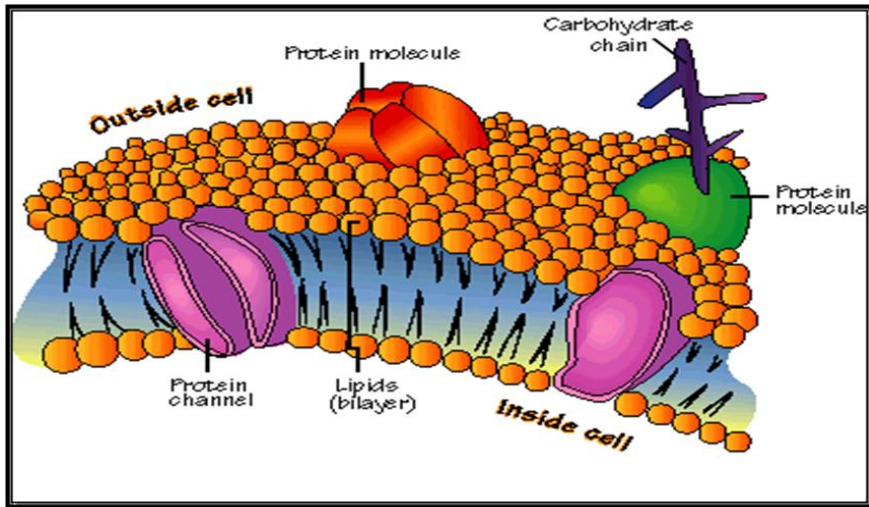


يمر الدواء في الجسم بأربع مراحل أساسية وهي: الامتصاص والتوزع والاستقلاب ثم الاطراح

أولاً: امتصاص الأدوية Absorption of Drugs

الامتصاص: هو انتقال الدواء من مقر إعطائه إلى المجرى الدموي بشكل غير عكوس ، يعد طريق الوريد ذو امتصاص كامل ، بينما إعطاء الدواء بالطرق الأخرى قد ينتج عنه امتصاص جزئي و بالتالي يكون توافره الحيوي أقل حيث يعبر التوافر الحيوي هو التعبير الكمي لامتصاص المادة الدوائية . يتطلب طريق الفم ذوبان الدواء في السائل المعدي المعوي نفوذ إلى داخل الخلايا الظهارية المخاطية المعوية ، لذا فإن الحالات المرضية التي تصيب الأمعاء و وجود الطعام في المعدة قد يؤثر في امتصاص الدواء .

حيث أن الغشاء الظهاري المبطن للمعدة والأمعاء يتألف من طبقتين متقابلتين من الليبوبروتين وكل طبقة تتألف من طبقة خارجية بروتينية وداخلية شحمية ويوجد على مساره ثقبوب دقيقة (مسامات) تسمح بمرور الماء والجزيئات المنحلة فيه بألية الانتشار البسيط والتي قطرها أقل من ٥ أنغستروم وأما الأدوية التي قطرها أكبر من ٥ أنغستروم تحتاج إلى ألية النقل الفعال وتدعى **بالأدوية القطبية** ولا تتمكن هذه الأدوية من عبور الحاجز الدماغي الوعائي أما **الأدوية المنحلة بالدهم أو الغير قطبية** فتتمر من طبقة الليبوبروتين بألية النقل المنفل، كما تتواجد بروتينات منغرسة بين طبقات الفوسفوليبيدية . وهناك بعض الأدوية التي لا تمتص عن طريق المعدة كما في مضادات الحموضة (هيدروكسيد الألمنيوم والمغنيزيوم) والأمينوغليكوزيدات (الكاناميسين والجنتاميسين) حيث قد يستفاد منها لتأثيرها الموضعي .



A. نقل الدواء من السبيل المعدي المعوي :

يعتمد على الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء ، حيث يمتص الدواء من السبيل المعوي بالطرق التالية :

(١) الانتشار المنفعل **passive transport**: يعتمد امتصاص الدواء حسب مدرج التركيز حيث

يتحرك الدواء من المنطقة ذات التركيز الأعلى إلى المنطقة ذات التركيز الأقل .

