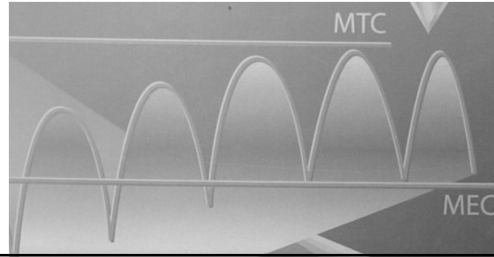


آليات تخلص الجسم من الدواء وحركية الطرح البولي للأدوية واستقلابها



د. مصطفى عبد الإله بيش
دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

أهداف المقرر

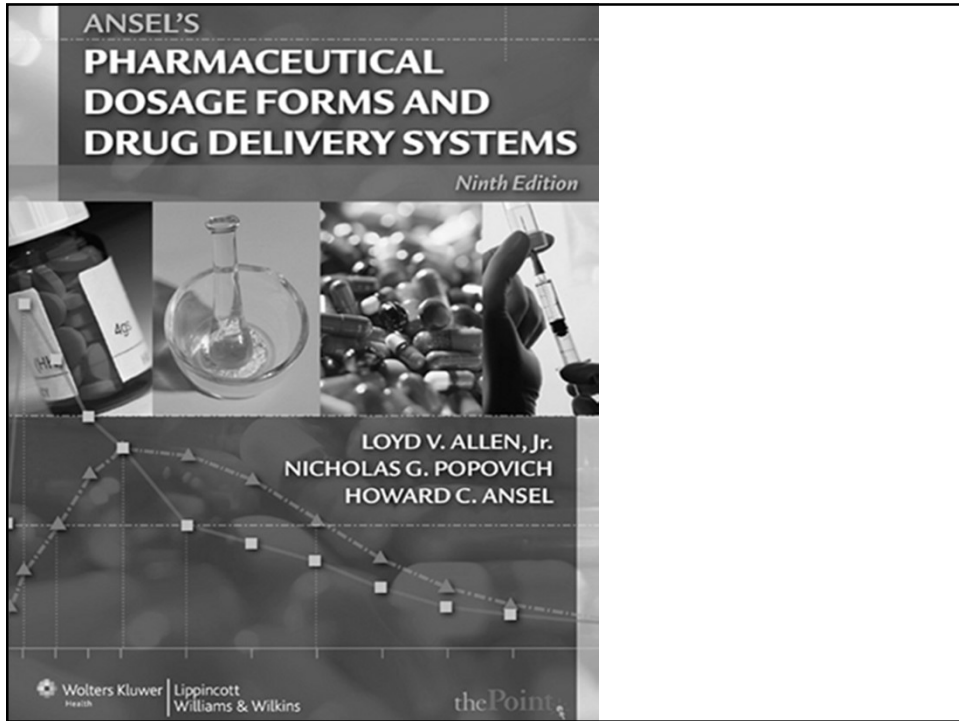
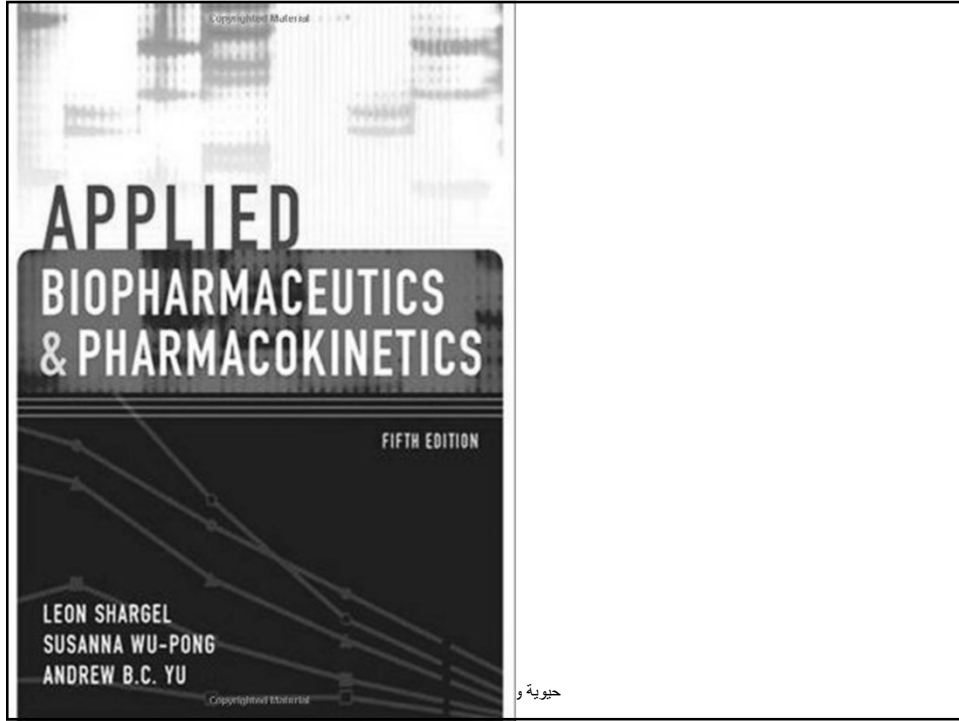
- 1- دراسة تأثير صياغة و تصميم الشكل الصيدلاني على التوافر الحيوي للدوية
- 2- شرح العوامل الفيزيولوجية المؤثرة التي تؤخذ بعين الإعتبار عند تصميم الشكل الصيدلاني
- 3- تعريف و تمثيل و تقييم معالم الحركية الدوائية في تحديد تأثير الدواء باستخدام النماذج الرياضية
- 4- طرائق حساب معالم الحركية الدوائية المؤثرة في تصميم الشكل الصيدلاني
- 5- حساب و إستنتاج التوافر و التكافؤ الحيوي

3

حيوية وحرانك - 18-17

النظري:

- 1- مقدمة في الصيدلة الحيوية
 - الإمتصاص
 - الإنتشار
 - الإطراح
- 2- العوامل الفيزيولوجية المؤثرة في امتصاص الدواء
 - البنية التشريحية لمكان تطبيق الدواء
 - النية التشريحية و الوظيفة لأعضاء الإطراح
 - بيئة المحيطة بمكان تطبيق الدواء
- 3- طرق النقل عبر الأغشية الخلوية
- 4- اعتبارات الصيدلة الحيوية في تصميم الشكل الصيدلاني (الأشكال الصلبة و نصف الصلبة و السائلة)
- 5- عوامل الصياغة الدوائية المؤثرة في امتصاص الدواء
- 6- طرق قياس التحرر في الزجاج
- 7- التوافر الحيوي و التكافؤ الحيوي
- 8- مقدمة عن معالم الحركية الدوائية
 - درجة التفاعل
 - ورسم منحي المستوى البلازمي مقابل الزمن
- 9- نماذج دراسة الحركية الدوائية
 - نموذج وحيد الحجر و متعدد الحجر
 - المعالم التي يتم تحديدها من خلال النموذج
- 10- الحركية الدوائية للدواء المعطى بجرعة وريدية وحيدة (نموذج وحيد الجرعة)
- 11- الحركية الدوائية للدواء المطبق بجرعة وريدية وحيدة (نموذج متعدد الجرعة)
- 12- التسريب الوريدي
- 13- الحركية الدوائية للدواء المعطى ع ط الفم
- 14- تصميم نظام متعدد الجرعة
- 15- أنظمة التحرر الاستهدافي و الأشكال الصيدلانية الحيوية



