنها محاطة بغشاء **فوفسفو ليبيدي مضاعف** مؤلف بشكل أساسي من لب ليبيدي غير قطبي كاره للماء (فوسفو ليبيدات وكوليسترول) بينما تكون الزمر القطبية المحبة للماء مثل مجموعات الفوسفات الموجودة في الفوسفوليبيدات ومجموعات الهيدروكسيل الموجودة في الكوليسترول موجّهة إلى داخل وخارج الغشاء.
- يمثّل هذا اللب الليبيدي الموجود في الأغشية الحيوية الحاجز الأساسي أمام نقل الدواء عبر الغشاء. فالجزيئات غير القطبية الصغيرة مثل الهرمونات الستيرونيدية تكون قادرة على الإنتشار بسهولة عبر الأغشية، إلّا أن العديد من الأدوية العلاجية تكون كبيرة وقطبية كفايةً لمنعها من العبور بهذه البساطة.



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

الإمتصاص- طرق عبور الأدوية للغشاء الخلوي



(A) إنتشار المواد المحبة للماء عبر القنوات المائية الموجودة في الوصلات بين الخلايا مثل الوصلات المحكَمة.

(B) الإنتشار المنفعِل Passive Diffusion: عبر الجزء الدسم في الغشاء الخلوي ويتم بتأثير تدرج التركيز من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأخفض، لا يحتاج إلى طاقة، لا يحصل تنافس بين المواد عند العبور بهذه الآلية.

(C) الإنتشار المسهَّل Facilitated Diffusion: عن طريق الإرتباط بالمستقبلات وهو يشبه الإنتشار المنفعل إلا أنه يتم من خلال المرور عبر بروتينات خاصة لتسريع عملية النقل.

(D) البلعمة والإحتساء الخلوي Endocytosis: إحاطة المركب بالغشاء الخلوي ونقله على شكل حويصل إلى داخل الخلية.

أهم العوامل الموضعية المؤثرة على الامتصاص

1. **جريان الدم في المنطقة** Regional Blood Flow: له التأثير الأكبر على الإمتصاص، حيث تتم إزالة جزيئات الدواء بسرعة من مناطق الجسم الغنية بالتروية الدموية مما يحافظ على تركيز الدواء منخفِضاً في هذه المنطقة وهذا يسمح بعبور المزيد من جزيئات الدواء إلى تلك المنطقة لإبقاء تركيز الدواء مرتفعاً فيها. مثال: المخدّرات العامة الطيارة المعطاة عن طريق الإستنشاق. حيث أن الرئة غنية بالتروية الدموية فتتم إزالة الدواء منها بسرعة إلى الدوران. وبما أن جريان الدم في الرئة سريع لذلك لا يرتفع تركيز المخدّر في الدوران الموضعي بالإضافة إلى أن قوة الإنتشار أصغر من أن تعاكس دخول المخدّر إلى الدم.
2. **كتلة الجسم** Body Mass: فالمرضى الذي يتمتعون بكتلة جسمية كبيرة يكون سطح الإنتشار لديهم كبير كما أن حجم النسيج الذي ينتشر إليه الدواء يكون كبيراً مما يزيد من القدرة على امتصاص الدواء من قِبَل المريض.
3. وجود أو غياب الطعام في لمعة جهاز الهضم عند إعطاء الدواء قد يؤثر على امتصاص بعض الأدوية المعطاة عن طريق الفم.

عبور الأدوية للغشاء الخلوي

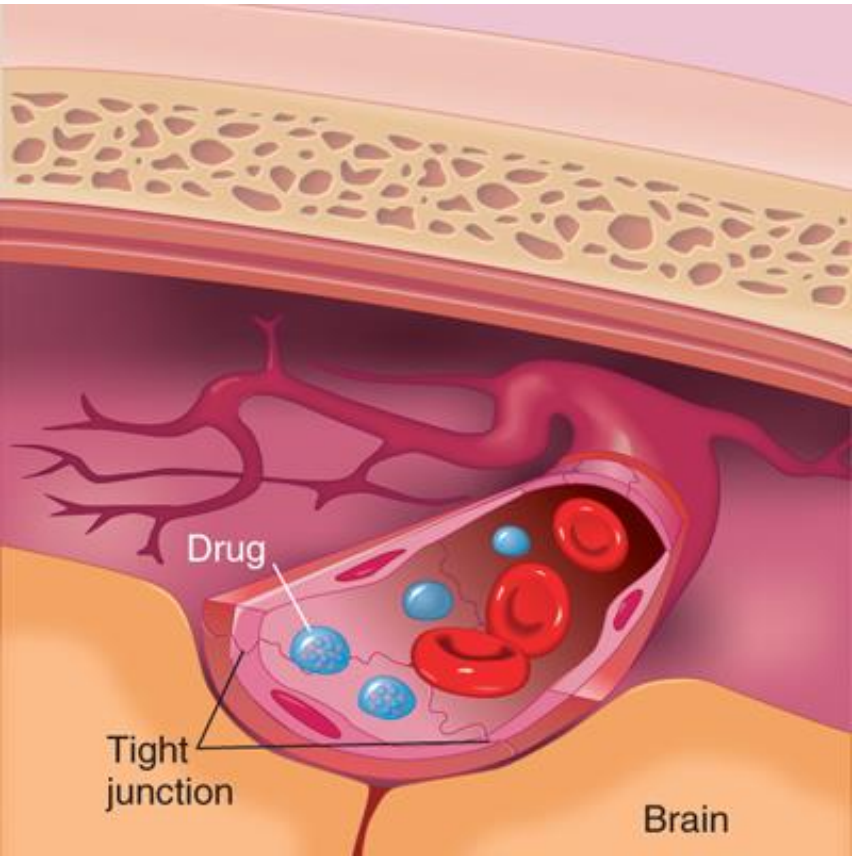
$$\text{Flux} = \frac{(C2 - C1) \times (\text{Area} \times \text{Permeability})}{\text{Thickness}_{\text{membrane}}}$$