صفاته :

- لا يحتاج لحامل
- غير قابل للإشباع
- لا يحتاج طاقة
- غير قابل للتنشيط التنافسي

تنتقل غالبية الأدوية وفق هذه الآلية ، تنتقل الأدوية الذوابة بالدم بسهولة عبر الأغشية الحيوية نتيجة ذوبانها في الأغشية الخلوية ثنائية الطبقة ، بينما تنتقل الأدوية الذوابة بالماء عبر القنوات المائية أو المسامات كما يمكن أن تنتقل الجزيئات الدوائية من منطقة الضغط المرتفع إلى منطقة الضغط المنخفض كما في عملية الترشيح الكببي .

(٢) الانتشار المسهل **Facilitated transport**: يمكن للدواء أن يتحد مع بروتينات حاملة

متخصصة تسهل عملية مرور الجزيئات الكبيرة و تخضع البروتينات الحاملة لتبدلات بنيوية تسمح للأدوية بالمرور إلى داخل الخلية من المنطقة ذات التركيز العالي إلى المنطقة ذات التركيز المنخفض ومثال عليها نقل الأوكسجين عن طريق الهيموغلوبين وإيصاله إلى داخل الخلايا

صفاته :

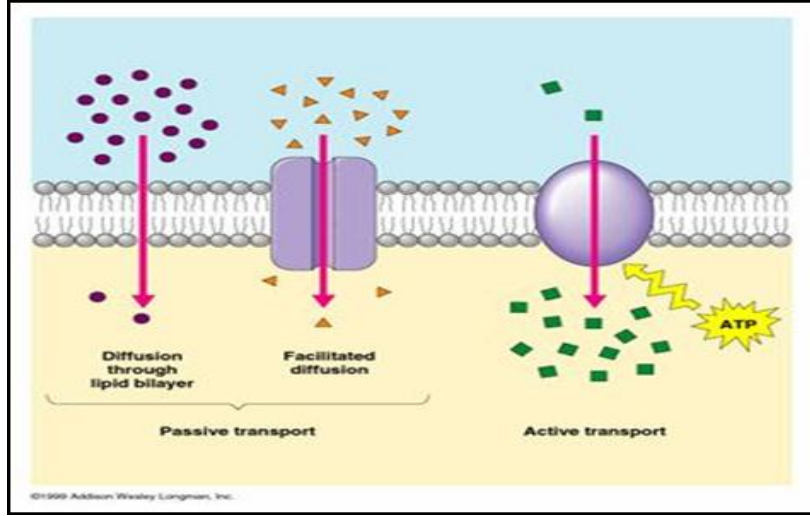
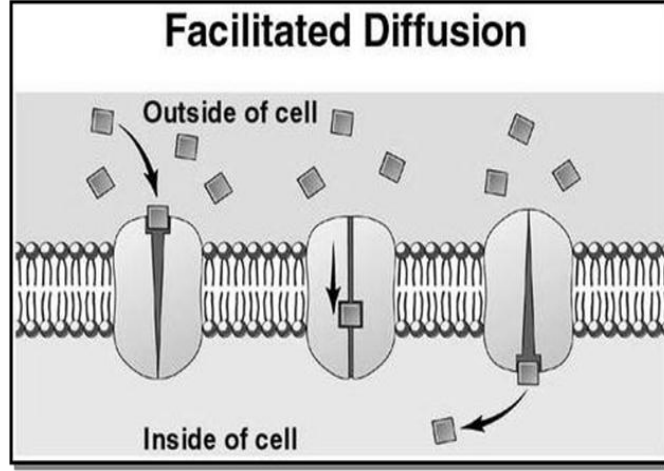
- يحتاج لحامل
- قابل للإشباع
- لا يحتاج طاقة
- قابل للتنشيط التنافسي

(٣) النقل الفعال **Active transport** حيث يتم نقل الدواء من الوسط منخفض التركيز إلى

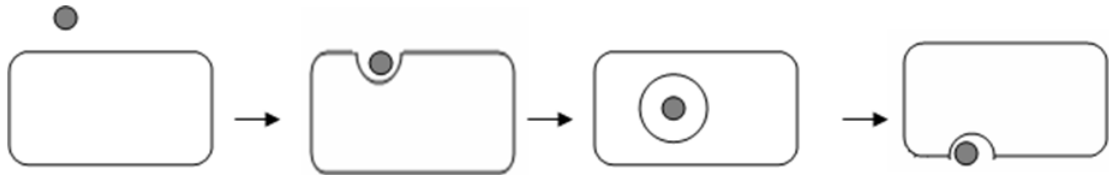
الوسط مرتفع التركيز وتعرف بالنقل ضد التيار حيث يحتاج هذا النوع إلى بروتينات حاملة نوعية موجودة في الغلاف الخلوي كما يحتاج إلى طاقة تأتي من الـ ATP