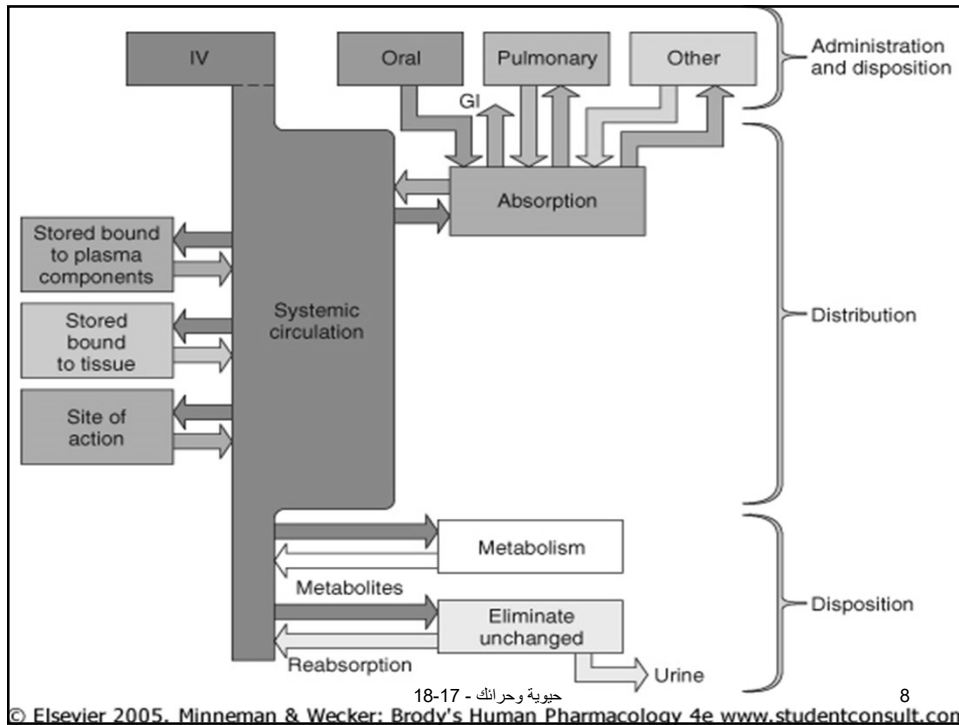
يتخلص الجسم من الأدوية:

1- الاستقلاب (**Metabolism**) بتغيير المواد الفعالة شكلها الكيميائي أو التحول الحيوي (**Biotransformation**)

2- الاطراح (**Excretion**) المواد الفعالة بشكلها الاساسي عبر سوائل البدن المختلفة كالبول والعرق والصفراء والحليب واللعاب وغيرها

حيوية وحرانك - 18-17

7



حيوية وحرانك - 18-17

8

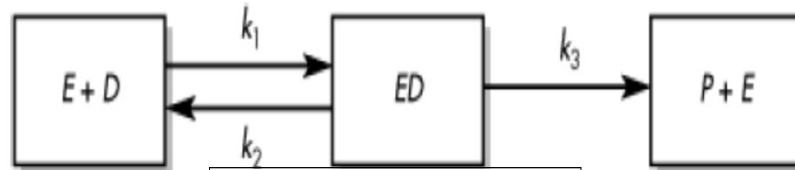
تعريف أساسية

- **Drug elimination** : عملية تخلص الجسم من الدواء بشكل غير عكوس بكل الطرق المتاحة (استقلاب أو إفراز)
- **Drug excretion** : نخلص الجسم من الدواء عن طريق الإفراز بشكله غير المستقلب عبر سوائل البدن المختلفة
- **Drug Clearance** : تخلص الجسم أو عضو ما من الدواء بغض النظر عن آلية وطريقة الإطراح وهو يقاس بـ (ل/ساعة)

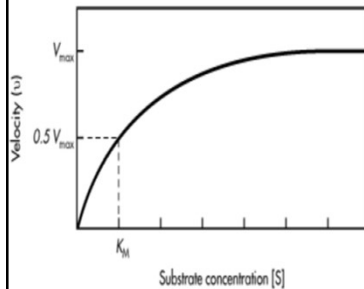
حيوية وحرانك - 18-17

9

استقلاب الأدوية



$$V = (CS \times V_m) / (CS + K_m)$$



معادلة ميكليز - منتن: (Michaelis-Menten) حيث السرعة العظمى V_{max} و K_M تُعرّف ثابتة ميكليز - منتن بأنها تركيز الركازة عندما تكون سرعة التفاعل V مساوية لنصف السرعة العظمى.

حيوية وحرانك - 18-17

10

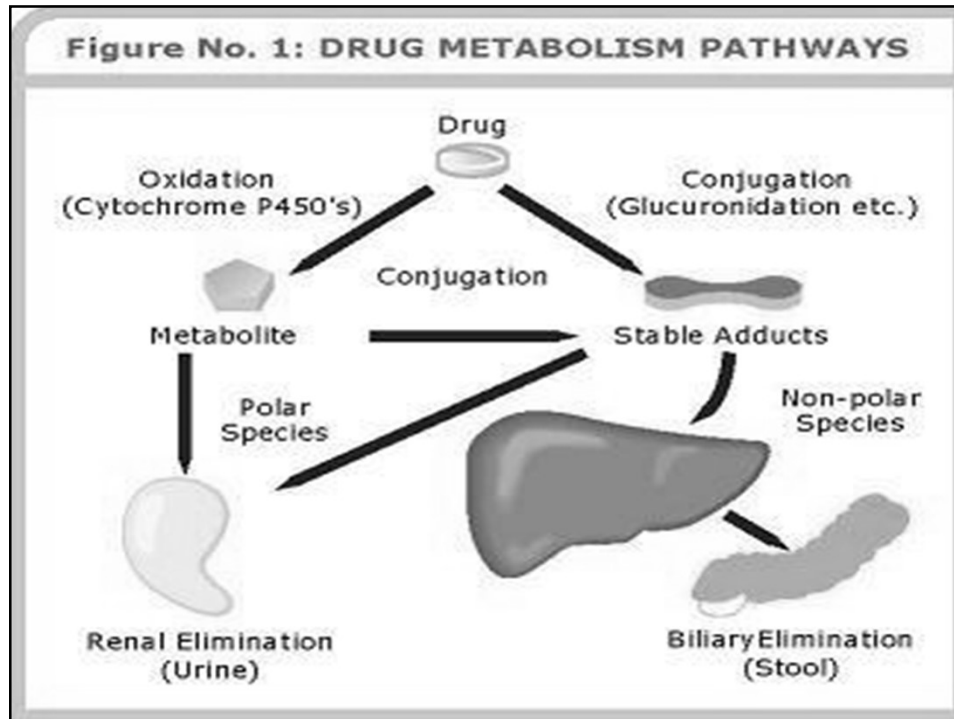
سرعة الاستقلاب (غ/دقيقة) = التصفية الاستقلابية (مل/دقيقة)
 \times التركيز البلازمي (غ/مل)

$$V = Cl_M \cdot C \text{ أي}$$

ومنه نستنتج قيمة التصفية الاستقلابية Cl_M :

$$Cl_M = V_m / (C_S + K_m)$$

إذن تقترب سرعة الاستقلاب من القيمة العظمى بازياد التركيز البلازمي بينما تتناقص التصفية الاستقلابية.