- توضّح العلاقة السابقة العوامل الأساسية التي يتعلّق بها تدفّق أو إنتشار الدواء من الوسط خارج الخلية إلى داخلها:

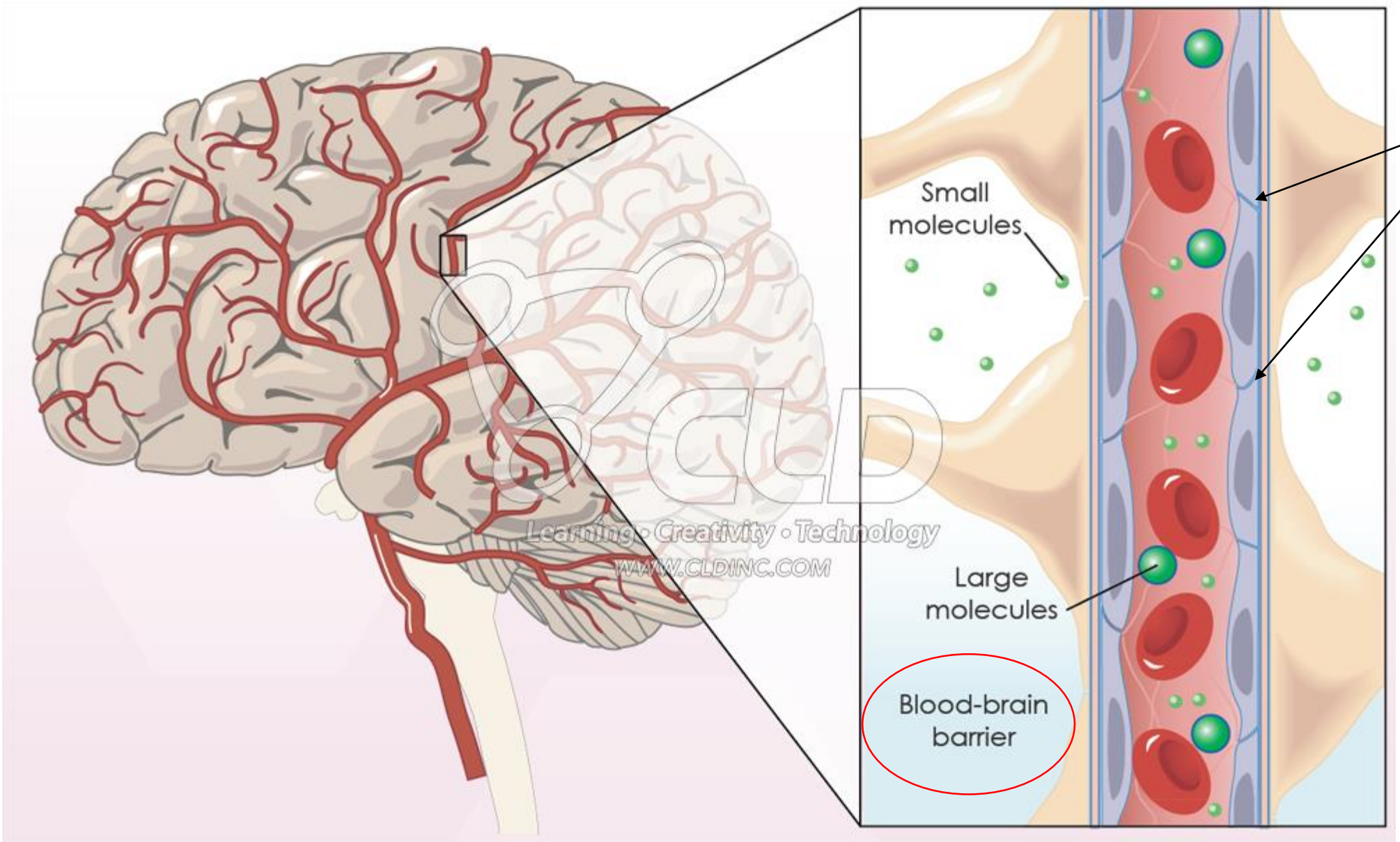
1. يتناسب الإنتشار طرداً مع الفرق بين تركيز الدواء خارج الخلية C2 وتركيز الدواء داخلها C1.
2. يتناسب الإنتشار طرداً مع السطح الفاصل بين الوسطين والذي سيقوم الدواء باجتيازه.
3. يتناسب الإنتشار طرداً مع نفوذية الغشاء Membrane Permeability.
4. يتناسب الإنتشار عكساً مع ثخانة الغشاء Membrane Thickness.

الحاجز الدموي الدماغي Blood Brain Barrier BBB

- يشكّل الجهاز العصبي المركزي (CNS) تحدّياً كبيراً للعلاج الدوائي، حيث أنه وعلى خلاف معظم المناطق التشريحية الأخرى معزول بإحكام عن المواد الأجنبية والغريبة.
- هذا يعود إلى وجود الحاجز الدموي الدماغي (BBB) الذي يستخدم **الوصلات المحكَمة Tight Junctions** الموجودة بين خلاياه لمنع الإنتشار المنفعِل لمعظم الأدوية من الدوران الجهازي إلى الدوران الدماغي الشوكي.
- وهكذا فإن الأدوية المصمّمة للتأثير على CNS إما أن تكون محبّة للدسم لعبور الأغشية الحيوية بسهولة أو تقوم بالإستعانة بالبروتينات الناقلة الموجودة في بنية الحاجز لاختراق البنى المركزية. وبالتالي فإن الأدوية المحبّة للماء التي لا تتمكن من الدخول عن طريق النقل الفعّال أو الإنتشار المسهّل فهي لا تستطيع اختراق CNS.
- يمكن التغلّب على BBB وتجاوزه من خلال استخدام الحقن داخل القراب Intrathecal Infusion وفيه يتم إيصال الدواء مباشرةً إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF).
- وعلى الرغم من إمكانية استخدام هذه الطريقة لمعالجة التهاب السحايا البكتيري أو السرطاني، إلّا أنها غير عمليّة لإيصال الأدوية التي يجب إعطاؤها بانتظام للمريض.