صفاته :

- يحتاج لحامل
- قابل للإشباع
- يحتاج إلى طاقة
- قابل للتنشيط التنافسي



٤) **النقل بالبلعمة Phagocytosis** : يتلغ جدار الخلية الجزيئات الواردة إليه، لتتفصل على شكل حويصل داخل الخلية، ثم يندمج الحويصل بعد ذلك بغشاء الخلية المقابل لتخرج المادة كما دخلت حيث يتم نقل الجزيئات الضخمة كفيتامين B12 عبر الأمعاء بهذه الطريقة والنواقل العصبية كالادرينالين.



٥) **النقل بالاحتساء** : تقوم الخلايا بعملية احتساء للقطيرات السائلة والمركبات صغيرة الحجم كما في احتساء الغبار من قبل الغشاء الظهاري المبطن للقصبات

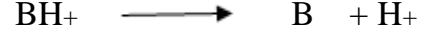
B. تأثير ال PH على امتصاص الدواء :

تعد معظم الأدوية إما حموضا ضعيفة أو أسسا ضعيفة .

الأدوية الحمضية (HA) تحرر البروتون (+H) فتصبح مشحونة (-A):



الأدوية الأساسية (القلوية) BH+ تحرر بروتون (+H)، لذلك فالأدوية القلوية الآخذة للبروتون تكون مشردة و عندما تفقد بروتون البروتون تكون غير مشردة (B):



١- مرور الدواء غير المشحون عبر الغشاء الخلوي :

يعبر الدواء غير المشحون بسهولة عبر الغشاء الخلوي . لذا تنفذ الأدوية الحمضية غير المشردة (HA) عبر الغشاء الخلوي . بينما لا يستطيع الدواء الحمضي المشحون (A-) العبور .
الأدوية القلوية الضعيفة غير المشحونة (B) تنفذ عبر الغشاء الخلوي بينما الأدوية القلوية الضعيفة المشحونة (BH+) لا تنفذ لذلك يتم تحديد التركيز الفعال للشكل القابل للنفوذية لكل دواء في مقر الامتصاص على التراكيز النسبية لأشكال المشحونة و غير المشحونة للدواء .
يتم تحديد النسبة بين هذين الشكلين من خلال ال PH في مكان الامتصاص و كذلك من خلال قوة حموضة أو قلوية الدواء الممثلة بال PKa.

(ملاحظة : PKa تقيس قوة الحمض ، فالدواء المنخفض PKa يعد أكثر حموضة ، وعلى العكس من ذلك الدواء المرتفع PKa يعد أكثر قلوية)

حيث يلعب PH الوسط دور في تشرذ هذه الأدوية وبالتالي امتصاصها فمثلا ال PH للمعدة ١-٣ وال PH للأمعاء ٧-٨ وال PH للبلازما ٧.٣٥-٧.٤٥ وللنسيج العصبي ٧.٤ لذلك فإن عدد الجزيئات الغير متشادة للدواء سواء كان حمض أو أساس هي القابلة للامتصاص

مثال :

○ الأسبرين PKa=٣.٥ وبالتالي حمضي شديد عند وجوده في وسط المعدة تكون الجزيئات الغير متشادة كبيرة لذلك يتم امتصاصه بشكل رئيسي في المعدة على خلاف الأمعاء حيث يكون التشرذ كبير

○ الكينين :مضاد للملاريا PKb=٨.٥ وبالتالي قلوي التفاعل عند وجوده في وسط المعدة تكون عدد الجزيئات المتشادة كبير لذلك امتصاصه ضعيف في المعدة بينما في الأمعاء يكون عدد الجزيئات الغير متشادة قليل لذلك الامتصاص كبير

٢- تحديد كمية الدواء على جانبي الغشاء الخلوي :

تحدد العلاقة بين PKa الدواء و تركيز الحمض - الأساس من خلال معادلة هندرسن هسلباك :

$$PH = PKa + \log \frac{\text{تركيز الشكل المتشرد}}{\text{تركيز الشكل الغير متشرد}}$$

$$\text{الأدوية الحمضية : } (PH = PKa + \log (A^- / HA))$$

$$\text{الأدوية الأساسية : } (PH = PKa + \log (B / BH^+))$$

تفيد هذه المعادلة في تحديد كمية الدواء الموجودة على جانبي الغشاء الخلوي الفاصل بين قطاعين مختلفين في ال PH فمثلا المعدة فيها (ال PH =1-1.5) ، البلازما الدموية فيها (ال PH =7.4)