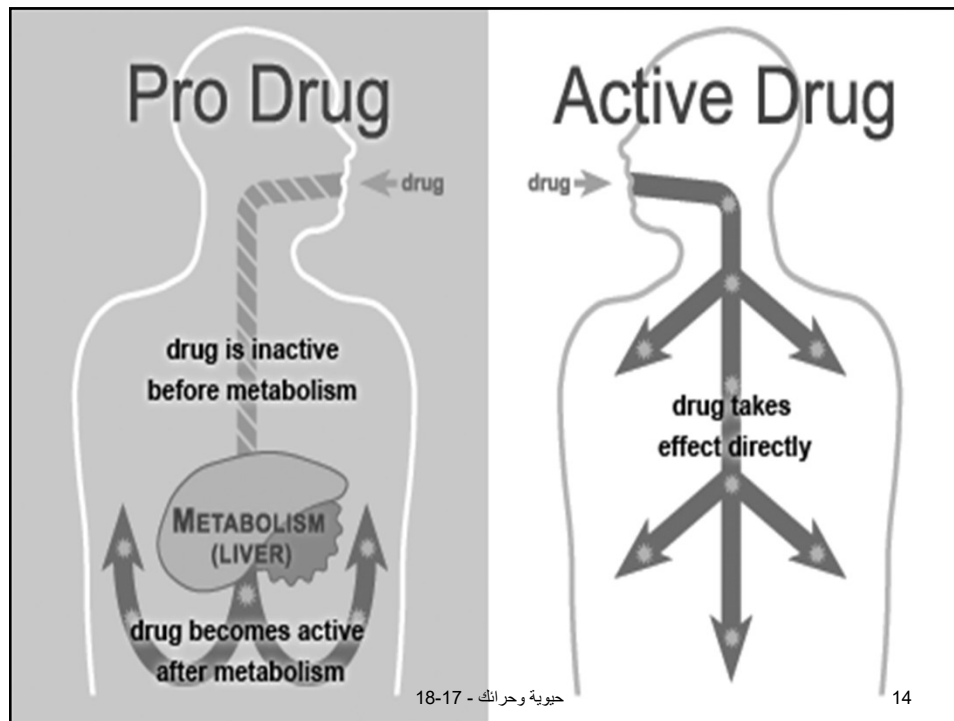


Results of Biotransformation

- Active drug and its metabolite to inactive metabolites – most drugs (ibuprofen, paracetamol, chlormphenicol etc.)
- Active drug to active product (phenacetin – acetaminophen or paracetamol, morphine to morphine-6-glucoronide, digitoxin to digoxin etc.)
- Inactive drug to active/enhanced activity (prodrug) – levodopa - carbidopa, prednisone – prednisolone and enalapril – enalaprilat)
- No toxic or less toxic drug to toxic metabolites (Isonizide to Acetyl isoniazide)

حيوية وحرانك - 18-17

13



Biotransformation of drugs into active (or more active) metabolites

<i>Initial drug</i>	<i>Active metabolite</i>
■ Allopurinol	■ Aloxantin
■ Amitriptilin	■ Nortriptilin
■ Acetylsalicylic acid	■ Salicylic acid
■ Butadion	■ Oxyfenbutazon
■ Diazepam	■ Dismethyldiazepam
■ Digitoxin	■ Digoxin
■ Codein	■ Morphine
■ Cortizol	■ Hydrocortizon
■ Methyldopa	■ Methylnoradrenalin
■ Prednison	■ Prednisolon
■ Novocainamid	■ N-acetylnovocainamid
■ Propranolol	■ N-oxypropranolol

حيوية وحرانك - 18-17

15

ORGANS OF DRUGS METABOLISM

- liver
- kidneys
- muscle tissue
- intestinal wall
- lungs
- skin
- blood

حيوية وحرانك - 18-17

16

أهم التفاعلات الاستقلابية في العضوية والأعضاء المسؤولة عنها										
التفاعل العضو	أكسدة	إرجاع إمامة أكلة أستلة انضمام	انضمام غلوكوروني سلفوني	انضمام غلوتاتيوني للحمض الأميني	انضمام كربوكسيل ألكيل	نزع	نزع	نزع	نزع	نزع
رنتين	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-
كبد	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
مخاطية أمعاء	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
لمعة أمعاء	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
كليتين	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
بلازما	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
جلد	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

حيوية وحرانك - 17-18

17

أقسام التحولات الكيميائية للأدوية

تتم تفاعلات الاستقلاب على طورين :

1- تفاعلات الطور الأول: ذات طبيعة غير ضمية عموماً وتشمل الأكسدة والإرجاع والإمامة

➤ الأكسدة : الفيناسيتسن والكودائين والباربيتوريات والأمفيتامين

➤ الإرجاع: ماءات الكلورال والكلورامفينكول والبرنتوزيل

➤ الحلمة : الاسبرين والبروكيناميد والكومارين

المسؤول الاساسي عن هذه التفاعلات هو مجموعة نظائر السيتوكروم Cytochrome P-450 Monooxygenases (CYP) (75% من التفاعلات الاستقلابية بالجسم)

حيوية وحرانك - 17-18

18

These are the types of reactions performed by the Cytochrome P450 system

- **Aromatic** hydroxylation Phenobarbital, amphetamine
- **Aliphatic** hydroxylation Ibuprofen, cyclospoinine
- Epoxidation Benzo [a] pyrene
- **N-Dealkylation** Diazepam
- O- Dealkylation Codeine
- S- Dealkylation 6-Methylthiopurine
- Oxidative Deamination Diazepam, amphetamine
- **N-Oxidation** Chlorpheniramine
- **S-Oxidation** Chlorpromazine, cimetidine
- Phosphothionate oxidation Parathion
- Dehalogenation Halothane
- Alcohol oxidation Ethanol

18-17 - انك

19

أقسام التحولات الكيميائية للأدوية

تتم تفاعلات الاستقلاب على طورين :

2- تفاعلات الطور الثاني: ذات طبيعة ضمية وتشمل

- ضم الغلايسين : حمض البنزويك
- ضم الكبريتات: الفينول والأسبرين
- ضم جذر المتيل: النورابينفرين
- ضم جذر الأستيل: الإيزونيايد

حيوية وحرانك - 18-17

20

تشريح و فيزيولوجيا الكبد

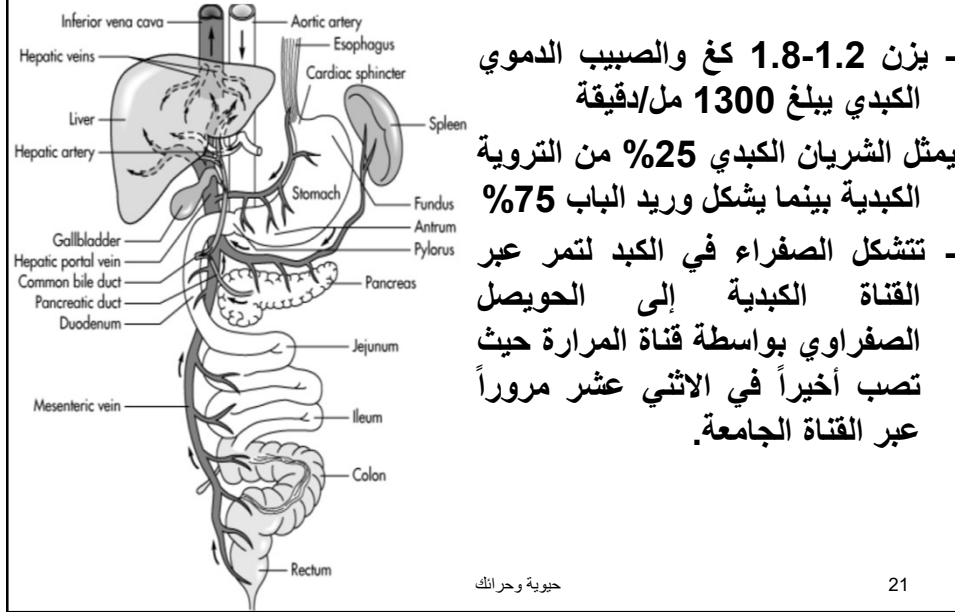


Table 6.4 Blood flow to body organs

Fluid compartment	Tissues	Flow rate (mL/minute per 100 g tissue)	Time to complete drug distribution
Well perfused viscera	Brain, lungs, heart, liver, kidneys, adrenal, thyroid, GI tract	50-400	<2 minutes
Intermediate perfusion: lean tissue	Muscle, skin, red marrow, non-fat subcutaneous tissue	5-12	60-100 minutes
Poorly perfused: fat	Adipose tissue, fatty marrow, bone cortex	1-3	300 minutes