Blood Brain Barrier BBB

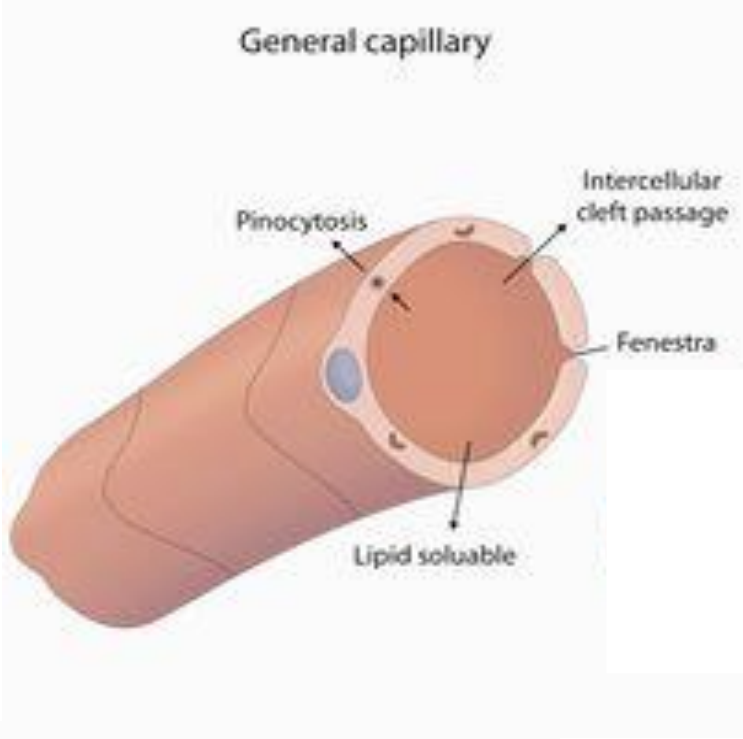


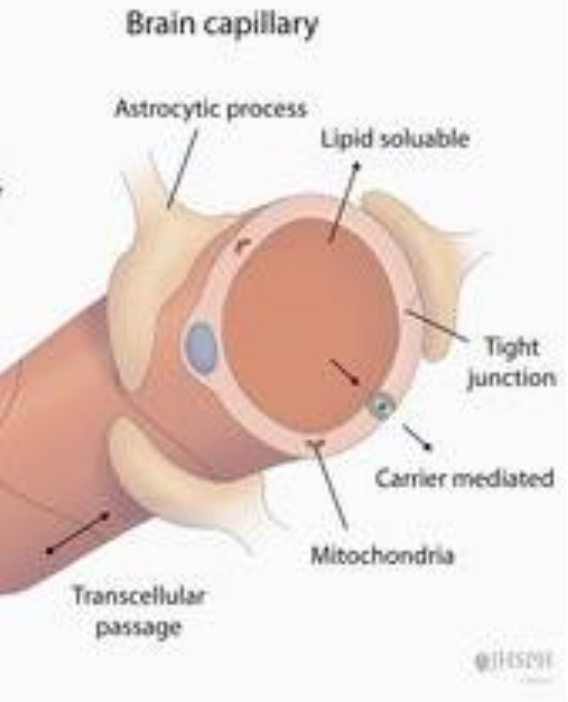
التوافر الحيوي- Bioavailability

$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{Quantity of drug reaching systemic circulation}}{\text{Quantity of drug administered}}$$

- التوافر الحيوي (يُسمى أيضاً الجزء المُمتَص): هو كمية الدواء المتاحة في العضو الهدف أو هو الجزء من الجرعة الدوائية الذي يصل الدوران بالشكل السليم (مثلاً أُعطي 100ملغ دواء عن طريق الفم وامتُصّ منها 77ملغ فقط ووصل الدوران دون تبدل ← التوافر الحيوي للدواء يساوي 77%)
- ويمكن تمثيله كمّيّاً بالعلاقة الموضّحة: **التوافر الحيوي = كمية الدواء التي تصل الدوران/كمية الدواء المعطاة**
- وتعتمد صحة هذه العلاقة من حقيقة أن معظم الأدوية تصل إلى مواقع تأثيرها الخلوية والجزيئية مباشرةً من الدوران الجهازي. فمثلاً، الأدوية المعطاة وريدياً تُحقَن مباشرةً في الدوران الجهازي وبالتالي فالكمية المعطاة تكون مكافئة للكمية التي تصل الدوران الجهازي وتوافرها الحيوي = 1.0 بالتعريف. وعلى العكس من ذلك، فالتوافر الحيوي للأدوية المعطاة عن طريق الفم يكون < 1.0 بسبب الإمتصاص غير الكامل في السبيل الهضمي والإستقلاب الكبدي بالمرور الأول.