الامتصاص عبر حاجز الغشاء المخاطي للأنبوب الهضمي

أولاً -جوف الفم وتحت اللسان : يتألف من طبقة من الخلايا الظهارية والتي تتميز بغزارة التروية الدموية حيث يمتص بعض الأدوية كالنتروغليسرين وتصب في الوريد الوداجي ويصل إلى الدوران مباشرة خلال ١-٥ دحيث أن تناول النتروغليسرين عن طريق الفم يفقد فعاليته بنسبة ٩٠% بسبب استقلابه بالكبد حيث أن تناول النتروغليسرين يسبب الصداع بسبب توسيع أوعية الدماغ

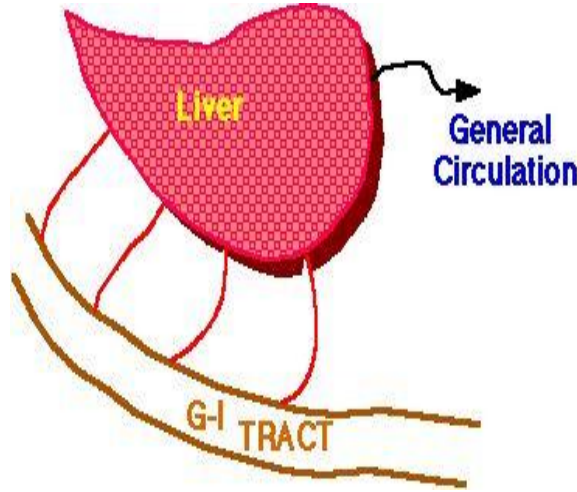
ثانياً- الغشاء المبطن للمعدة والأمعاء : الامتصاص لمعظم الأدوية يتم بالأمعاء بسبب غزارة التروية الدموي ومساحة سطح الأمعاء والتي تقدر بألف ضعف من مساحة المعدة إن جميع الأدوية المتناولة عن طريق الفم تخضع للعبور الكبدي الأول عن طريق وريد الباب حيث تتعرض في الكبد إلى عمليات استقلاب مختلفة حيث يكون مصير الدواء :

١- يخرج منه الى الدوران العام كما هو دون تغيير.

٢- يستقلب قسم منه ويخرج القسم الآخر دون تغيير

٣- يستقلب بالكامل (مستقلب فعال، مستقلب غير فعال).

وإن هناك بعض الأدوية تتطرح عن طريق الصفراء وتصل إلى القطعة الثانية من العفج وتعود وتدخل الدوران المعوي الكبدي مما يؤدي إلى إطالة مدة تأثيره كالأزيترومايسين وموانع الحمل .



ثالثاً- الغشاء المبطن للمستقيم: يتصف الغشاء المبطن للمستقيم بغزارة التروية الدموية والامتصاص سريع وفعال عن طريق الأوردة الباسورية بنسبة ٨٠% تصل للدوران العام دون العبور الكبدي والنسبة الباقية يتم امتصاصها عن طريق الأوردة الختلية العلوية والسفلية وتخضع للمرور الكبدي

C. العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص :

(١) الصبيب الدموي في مقر الامتصاص :

تمتلك الأمعاء صبيبا أكبر من الصبيب الدموي للمعدة ، لذلك يعد الامتصاص أفضل من الأمعاء (ملاحظة : في حالات الصدمة الشديدة ينقص الصبيب الدموي الجلدي ، مما يقلل من امتصاص الدواء المعطى تحت الجلد)

(٢) مساحة سطح الإجمالية المتوافرة للامتصاص :

تمتلك الأمعاء سطحاً غنياً بالزغيبات المجهرية أكبر ١٠٠٠ من سطح المعدة ، لذا يعد عبور الدواء عبر الأمعاء أكثر فعالية .

(٣) زمن التماس مع سطح التماس :

عندما يتحرك الدواء بسرعة في السبيل المعدي المعوي كما في حالة الإسهال الشديد فلا يتاح له فرصة لامتصاصه بشكل جيد . على العكس من ذلك فإن أي شيء يؤخر نقل الدواء من المعدة إلى الأمعاء يؤخر بدوره من معدل امتصاص الدواء من الأمعاء .