العوامل المؤثرة في الاستقلاب		
1-تغيرات الجريان الدموي الكبدي:		
تتضمن العوامل المؤثرة في الجريان الكبدي عوامل فيزيولوجية ومرضية ودوائية :		
نقص الجريان	زيادة الجريان	العوامل المؤثرة
الوقوف النشاط الفيزيائي اختلافات درجة الحرارة	الاستلقاء تناول الغذاء الهضم	فيزيولوجية
قصور قلبي تشمع كبدي فرط ضغط الدم		مرضية
بروبرانولول نورأدرينالين مبجات عامة	ايزوبرينالين هيدرالازين غلوكاغون	دوائية

Factors that influence on drug metabolism	
Factor	Reaction type
Age (newborns, children, elderly)	Decreasing of metabolism speed
Pregnancy	Increasing of metabolism speed
Genetic factor	Various reactions
Liver pathology	Decreasing of excretion speed of drugs, depending on their kinetics, type and stage of liver disease, increasing of bioavailability and decreasing of excretion speed of orally administered drugs with high hepatic clearance
GI pathology	Changes in metabolism in GI epithelium
Nutrition character	Increasing of metabolism speed of certain drugs in case of diet with dominance of proteins and carbohydrates Decreasing of metabolism speed in case of heavy digestive disorders linked with starvation (total or protein)

Environment	Increasing of metabolism speed if in contact with chlorine insecticides
Alcohol	
— one time consumption	Depressing of enzymes that metabolise drugs
— chronic consumption	Induction of enzyme system
Smoking	Increasing of metabolism of certain drugs (i.e. theophyllin)
Way of excretion	Metabolism in liver before entering system circulation (first going-through effect) after peroral administration of drugs
Time of introduction of drugs	Circade changes in drugs metabolism
Interaction of drugs	Stimulation and depression of enzyme reaction

حيوية وحرانك - 18-17 25

مثال : تبين بدراسة لدى متطوعين أن AUC قد ازدادت إلى 150 % عندما تناول المتطوع كأس 150 مل من عصير الكريفون مع Saquinavir ومع كأس آخر بعد ساعة ازدادت AUC إلى 220 %.

Naringen هو الفلافونويد الموجود في العصير والمسئول عن تثبيط انزيم CYP3A4 الموجود في الكبد وجدران الأمعاء والذي يستقلب Saquinavir ما يؤدي إلى زيادة AUC.

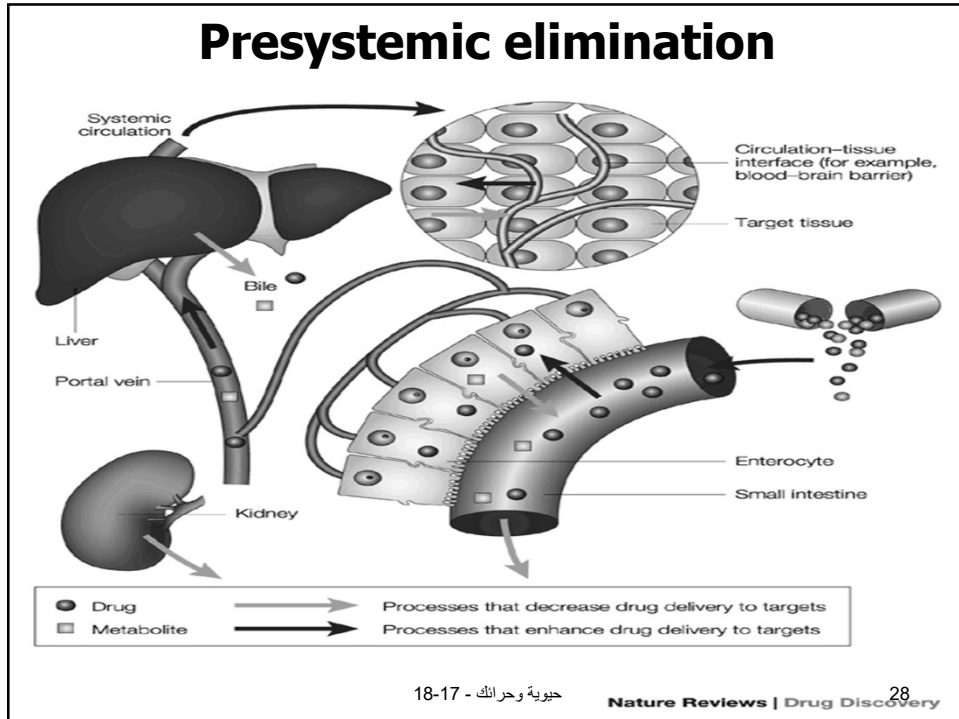
الكيتوكونازول والرانيتدين قد تزيد من AUC لـ Saquinavir عبر تثبيط انزيمات CYP.

بالمقابل الريفامبيسين ينقص بشكل كبير AUC لـ Saquinavir وغالباً يتم عبر تحفيز الانزيمات.

العوامل التي تحفز الأنزيمات تتضمن الهيدروكربونات العطرية مثل البنزوبيرين الموجود في دخان السجائر أو المبيدات الحشرية (الكلوردان) والأدوية مثل الكاربامازيبين، الريفامبيسن، الفينوباربيتال.

حيوية وحرانك - 18-17

27



إطراح الأدوية : Excretion

1- الطرح الصفراوي: يطرح الكبد 0.5-1.5 ليتر من العصارة الصفراوية يومياً.

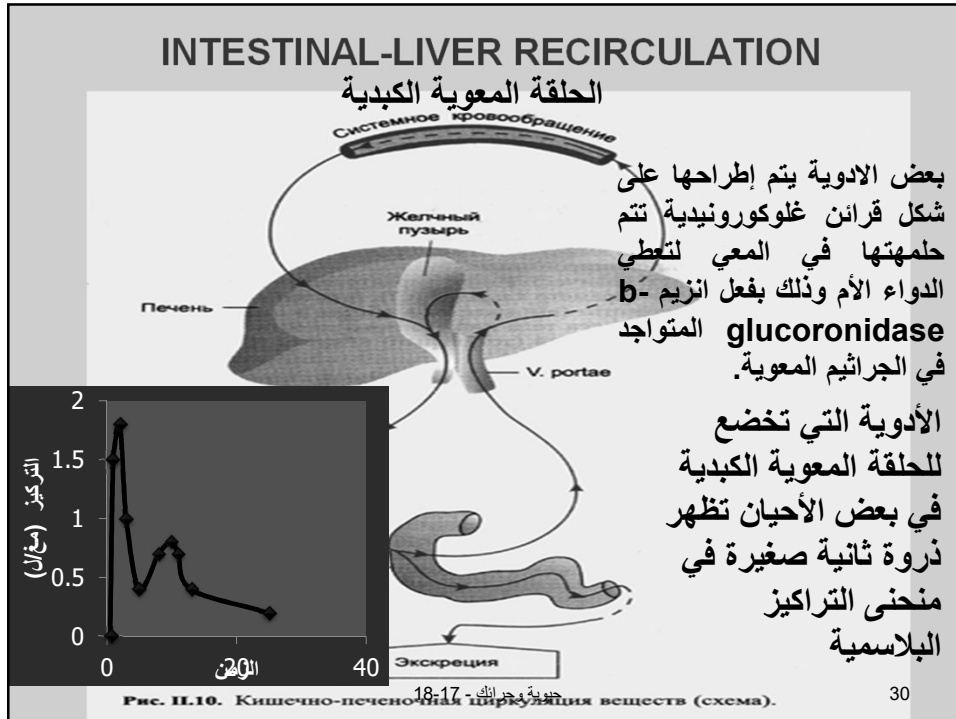
الأدوية التي تطرح بشكل أساسي عبر الصفراء يكون لها وزن جزيئي < 500 وكذلك القرائن الغلوكورونية. الأدوية التي تطرح عن طريق الصفراء تتضمن الغلوكوزيدات الديجيتالية، الاملاح الصفراوية والكولسترول، الستيرويدات والاندوميتاسين.