التوزع Distribution

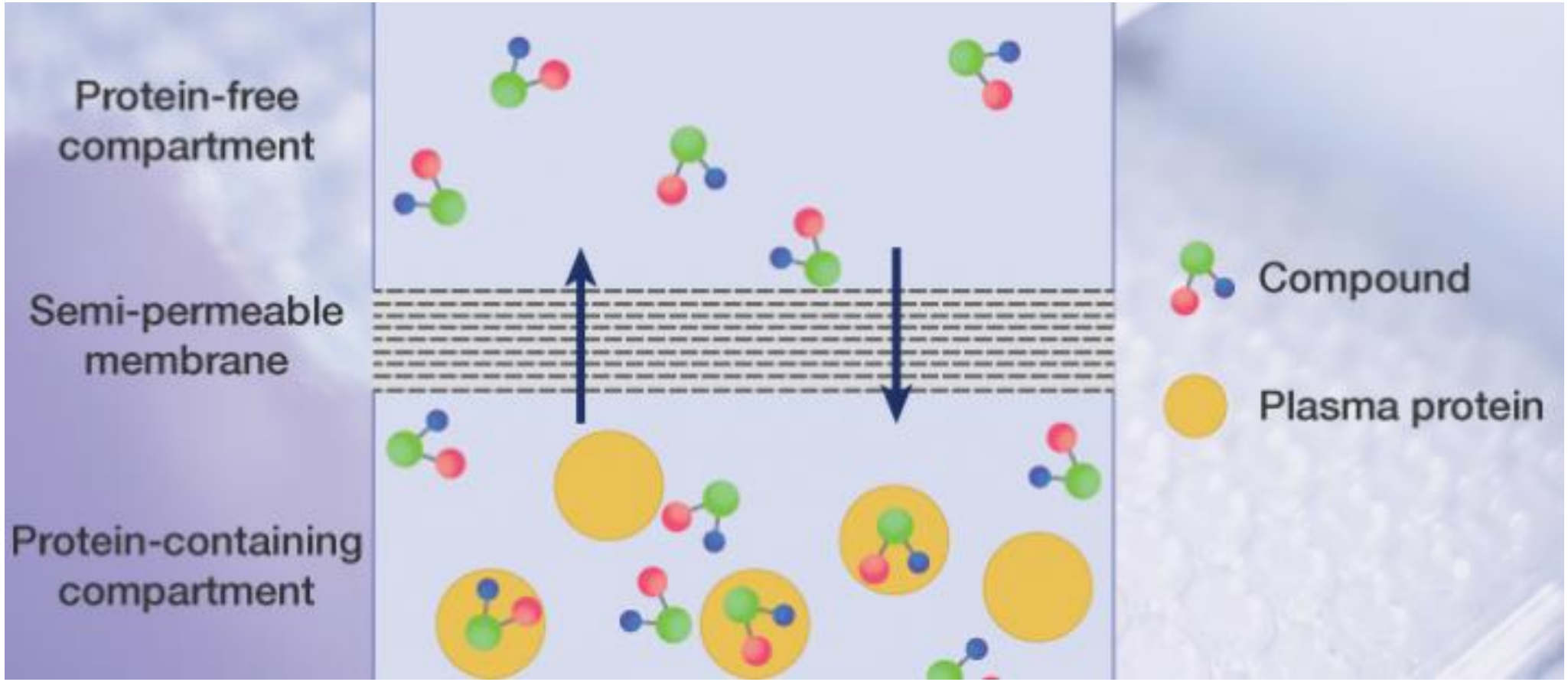




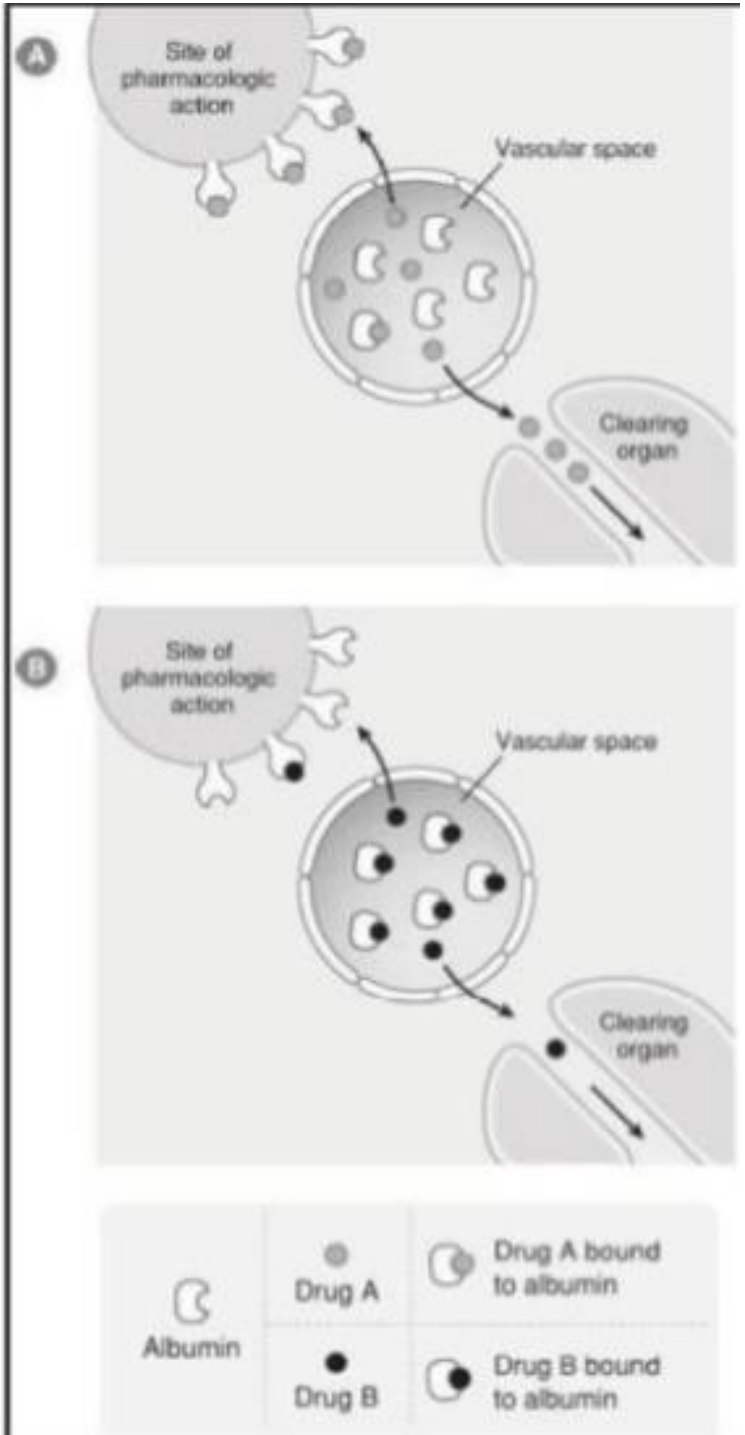
- تتعلق عملية التوزع وعبور الدواء من الدم إلى النسج بالعوامل التالية:

1. التروية الدموية الخاصة بالعضو (عالية في الكبد والكلية وقليلة في النسيج الشحمي).
2. حجم العضو.
3. نفوذية أغشية الأوعية الشعرية (فبطانة الأوعية الدموية في الدماغ تشكل ما يعرف بالحاجز الدموي الدماغي (BBB)).
4. الخواص الكيميائية للمواد، فالمواد المحبة للدسم تعبر الغشاء الخلوي في حين تمر المواد المحبة للماء عبر القنوات الشاردية.
5. إرتباط الدواء ببروتينات البلازما كالألبومين.

الارتباط ببروتينات البلازما Binding with Plasma Protein



الارتباط ببروتينات البلازما Binding with Plasma Protein

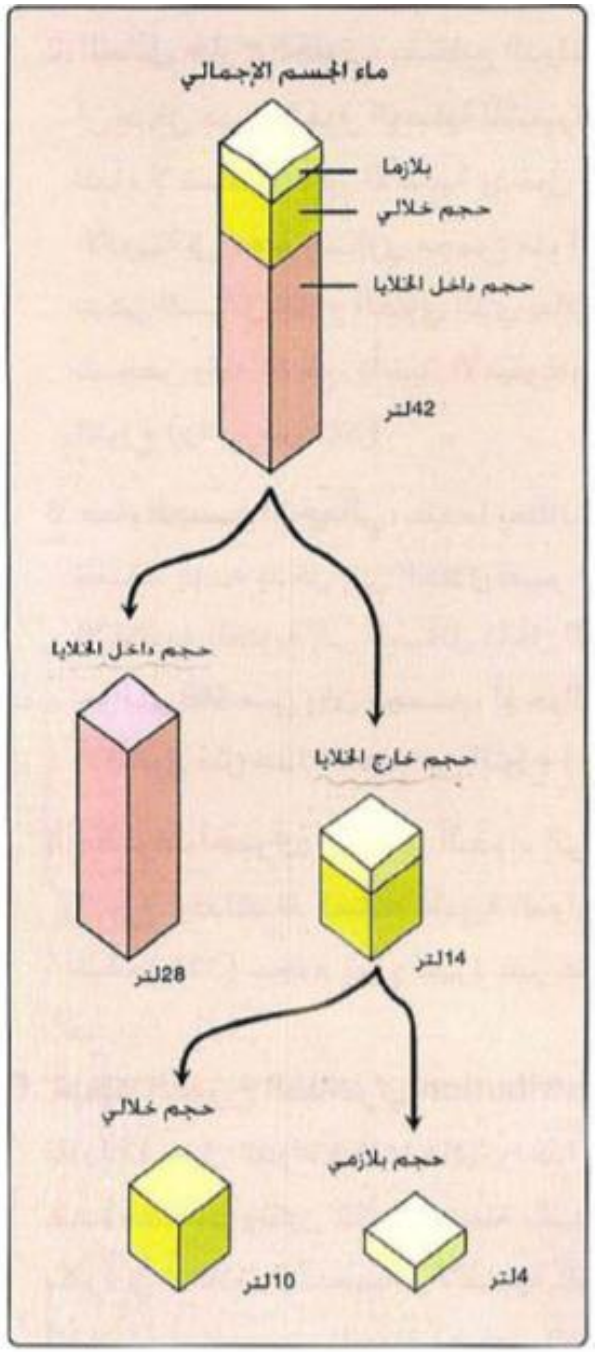


• إن ارتباط الدواء بالألبومين أو بغيره من بروتينات البلازما يمنعه من الإنتشار والخروج من الأوعية إلى النسج المحيطة. فكما هو موضح بالشكل:

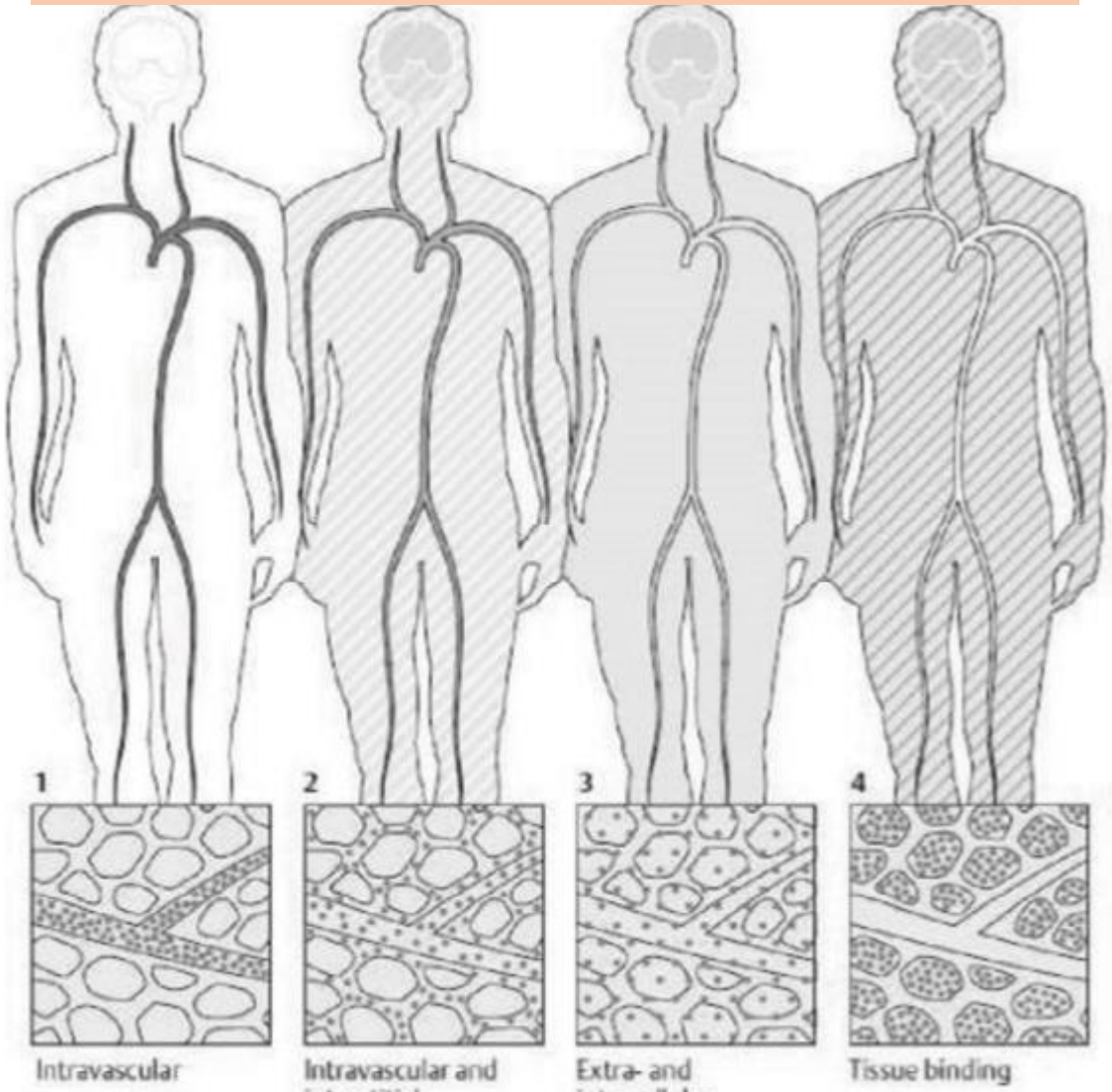
(A) تنتشر الأدوية التي لا ترتبط بقوة ببروتينات البلازما (الدواء A) بسهولة إلى داخل الأنسجة وهذا يؤدي عادةً إلى مستوى مرتفع من الإرتباط بموقع التأثير الدوائي (عادةً المستقبِلات) وإلى سرعة في الإطراح (ممثّلة بعبور عضو الإطراح). أمثلة على هذه الأدوية: أسيتامينوفين، أسيكلوفير، نيكوتين و رانيتيدين.

(B) أما بالنسبة للأدوية التي تبدي ارتباطاً قوياً ببروتينات البلازما (الدواء B) فيجب تحقيق تركيز كلي مرتفع للدواء في البلازما لضمان وجود تركيز كافي من الدواء الحر (غير المترابط) في الدوران. وإلّا فإنه يمكن لنسبة صغيرة فقط من الدواء بالانتشار إلى المساحة خارج الوعائية وعندها سيتم الإرتباط بنسبة قليلة من المستقبِلات. مثلاً النابروكسين و الوارفارين.

• يجب أخذ هذا الأمر بعين الاعتبار كأحد أسباب التداخلات الدوائية لأنه قد يؤدي إعطاء دواءين يرتبطان بقوة ببروتينات البلازما إلى تراكيز دوائية أكبر من المتوقّعة في البلازما لأحد أو كلا الدواءين بالشكل الحر الفعّال، مما قد يتطلب ضبط الجرعة.



تتالي توزع الدواء في أنحاء الجسم



داخل الأوعية الدموية

داخل الأوعية الدموية وفراغات بين الخلايا

داخل وخارج االخلايا

النسج الضامة

الاستقلاب Metabolism

- إن جميع نسج الجسم وأعضائه (الكبد، الدوران، السائل اللمفي، أو أي نسيج آخر) التي تتعرف على الأدوية كمركبات أجنبية غريبة عن الجسم تعمل على تحطيم أو تغيير الصيغة الكيميائية للدواء (زيادة أو نقصان أو زوال الفعالية الدوائية للمركب). يتم الإستقلاب بشكل رئيسي في الكبد وبشكل أقل في بقية الأعضاء.
- بعد عملية استقلاب الدواء تتم فلترته وإطراحه مع بقية الفضلات والماء عن طريق الكلية. كما يمكن إطراح الأدوية بواسطة الرئتين، التعرق، أو عن طريق البراز.
- يمكن تعريف **عملية الإستقلاب** بشكل أساسي على أنها عملية إدخال وظائف قطبية أو حذف وظائف لاقطبية من الجزيء الدوائي بهدف تسريع عملية الإطراح. أي ان الإستقلاب هو عملية تحويل الدواء إلى مركب قطبي *Polarization*. وهكذا فنواتج الإستقلاب *Metabolites* هي مركبات أكثر قطبية وبالتالي أقل قدرة على عبور الأغشية الخلوية وعلى دخول الخلايا وبالتالي تصبح إمكانية إطراحها خارج الجسم أكبر. فالإستقلاب هي عملية نزع سمية *detoxification* المواد الغريبة عن الجسم. أي يعمل النظام الأنزيمي للكائن الحي على تحويل المواد الأجنبية المحبة للدسم إلى أشكال محبة للماء وبالتالي إلى مركبات **أسهل إطراحاً**.