من العوامل التي تنقص زمن التفريغ المعدي وتسرع الامتصاص:

الصوم والقلق والجوع والتمارين الرياضية والانفعال وفرط نشاط الجهاز نظير الودي وفرط نشاط الدرق والميتوكلوبراميد

من العوامل التي تزيد زمن التفريغ المعدي وتبطئ الامتصاص:

بعض الأدوية كالأنتروبين وفرط نشاط الجهاز الودي والقرحات الهضمية وفرط الحموضة والأطعمة الدسمة

وجود الطعام في المعدة يمدد الدواء و يبطئ إفراغ المعدة لذلك فإن الدواء الذي يؤخذ مع الطعام يتأخر امتصاصه عموماً كما أن الكحول يؤخر انقراغ المعدة.

Bioavailability التوافر الحيوي

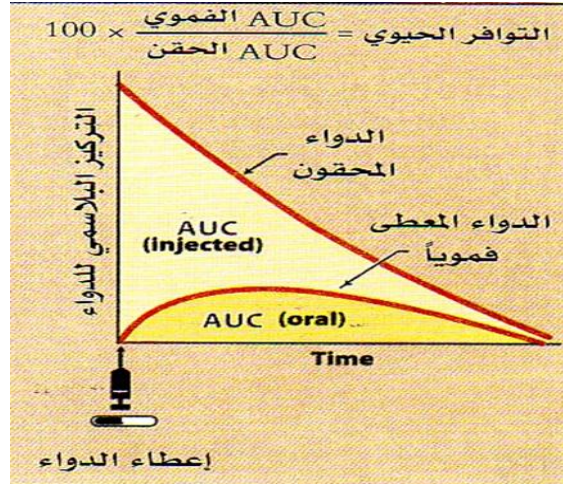
يعرف التوافر الحيوي بأنه الجزء من الدواء المعطى و الواصل للدوران الجهازى دون تبدل كيميائى فمثلاً إذا أعطي ١٠٠مغ من دواء ما فمويًا و امتص منه ٧٠مغ دون تبدل ، فيكون توافره الحيوي سبعين بالمئة ٧٠% .

(a) تحديد التوافر الحيوي :

يحدد التوافر الحيوي بمقارنة المستويات البلاسمية للدواء المعطى بطريق معين (مثلاً طريق الفم) مع المستويات البلاسمية للدواء المعطى وريدياً . عندما يعطى الدواء من طريق الفم فإن جزءاً فقط منه يظهر في البلاسما و يرسم المخطط البياني للتركيز الدوائى مقابل الزمن ، يمكن من خلاله قياس المساحة تحت المنحنى (AUC).

هذا المنحنى يعكس مدى امتصاص الدواء (ومن التعريف يمتلك طريق الوريد توافراً حيوياً مئة بالمئة ١٠٠%)

يقاس التوافر الحيوي للدواء المعطى فمويًا بنسبة المساحة تحت المنحنى للإعطاء الفموي مقارنة مع الإعطاء الوريدي .



العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي :

(a) الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي :

عندما يمتص الدواء فإنه يعبر السبيل الهضمي و يدخل الدوران البابي قبل وصوله للدوران الجهازى . تخضع العديد من الأدوية مثل Lidocaine و Propanolol لتحول حيوي هام خلال مرورها الأول بالكبد .

(b) انحلالية الدواء :

تمتص الأدوية المحبة بشدة للماء من بشكل ضعيف بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدهن .

الأدوية الكارهة للماء بشدة يكون امتصاصها ضئيلاً أيضاً ، بسبب عدم قدرتها على الذوبان في سوائل الجسم المائية ، ولذلك لا تكسب مدخلا إلى سطح الخلايا ، لذا فالدواء الذي يمتص بسهولة هو الدواء الكاره للماء مع بعض القدرة على الانحلال في المحاليل المائية ، وهذا يشكل سببا يعطل كون العديد من الأدوية إما حموضا ضعيفة أو أسسا ضعيفة .

(c) البنية الكيميائية للدواء:

بعض الأدوية مثل (Penicillin G) غير مستقرة (غير ثابتة) في PH محتويات المعدة ، بينما يتخرب الإنسولين بالإنزيمات الهاضمة في السبيل الهضمي .

(d) طبيعة المستحضر الدوائي :

قد يتبدل امتصاص الدواء بالعديد من العوامل التي ليس لها علاقة بالطبيعة الكيميائية للدواء ، فمثلا حجم الجزيئة الدوائية ، الشكل الملحي ، و البلمرة البلورية ، والتغليف المعوي و وجود السواغات (مثل العوامل المبعثرة أو الرابطة)

التوزع الدوائي Distribution

هو انتقال عكوس للدواء بين الدم و الأنسجة .