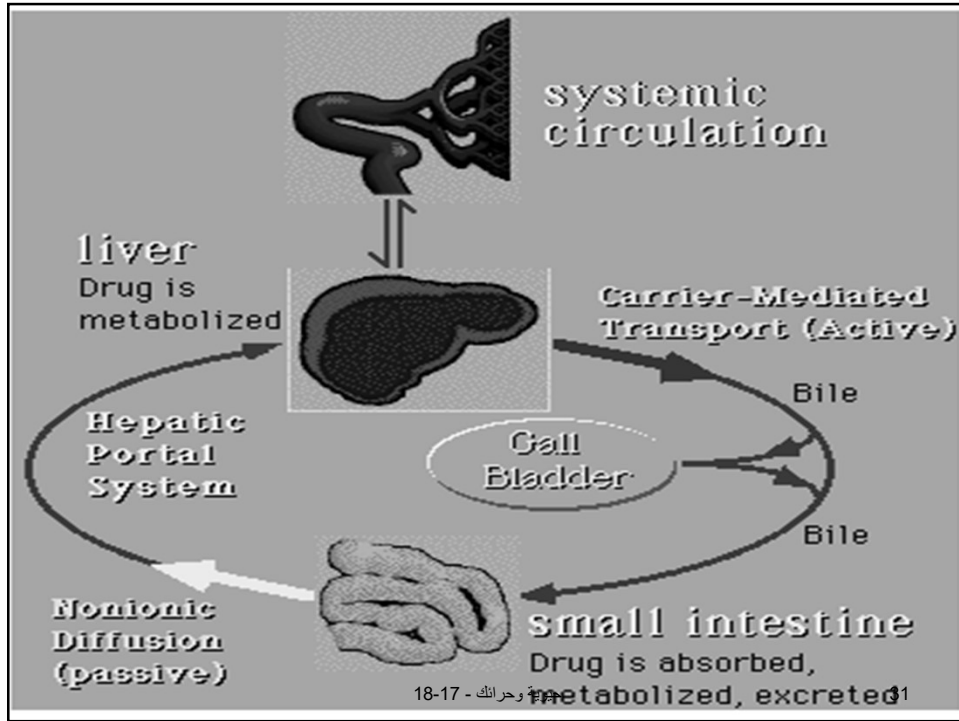
الوزن بين 300-500 تطرح عن طريق البول والصفراء.

الوزن الجزيئي > 300 غالباً ما يتم اطراحها بشكل كامل عن طريق الكلية إلى البول.

حيوية وحرانك - 18-17

29





إطراح الأدوية : Excretion

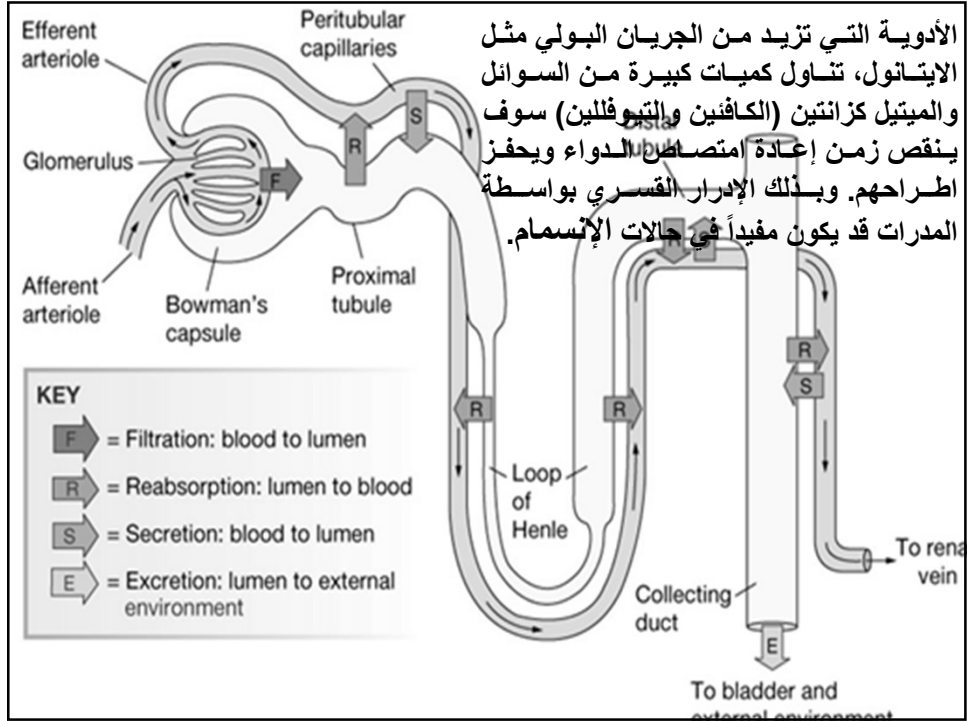
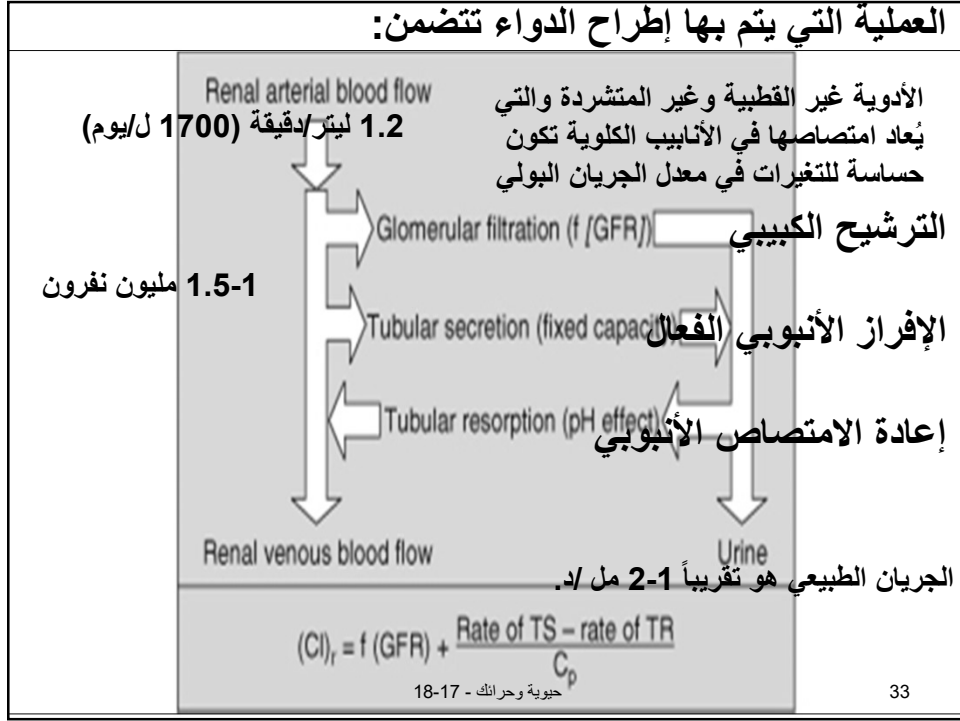
2- الطرح الكلوي للأدوية: يطرح الماء والفضلات عن طريق الكليتين عبر الوحدات الوظيفية فيها (النفرونات) بالترشيح الكبيبي بآلية النقل المنفعل.