التحول الحيوي Biotransformation

التحول الحيوي Biotransformation: هي مجموعة التعديلات والتفاعلات الكيميائية التي تقوم بها الأنزيمات الكبدية على الجزيئات الدوائية فتحوّلها إلى مركبات غير فعالة أو تسهّل عملية إطراحها. وتُصنف هذه التفاعلات إلى نمطين:

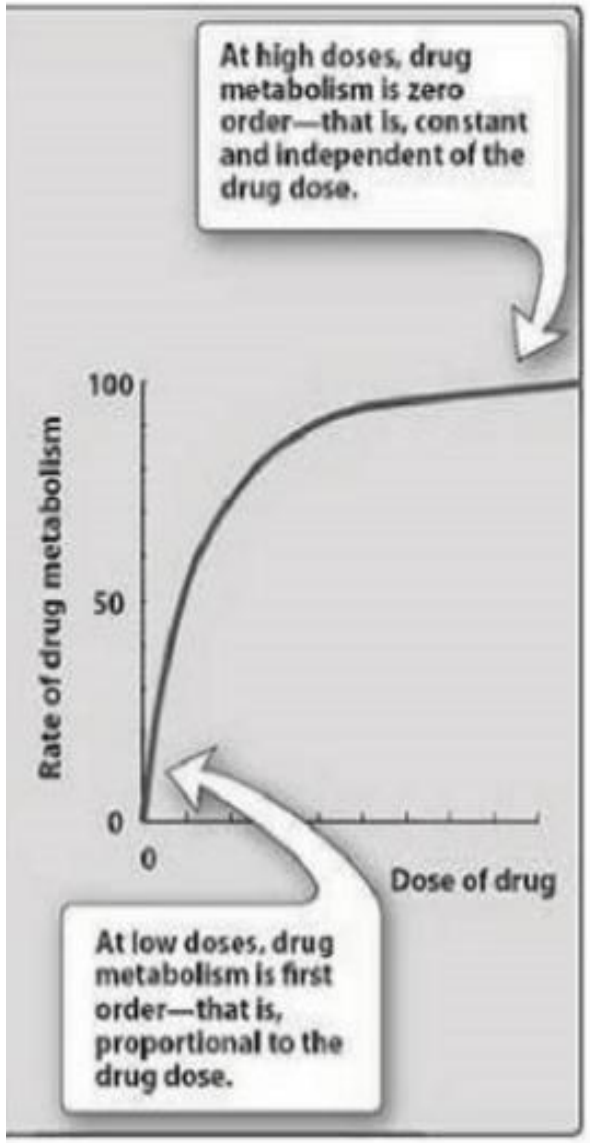
1. **تفاعلات أكسدة/إرجاع *Oxidation/Reduction Reactions*** أو **تفاعلات الطور الأول *Phase I Reactions*:** يتم خلالها إدخال زمرة قطبية أو إخفاء زمرة محبة للدسم (قد تتغير الفعالية الدوائية) ومن أهم تفاعلات هذا الطور الأكسدة والإرجاع والإماهة. وتُعد أنزيمات الأكسدة في الكبد (السيتوكروم P-450) أهم هذه الأنزيمات.
2. **تفاعلات ضم/حلمهة *Conjugation/Hydrolysis Reactions*** أو **تفاعلات الطور الثاني *Phase II Reactions*:** يتم خلالها ضم ناتج استقلابي من الطور الأول إلى أحد المركبات في الجسم كحمض الغلوكورنيك، حمض الكبريت، حمض الخل، حمض أميني محولاً هذه المركبات أو نواتج الإستقلاب إلى أشكال أكثر انحلالاً في الماء (غالباً يصبح المركب هنا غير فعال دوائياً) وأسهل إطراحاً في البول أو الصفراء. تعد الأسْتَلة والمَثْيلة من تفاعلات الطور الثاني. يمكن لبعض الأدوية أن تدخل مباشرة في تفاعلات الطور الثاني للإستقلاب.

الطلائع الدوائية Prodrugs مركبات عديمة الفعالية الدوائية بشكلها الأم إلا أنها عند تعرضها للتفاعلات الإستقلابية فإنها تتحول في الجسم إلى الشكل الفعال.

مواقع الاستقلاب Sites of Metabolism

- يعد الكبد موقع الإستقلاب الرئيسي لاحتوائه على الأنزيمات الضرورية للإستقلاب. تؤدي عملية الإستقلاب إلى إنقاص أو زيادة الفعالية الدوائية. فمثلاً تستقلب العديد من الديازبينات إلى مستقلَبات فعالة علاجياً، والتي بدورها قد تُستقلَب إلى مركبات فعالة، مما يزيد العمر النصفي للمركب المعطى. كمثال على ذلك (راجع السلايد السابق) مركبي ديازبام *Diazepam* و ميدازولام *Midazolam*
- يُستقلَب *Midazolam* في الكبد بهَدْرَكْسلة (إضافة *OH*) زمرة المتيل على حلقة الإيميدازول لينتج مركب غير فعال يخضع لإضافة حمض الغلوكورونيك ثم يطرح كلوياً.
- بالنسبة لـ *Diazepam* فإنه يستقلب كبدياً بنزع مجموعة المتيل من حلقة الديازبين فينتج مركب يدعى نوردازِبام *Nordazepam* (يملك فعالية علاجية)، والذي يُستقلَب بدوره كبدياً بهَدْرَكْسلة الحلقة فينتج مركب أوكسازِبام *Oxazepam* (أيضاً يملك فعالية علاجية)، والذي يخضع بدوره لإضافة حمض الغلوكورونيك ليصبح عندها غير فعال ثم يطرح كلوياً.
- هكذا يكون نصف عمر *Diazepam* أكبر بكثير من مركب *Midazolam*.