بعد وصول الدواء إلى الدوران يتواجد بشكل

✓ **الشكل الحر** : وهو الجزء الفعال الذي يصل للأنسجة و يتفاعل مع المستقبلات ويبيدي التأثير الدوائي

✓ **الشكل المرتبط** : مع بروتينات البلازما ويكون غير فعال ولا يحدث تأثير دوائي انما يقوم بوظيفة اختزان للدواء ريثما يتم انفكاكه عن البروتينات

البروتينات البلازمية:

○ **الألبومينات**: ترتبط هذه البروتينات بالمواد الدوائية الحامضية أو التي تحمل شحنة سالبة أو موجبة أو الأدوية الكاره للماء. لا ترتبط معظم الأدوية المحبة للماء و الأدوية المعتدلة مع الألبومين .

○ **حمض α غليكو بروتين**: ترتبط به الأدوية ذات الطبيعة القلوية والمعتدلة

○ **الغلوبولينات** وهي ثلاث أنواع α β γ غلوبولين و ترتبط به الأدوية القلوية والمعتدلة.

○ **البروتينات الشحمية**: وهي جزيئات حجمها كبير تحتوي على كميات كبيرة من الشحوم

يعتمد توزع الدواء من الدم إلى الأنسجة على الصبيب الدموي و النفوذية الشعرية ، ودرجة ارتباط الدواء ببروتينات البلازما حيث تعتبر **الألفة Affinity** حيث تعتبر العامل الهام في مرحلة التوزع و نسبيا مع كارهية الدواء للماء .

a. الصبيب الدموي :

يكون الصبيب الدموي للدماغ والكبد و الكلية أكبر بكثير من الصبيب الدموي للعضلات الهيكلية و النسيج الشحمي . يفسر ذلك جزئيا التأثير القصير الأمد للثيوبنتال Thiopental المنوم بعد إعطائه حقنا وريديا .

يمتلك الثيوبنتال انحلالية عالية بالدم إضافة لأن الدماغ يمتلك صبيبا دمويا كبيرا مما يؤدي لحدوث التخدير السريع .

إن التوزع البطيء للثيوبنتال نحو العضلات الهيكلية و النسيج الشحمي يخفض التركيز البلازمي للدواء بحيث ينقص معه التركيز المرتفع للدواء في الجملة العصبية المركزية فيسترد المريض الوعي .

b. النفوذية الوعائية الشعرية :

تعتمد نفوذية الأوعية الشعرية الدموية على بنية هذه الأوعية و على الطبيعة الكيميائية للدواء .

(١) بنية الأوعية الشعرية الدموية :

تختلف على نحو واسع بناء على الجزء من الغشاء القاعدي المعرض للمساحات الوصلية بين الخلايا البطانية . ففي الدماغ تكون بنية الشعريات متواصلة و لا تحوي فسات وصلية بينما في الكبد والطحال

يكون الغشاء القاعدي بقسمه الكبير مكشوفاً نتيجة لوجود أوعية شعيرية دموية كبيرة و غير متواصلة تسمح بمرور بروتينات البلازما الكبيرة .

٢) الحاجز الدموي الدماغي (BBB):

حتى يدخل الدواء إلى الدماغ يجب أن يعبر الخلايا البطانية للأوعية الشعيرية في الجملة العصبية المركزية أو ينقل بالنقل الفاعل ، بناقل نوعي كما في الليفودوبا Levodopa و هو ناقل لحمض أميني متعادل ينقل الدواء إلى الدماغ .

الأدوية الذوابة في الدسم تنفذ بسهولة إلى الجملة العصبية المركزية كونها تذوب في الغشاء الخلوي للخلايا البطانية.

إن الأدوية المشحونة أو القطبية تفشل عموماً في نفوذيتها للجملة العصبية المركزية لأنها غير قادرة على عبور الخلايا البطانية للجملة العصبية المركزية التي لا تمتلك فسحات وصلية حيث تتصل الخلايا البطانية مع بعضها بإحكام لتشكل ما يسمى بالحاجز الدموي الدماغي .