يتم إعادة امتصاص 99% من ماء الرشاحة من جديد في الأنبوب البعيدة كذلك بالنسبة للكثير من الأدوية.

أعادة الامتصاص تتم أيضاً بآلية النقل المنفعل المعتمد بشكل أساسي على معامل التوزيع (Log P) ووزنها الجزيئي ودرجة تشردها.

كلما ازداد الـ pH (4.5-8) ازداد الطرح الكلوي للحموض الضعيفة ($pKa > 2$ هي متشردة بشكل دائم)؟؟؟

كلما انخفض الـ pH ازداد الطرح الكلوي للأسس الضعيفة (pKa تتراوح بين 7.5-10.5)؟؟؟



معدل البول / بلاسما للحموض والأسس الضعيفة

للحموض الضعيفة:

$$\frac{U}{P} = \frac{1+10^{pH_{urine}-pKa}}{1+10^{pH_{plasma}-pKa}}$$

حمض الساليسليك: حمضنة البول ستؤدي إلى إعادة امتصاص الدواء في حين ان القلونة سوف تزيد وتسرع من إطراح الأدوية

للأسس الضعيفة:

$$\frac{U}{P} = \frac{1+10^{pKa-pH_{urine}}}{1+10^{pKa-pH_{plasma}}}$$

الامفيتامين: أساس ضعيف ستنتم إعادة امتصاصه إذا تم قلونة البول حيث يزداد ظهور الشكل غير الشاردي

حيوية وحرانك - 18-17

35

إطراح الأدوية : Excretion

3- الطرح عن طريق اللعاب (pH 8.5-5.5) : تنتقل الأدوية من الدم إلى اللعاب عبر الغشاء الليبويدي للغدة اللعابية حسب مبدأ الانتشار البسيط

يتم استعمال اللعاب في دراسة حركية الأدوية مثل الفينوباربيتال والثيوفلن والأسيتوأمينوفين مثلاً

4- الطرح عن طريق حليب الأم (pH 7.3 -6.8) : وخصوصاً للأدوية المتواجدة في الدم بشكل حر وغير متشرد.

➤ يتعلق الإطراح مع الحليب بعامل التوزيع والوزن الجزيئي ودرجة التشرد

➤ مثل الدي فنيل هيدانتونين والثيوبوراسيل والفينوباربيتال والإيزونيازيد والسلفوناميدات

حيوية وحرانك - 18-17

36

إطراح الأدوية : Excretion

5- الطرح الرئوي: الأدوية الطيارة والغازية مثل الكحول أو المستقلبات ذات الطبيعة الطيارة

6- الطرح عن طريق الجلد: بواسطة العرق مثل اليود وحمض البنزويك وحمض الصفصاف وبعض المعادن وأشباه المعادن كالرصاص والزنبق والحديد والزرنيخ

حيوية وحرانك - 18-17

37

حركية تخلص الجسم من الدواء

أولاً- الجسم كله جهاز إطراح



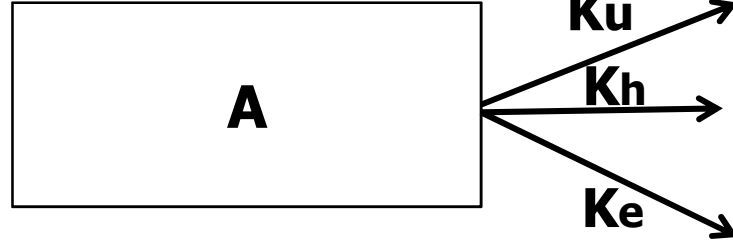
$$Cl_t = K \cdot V_d$$

المعادلة الأخيرة تظهر أن التصفية هي نتاج حجم التوزع و K والاثنتان ثابتان. التصفية ستبقى ثابت طالما أن معدل إطراح الدواء عملية من الرتبة الأولى.

حيوية وحرانك - 18-17

حركية تخلص الجسم من الدواء

ثانياً- آليات الإطراح ومساهمتها في عملية التخلص من الدواء



$$K = K_u + K_h + K_e$$

$$K V_d = K_u V_d + K_h V_d + K_e V_d$$

$$Cl_T = Cl_r + Cl_h + Cl_e$$

طرق الأخرى + الكبدية + الكلوية = التصفية الكلية

تتم التصفية عموماً عن طريق الكليتين أو بالاستقلاب

$$Cl_T = Cl_r + Cl_h$$

حيوية وحرانك - 18-17

39

التصفية الكلوية للجسم من الدواء (Cl_r): حجم الدم الذي يتم تصفيته وتخليصه من الدواء عن طريق الكليتين في واحدة الزمن

التصفية الكبدية للجسم من الدواء (Cl_h): حجم الدم الذي يتم تصفيته وتخليصه من الدواء عن طريق الاستقلاب الكبدي في واحدة الزمن

حيوية وحرانك - 18-17

40

طرق حساب التصفية الكلية للجسم من الدواء

1- بعد معرفة معدل الإطراح (Elimination Rate):

$$Cl_t = \frac{dD_E/dt}{C_p}$$

مثال: احسب معدل إطراح البنسلين إذا علمت أن التصفية الكلية للجسم (15 مل/د) وكان تركيز الدواء في البلازما (2 ميكروغرام/مل)

$$dD_E/dt = C_p \cdot Cl_t$$

$$= 15 * 2 = 30 \mu\text{g}/\text{min}$$

حيوية وحرانك - 18-17

41

حساب التصفية الكلية للجسم من الدواء

2- بعد معرفة V_d, K بغض النظر عن طريقة التصفية:

$$Cl_t = K \cdot V_d$$

3- الاعتماد على نموذج الحجر الحركية الدوائية الفيزيولوجية:

التصفية الكلية للجسم من الدواء تتم عبر أعضاء ومجموعات نسيجية محددة وتعرق التصفية الكلية بأنها نسبة الدم التي تحوي الدواء والتي تمر عبر العضو وتتخلص من الدواء في واحدة الزمن.

$$Cl_t = Q \cdot ER$$

Q : معدل الجريات الدموي في العضو

ER : معدل التخلص

$$ER = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

C_A التركيز الشرياني

C_V التركيز الوريدي

تستخدم لحساب التصفية الكبدية للجسم

حيوية وحرانك - 18-17

42

حساب التصفية الكلية للجسم من الدواء

4- بعد معرفة **AUC**: يمكن تطبيقها بغض النظر عن نموذج الحركة الدوائية الذي يتبعه الدواء

$$F=1 \text{ in IV} \cdot A= F \cdot \text{Dose}$$

$$Cl_T = \frac{F \cdot \text{Dose}}{AUC \int_0^{\infty}}$$

وبالتالي،

حيوية وحرانك - 18-17

43

حساب التصفية الكلوية للجسم من الدواء

معدل الجريان الدموي الكلوي (Renal blood flow (RBF) حجم الدم الذي يمر في الأوعية الكلوية في واحدة الزمن ويساوي 1.2 ل/د أي 1700 ليتر/يوم

معدل الجريان البلازمي الكلوي (Renal plasma flow (RPF) حجم البلازما الذي يمر في الأوعية الكلوية في واحدة الزمن ويساوي معدل الجريان الدموي مطروحاً منه حجم الكريات الحمراء.

$$RPF = RBF - (RBF \cdot Hct) = RBF (1 - Hct)$$

Hct هيماطوكريت الدم وهو يساوي 0.45

حيوية وحرانك - 18-17

44

حساب التصفية الكلوية للجسم من الدواء

معدل الترشيح الكبيبي (GFR) :Glomerular Filtration rate

حجم البلازما الذي يتم تصفية بالترشيح الكبيبي خلال واحدة الزمن وهو يساوي 125 مل/دقيقة (180 لتر/اليوم). على الرغم من حجم التصفية الكبير فإن الحجم الوسطي للبول هو 1-1.5 لتر. أي أكثر من 99 % من الحجم الذي يتم ترشيحه عبر الكبيبات يُعاد امتصاصه.