حرائك الاستقلاب: حرائك الدرجة صفر والدرجة الأولى



حرائك الدرجة الأولى First-order Kinetics: يتم على أساسها استقلاب **نسبة** ثابتة من الدواء خلال واحدة الزمن. وتتناسب فيها سرعة استقلاب الدواء طرداً مع تركيز الدواء الحر.

- عندما تكون الجرعة المعطاة من الدواء منخفضة، كما هو الحال في معظم الحالات السريرية، يتبع الإستقلاب عندها حرائك الدرجة الأولى.

حرائك الدرجة صفر Zero-order Kinetics: يتم على أساسها استقلاب **كمية** ثابتة من الدواء خلال واحدة الزمن وذلك بغض النظر عن الجرعة المعطاة.

- عندما تكون الجرعة المعطاة من الدواء مرتفعة، كما هو الحال بالنسبة إلى القليل من الأدوية كالأسبرين، يحصل عندها إشباع للأنزيمات بالتراكيز المرتفعة للدواء الحر فيبقى معدل الإستقلاب ثابتاً بمرور الزمن وبالتالي فإنه يتبع حرائك الدرجة صفر.

الإطراح Excretion

- تتم تصفية معظم الأدوية ومستقلباتها من الجسم عن طريق الإطراح الكلوي بالدرجة الأولى والإطراح الصفراوي.
- تعتمد سرعة وحجم إطراح الأدوية عبر الكلية على التوازن بين:

1. الإرتشاح الكبيبي Glomerular Filtration
2. الإفراز النبيبي Tubular Secretion
3. عودة الإمتصاص النبيبي Tubular Reabsorption

- يعاد امتصاص المواد المحبة للدسم وغير المتشردة مرة أخرى إلى الدم بالإنتشار المنفعل.
- في حال التسمم ببعض الأدوية يمكن اللجوء إلى حمضنة البول (كلوريد الأمونيوم) أو قلونته (بيكربونات الصوديوم) وبالتالي المساهمة في تغيير درجة تشرد الدواء في البول مما يساهم في زيادة إطراحه.
- هناك عدد من الأدوية يطرح عن طريق الصفراء إلى البراز، مع العلم أن وجود الدواء في البراز لا يعني بالضرورة أن إطراحه صفراوي وإنما قد يكون نتيجة عدم الإمتصاص المعوي.
- تُطرح المواد الغازية والطيارة عن طريق الرئتين كمواد التخدير مثلاً.

العمر النصفي للدواء Drug half life $t_{1/2}$

- العمر النصفي للدواء $t_{1/2}$: هو الزمن اللازم لينقص تركيز الدواء في البلازما إلى نصف تركيزه الأصلي.
- يتناسب $t_{1/2}$ الدواء طرداً مع حجم توزعه V_d وعكساً مع تصفيته Clearance وبالتالي فإن زيادة توزع الدواء في الجسم و/أو نقص تصفيته سيؤدي إلى إطالة عمره النصفي.
- تكمن أهمية معرفة $t_{1/2}$ الدواء في تقدير تكرار الجرعات اللازمة للحفاظ على تركيز الدواء في البلازما ضمن النافذة العلاجية. وأهم العوامل المؤثرة على العمر النصفي للدواء:

I. *العوامل المؤثرة على حجم توزع الدواء:*

التقدم في العمر (كتلة عضلية أقل وبالتالي توزع أقل) يؤدي إلى انخفاض $t_{1/2}$ الدواء.

السمنة (كتلة شحمية أكبر وبالتالي توزع أكثر) تؤدي إلى زيادة $t_{1/2}$ الدواء.

II. *العوامل المؤثرة على تصفية الدواء:*

تحفيز أنزيمات السيتوكروم الكبدية وبالتالي زيادة الإستقلاب مما يؤدي إلى انخفاض $t_{1/2}$ الدواء.

تثبيط أنزيمات السيتوكروم الكبدية وبالتالي نقص الإستقلاب مما يؤدي إلى زيادة $t_{1/2}$ الدواء.

الفشل القلبي أو الكبدي أو الكلوي يؤدي كل منها إلى نقص التصفية وبالتالي إلى زيادة $t_{1/2}$ الدواء.

Drug half life $t_{1/2}$ العمر النصفي للدواء

Example

Drug 100mgs with a 6 hour half life

1st dose 100 mgs
2nd dose 100mgs + 50 mgs still present = 150mgs
3rd dose 100mgs + 75 mgs still present = 175mgs
4th dose 100mgs + 88mgs still present = 188mgs
5th dose 100mgs + 94mg still present = 194mgs
6th dose 100mgs + 97mg still present = 197mg

As can be seen, accumulation becomes less at each dose- “steady state” is achieved after 3 to 5 half lives.

جرعة التحمل وجرعة المحافظة
Loading dose and maintenance dose

- جرعة التحميل **Loading dose** هي جرعة بدئية عالية من الدواء. تعطى في بداية العلاج قبل البدء بجرعات أخفض (تسمى الجرعات الأخفض في هذه الحالة بجرعات المحافظة).

- الجرعة(ات) المحافِظة **Maintenance Dose**: هي الجرعة التي تُعطى للتعويض فقط عن كمية الدواء المفقودة بالإستقلاب والإطراح وذلك بعد الوصول إلى تركيز علاجي ثابت للدواء في البلازما وتحقيق التوازن بين تراكيز الدواء في الأنسجة وتركيزه في البلازما.

الجرعة المؤثرة: أدنى جرعة من الدواء تعطي الاستجابة المطلوبة

الجرعة المؤثرة العظمى: أدنى جرعة من الدواء تعطي أعلى استجابة.
مثال دواء يعطي عند الجرعة 0.1 مغ استجابة مماثلة لتلك التي يعطيها عند الجرعة 0.2 مغ إذاً الجرعة 0.1 مغ هي الجرعة العظمى