٣) بنية الدواء :

تؤثر الطبيعة الكيميائية للدواء على نحو كبير على قدرته على عبور الأغشية الخلوية ، حيث أن الألفة تلعب دوراً على مقدرات ربط البروتين للمركبات داخلية المنشأ ، كما هو حال البيرويين المرتبط بشكل طبيعي ببروتينات البلازما .

للأدوية الكارهة للماء توزع غير متجانس من الالكترونات وتكون غير مشحونة و بالتالي لها القدرة على عبور الأغشية الحيوية بسهولة حيث تتحل هذه الأدوية في الأغشية الدسمة و لذلك تنفذ عبر كامل سطح الخلية وبعد الصبيب الدموي للمنطقة العامل الرئيس المؤثر في توزع الدواء الكاره للماء تمتلك الأدوية المحبة للماء توزعاً متجانساً من الالكترونات و تكون مشحونة سلبياً أو إيجابياً فلا تستطيع النفوذ بسهولة عبر الأغشية الحيوية لذلك يجب أن تعبر عبر الفسحات الوصلية .

c. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما :

إن ارتباط الدواء العكوس مع بروتينات البلازما يحتجز الدواء بحيث يصبح غير قادر على الانتشار و يعد الألبومين البروتين الرابط الرئيس في البلازما فعندما ينقص القسم الحر من الدواء نتيجة الإطراح أو الاستقلاب ينفك الدواء المرتبط بالبروتين ليحافظ على تركيز الدواء الحر بالبلازما

حجم التوزع

حجم التوزع هو حجم السوائل التي يتوزع فيها الدواء . على الرغم من أن حجم التوزع ليس له أساس فيزيولوجي أو فيزيائي ، إلا أنه يفيد أحياناً في مقارنة توزع الدواء مع أحجام القطاعات المائية في الجسم

أ-قطاعات الجسم المائية :

I القطاع البلازمي: إذا كان الحجم الجزيئي للدواء كبيراً أو أن الدواء مرتبطاً بشدة ببروتينات البلازما فإن الدواء يتوزع بحجم البلازما الذي يشكل ٦% من وزن الجسم بيدي الهيارين هذا النمط من التوزع .

II القطاع خارج الخلوي: إذا كان الدواء ذو وزن جزيئي منخفض و لكنه محب للماء فإنه يتحرك عبر الفسحات الوصلية البطانية للأوعية الشعرية و يدخل للسائل الخلالي و لكنه لا يستطيع العبور عبر الأغشية الخلوية الدسمة لأنه محب للماء ، لذا يتوزع هذا النوع من الأدوية في حجم يساوي ماء البلاسما و السائل الخلالي ، اللذان يؤلفان معا السائل خارج الخلوي .

يشكل هذا القطاع حوالي ٢٠% من وزن الجسم أو حوالي ٤ الليتر مثل Anogmilycosides

III ماء الجسم الإجمالي: إذا كان الدواء ذو وزن جزيئي منخفض و كاره للماء ، فإنه يدخل إلى خلال عبر الفسحات الوصلية و كذلك يدخل إلى السائل داخل الخلوي عبر الأغشية الخلوية لذلك فإن هذا الدواء يتوزع في حجم يساوي ٦٠% من وزن الجسم أو حوالي ٤٢ ليتر مثل الايتانول

IV مقرات أخرى: عند الحامل ، يلتقط الجنين الدواء و بالتالي يزداد حجم التوزع فالأدوية الذوابة بشدة بالدسم مثل الثيوبنتال Thiopental قد تمتلك حجم توزع كبير .

ب-حجم التوزع الظاهري **Apparent volume of Distribution** :

نادرا ما يكون الدواء متوزعا في قطاع واحد من قطاعات الجسم المائية ، حيث تتوزع معظم الأدوية في العديد من القطاعات حيث ترتبط غالبا بشراة مع المكونات الخلوية - مثلا الدسم (الموجودة في الخلايا الشحمية و الأغشية الخلوية) و البروتينات (الموجودة في البلاسما و داخل الخلايا) ، أو الأحماض النووية (الموجودة في نوى الخلايا). لذلك يدعى الحجم الذي يتوزع فيه الدواء بحجم التوزع الظاهري أو Vd. ثمة مفهوم آخر مفيد يعتبر ثابت حجم التوزع الظاهري كعامل تقاسم الدواء بحجم البلاسما و باقي أنحاء الجسم .

$$Vd = D / C$$

تحديد حجم التوزع الظاهري :