➤ يمكن قياسه باستخدام مادة يتم إطرأها عن طريق الكليتين بالترشيح الكبيبي فقط دون أن يعاد امتصاصها ولا يتم إفرازها بالنقل الفعال مثل الأنولين والكرياتينين

➤ في الإنسان السوي يمكن معرفة (GFR) من حساب معدل إطرأ الكرياتينين وهي تساوي 125 مل/دقيقة وهي تستخدم كمعيار للتوظيف الكلوية، ففي حالة القصور الكلوي فإن (GFR) سوف تنخفض

حيوية وحرانك - 18-17

45

• لا يمكن الحصول على التصفية الكلوية الفعلية بشكل عام بطرق قياس مباشرة.
• تُقارن قيمة تصفية الدواء غالباً مع مرجع قياسي، مثل الإينولين inulin، والذي يُصفى بشكل كامل عبر الكلية بواسطة الارتشاح الكبيبي فقط.

• جدول يقارن تصفية عينة دوائية مع تصفية دواء مرجعي (إينولين):

الدواء	التصفية الكلوية
الدواء يُمنص جزئياً	$Cl_{drug}/Cl_{inulin} < 1$
الدواء يخضع للارتشاح الكبيبي فقط	$Cl_{drug}/Cl_{inulin} = 1$
الدواء يخضع للإفراز الفعال	$Cl_{drug}/Cl_{inulin} > 1$

حيوية وحرانك - 18-17

46

Comparison of Clearance of a Sample Drug to Clearance of a Reference Drug, Inulin

Clearance Ratio	Probable Mechanism of Renal Excretion
$\frac{Cl_{drug}}{Cl_{inulin}} < 1$	Drug is partially absorbed
$\frac{Cl_{drug}}{Cl_{inulin}} = 1$	Drug is filtered only
$\frac{Cl_{drug}}{Cl_{inulin}} > 1$	Drug is actively secreted

- تفرز الكلية الرينين الذي ينظم ضغط الدم
- والاريتروبيوتين الذي يحفز افراز كريات الدم الحمراء

حيوية وحرانك - 18-17

47

حساب معدل إطراح الكرياتينين

استخدام تراكيز الكرياتينين المصلية لقياس تصفية الكرياتينين Cl_{cr} .
حساب Cl_{cr} من التراكيز المصلية للكرياتينين هو طريقة سريعة لمراقبة وظائف الكلية وتتم باستخدام المعادلة التالية:
 $Cl_{cr} =$ معدل الإطراح البولي للكرياتينين / التركيز المصلي للكرياتينين

$$Cl_{cr} = \frac{C_u \times V \times 100}{C_{cr} \times 1440}$$

حيث C_{cr} هي تراكيز الكرياتينين في المصل (مغ/ل)
 V حجم البول المطروح خلال 24 ساعة
 C_u هو تركيز الكرياتينين في البول.
 Cl_{cr} هي تصفية الكرياتينين (مل/د)

حيوية وحرانك - 18-17

48

حساب معدل إطراح الكرياتينين

1- لدى البالغين :

A. طريقة **Jellife** تأخذ بعين الاعتبار عمر المريض، ويتم تطبيقها على المرضى بعمر 20-50 سنة.

$$Cl_{cr} = \frac{98 - 0.8 (age - 20)}{C_{cr}}$$

للنساء يمكن استخدام 90 % من Cl_{cr} التي تم الحصول عليها من الحسابات في المعادلة السابقة

حيوية وحرانك - 17-18

49

حساب معدل إطراح الكرياتينين

1- لدى البالغين :

B. طريقة **Cockroft-Gault** التي تستخدم أيضاً لتقدير تصفية الكرياتينين اعتماداً على تراكيز الكرياتينين المصلية وهذه هي الطريقة الوحيدة التي تأخذ بعين الاعتبار العمر والوزن

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - age(yr)] \bullet \text{body weight (kg)}}{72 \bullet C_{sCr}} \quad \text{للذكور}$$

للإناث: يتم تقدير 85 % مما تم الحصول عليه لدى الذكور

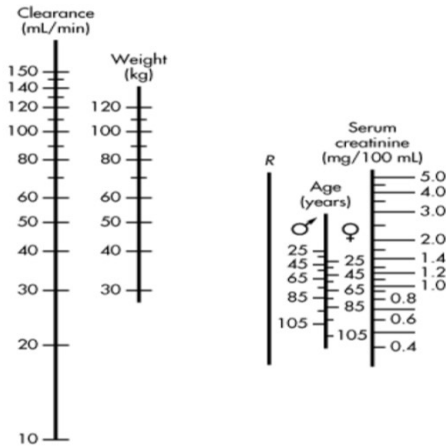
حيوية وحرانك - 17-18

50

حساب معدل إطراح الكرياتينين

1- لدى البالغين :

C. طريقة الرسم البياني (Nomogram) تقدر تصفية الكرياتينين اعتماداً على العمر والوزن وتركيز الكرياتينين للذكور والإناث



51

حساب معدل إطراح الكرياتينين

2- لدى الأطفال : عدة طرق لحساب تصفية الكرياتينين لدى الأطفال اعتماداً على الطول والتراكيز المصلية للكرياتينين. المعادلة التالية هي طريقة سكوارتز Schwartz

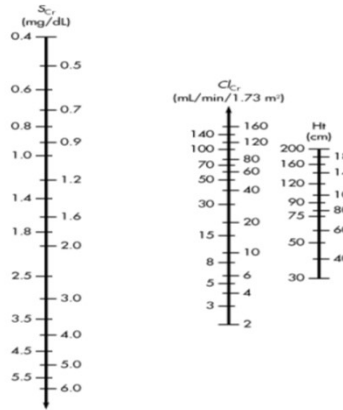
$$Clcr = \frac{0.55 \times \text{length (cm)}}{C_{cr}}$$

و Clcr تقدر بـ مل/د/1.73 م²

حساب معدل إطراح الكرياتينين

2- لدى الأطفال :

طريقة أخرى لحساب تصفية الكرياتينين لدى الأطفال تتم باستخدام المنحنى البياني يظهر



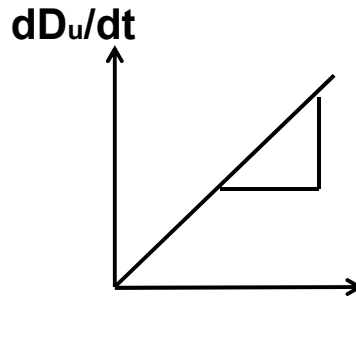
حيوية وحرانك - 18-17

53

حساب التصفية الكلوية للجسم من الدواء

يمكن حساب التصفية الكلوية للجسم **Cl_r** من الدواء بالطرق التالية:

1- الطريقة البيانية: برسم منحنى بياني بين معدل الإطراح في البول وتركيز الدواء في البلازما:



ميل الخط هو **Cl_r**

$$ClR = \frac{dDu/dt}{C_p}$$

$$\frac{dDu}{dt} = ClR \cdot C_p$$

بمكاملة المعادلة: $[Du]_0^t = ClR \cdot C_p$

Du : كمية الدواء المطروح بشكل غير مستقلب

حيوية وحرانك - 18-17

54

حساب التصفية الكلوية للجسم من الدواء

2- حساب CIR بغض النظر عن نموذج حركية الدواء:

$$CIR = \frac{[Du]_0^\infty}{[AUC]_0^\infty}$$

$[AUC]_0^\infty$ كمية الدواء الموجودة في الدم بشكل غير مستقلب

حيوية وحرانك - 17-18

55

حساب التصفية الكلوية للجسم من الدواء

2- يمكن حساب CIR من Clt :

$$CIR = \frac{[Du]_0^\infty}{F \cdot D_0} \cdot Clt$$

نسبة الدواء المطروح في البول بشكله غير المتبدل
ونرمز لها بـ Fe $\frac{[Du]_0^\infty}{F \cdot D_0}$

$$Fe = \frac{[Du]_0^\infty}{F \cdot D_0} = \frac{Ku}{K}$$

Ku : ثابت الإطراح البولي و K ثابت الإطراح الكلي و F التوافر الحيوي و D_0 الجرعة الكلية

حيوية وحرانك - 17-18

56

تعديل الجرعة الدوائية

أولاً: حالة القصور الكلوي: يدل على مدى القصور الكلوي
معامل يدعى بالوظيفة الكلوية (**Kidneys Function**)
ويرمز له بـ **KF** نحسبه بقسمة سرعة الترشيح الكبيبي بحالة
القصور الكلوي (**GFR**) على سرعة الترشيح الكبيبي الطبيعية.

$$KF = \frac{GFR_{fail}}{GFR_{norm}}$$

يتم تعيين **GFR** من قياس تصفية الكرياتينين التي تقاس مخبرياً (**Clcr**)

$$GFR = Clcr \Rightarrow KF = \frac{Clcr_{fail}}{Clcr_{norm}}$$

حيوية وحرانك - 18-17

57

تعديل الجرعة الدوائية

باعتبار أن تصفية الكرياتينين (**Clcr**) تتناسب عكساً مع
تركيز الكرياتينين في المصل (**Ccr**)

$$Clcr = \frac{K_0(\alpha)}{Ccr}$$

$K_0(\alpha)$: سرعة تكون الكرياتينين في الجسم
 Ccr : تركيز الكرياتينين في المصل

بالتعويض

$$KF = \frac{Ccr_{norm}}{Ccr_{fail}}$$

تركيز الكرياتينين في الحالة الطبيعية لدى النساء 60-90 ميكرومول/لتر
ولدى الرجال 80-140 ميكرومول/لتر

حيوية وحرانك - 18-17

58

تعديل الجرعة الدوائية

حساب الجرعة الدوائية في حالة القصور الكلوي:

$$D_{fail} = D_{norm} \cdot (F_u (KF - 1) + 1)$$

KF: الوظيفة الكلوية

D_{norm}: الجرعة اليومية في الحالة الطبيعية

D_{fail}: الجرعة اليومية في حالة القصور الكلوي

F_u: نسبة الدواء التي تطرح عن طريق البول بشكل غير مستقلب

حيوية وحرانك - 18-17

59

تعديل الجرعة الدوائية

حساب الفترة الفاصلة بين جرعتين متتاليتين في حالة القصور الكلوي:

$$T_{fail} = \frac{T_{norm}}{F_u (KF - 1) + 1}$$

ويمكن حساب نصف العمر الحيوي للدواء:

$$T_{1/2 fail} = \frac{T_{1/2 norm}}{f_u (KF - 1) + 1}$$

حيوية وحرانك - 18-17

60

مسألة: وضع مريض مصاب بانتان بولي على برنامج علاجي استخدم فيه الجنتاميسين فإذا علمت أن هذا الدواء كان يعطى بجرعة 100 ملغ كل 4 ساعات. أصيب المريض بقصور كلوي حاد بلغت تصفية الكرياتينين 20 مل/دقيقة وقد كانت قبل القصور 100 مل/د.
احسب الجرعة التي يجب إعطائها للمريض كل 8 ساعات إذا علمت أن Vd يساوي 18 لتر وأن الدواء يطرح بشكل كامل عن طريق الكليتين.

حيوية وحرانك - 18-17

61

حساب الوظيفة الكلوية: KF

$$KF = \frac{Cl_{cr\ fail}}{Cl_{cr\ norm}} = \frac{20}{100} = 0.2$$

حساب الجرعة اليومية قبل القصور الكلوي: D_{norm}

$$D_{norm} = 100 \cdot \frac{24}{4} = 600 \text{ mg/day}$$

باعتبار الدواء يطرح بشكل كامل عن طريق الكليتين $1 = F_u$

$$D_{fail} = D_{norm} \cdot (F_u (KF - 1) + 1)$$

$$D_{fail} = 600 \cdot (1 (0.2 - 1) + 1) = 120 \text{ mg/day}$$

$$120 / 3 = 40 \text{ mg/8 h}$$

حيوية وحرانك - 18-17

62

ثانياً : تعديل الجرعة بحسب السن

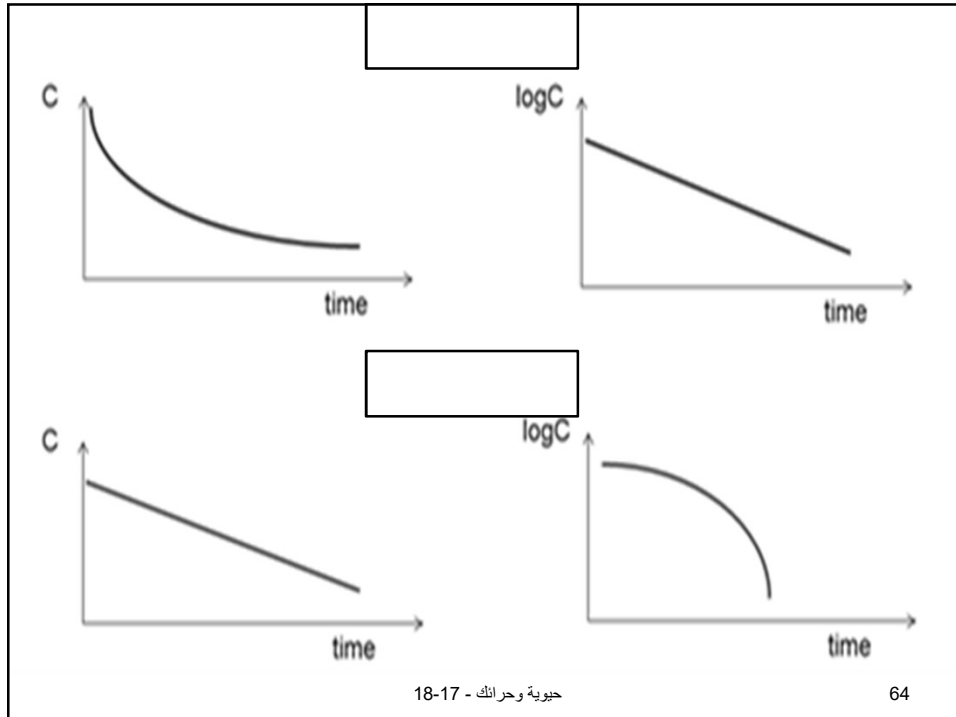
وذلك بضرب الجرعة بنسبة مساحة سطح الجسم للطفل لمساحة سطح الجسم للبالغين (وتقدر بـ **1.73** متر مربع بالنسبة لشخص وزنه 70 كغ وطوله 160 سم)

$$D_{child} = D_{adult} \cdot \frac{S_{child}}{S_{adult}}$$

$$BSA \text{ m}^2 = \sqrt{\frac{\text{height (cm)} \times \text{weight (kg)}}{3,600}}$$

حيوية وحرانك - 18-17

63



حيوية وحرانك - 18-17

64