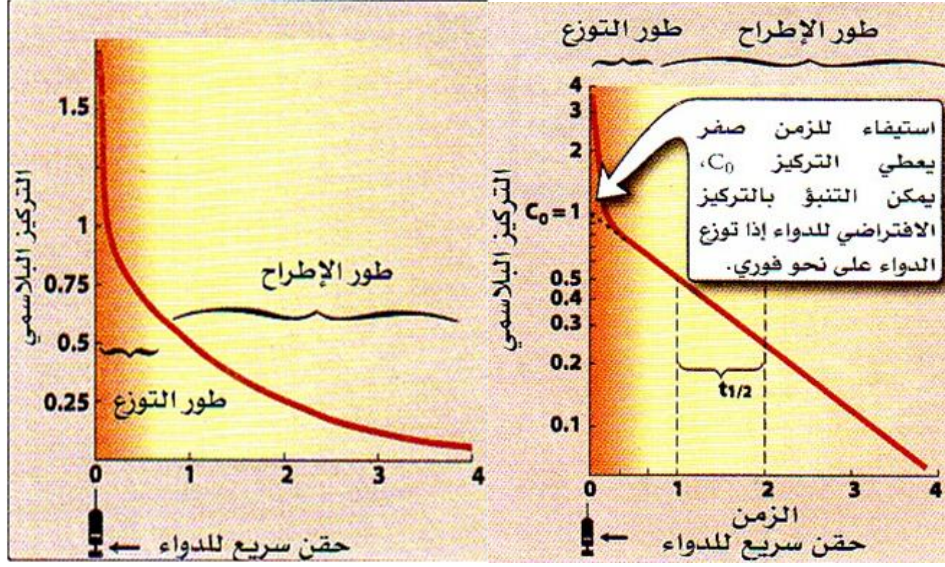
a. توزع الدواء في غياب الإطراح :

C = تركيز الدواء ، D = كمية الدواء الإجمالية ، مثلا إذا أعطي ٢٥ مغ من الدواء (D = mg 25) تركيزه البلاسمي ١ ملغ / ليتر ، فيكون Vd = 25 ليتر .

b. توزع الدواء غير المستوي بين القطاعات : يفترض حجم التوزع الظاهري بأن الدواء يتوزع على نحو متجانس في القطاع الواحد ، بينما يكون توزعه غير متساوي في القطاعات العديدة و لا يصف حجم توزع الدواء الحجم الفيزيائي الحقيقي و لكنه يعكس الدواء في الحيز خارج البلاسمي نسبة للدواء في الحيز البلاسمي . يعد حجم التوزع الظاهري مفيدا لأنه يستعمل لحساب كمية الدواء المطلوبة لتحقيق التركيز البلاسمي المرغوب ، فمثلا بافتراض أن اضطراب النظم القلبي غير المنضبط نتيجة التركيز البلاسمي غير الكافي للديجيتال Digital ، وبافتراض أن التركيز C1 هو التركيز غير الكافي ، والتركيز المرغوب سريريا للديجيتال هو C2 (المعروف من الدراسات السريرية) و C2 أعلى من C1 ، فإن الطبيب عليه أن يعلم كمية الدواء الواجب إضافتها لرفع التركيز الدوائي البلاسمي من C1 إلى C2

$$(C1)(Vd) = \text{كمية الدواء الأولية في الجسم}$$

$(C_2)(V_d)$ = كمية الدواء المطلوبة لإنجاز التركيز البلاسمي المرغوب
 $(C_2-C_1)(V_d)$ = تمثل كمية الدواء الواجب إضافتها للحصول على التأثير السريع المرغوب



تأثيرات حجم التوزع الظاهري:

- ✓ يتناسب حجم التوزع طردياً مع نصف العمر البيولوجي للدواء وبالتالي مدة تأثيره فكلما كان حجم التوزع كبير كلما زاد نصف عمر الدواء وبالتالي مدة تأثيره
 - ✓ يتناسب حجم التوزع عكساً مع التصفية الكبدية والكلىوية للدواء أي في حالة القصور الكلوي أو الكبدية سوف يزداد نصف العمر وبالتالي التأثير الدوائي.
- إذا كان حجم التوزع كبيراً ، فإن ذلك يعني أن معظم الدواء موجود في الحيز خارج البلاسمي و غير متوافر للأعضاء المسؤولة عن الإطراح .

ارتباط الدواء مع بروتينات البلاسما

Binding of Drugs to Plasma Proteins

ترتبط الأدوية مع بروتينات البلاسما و التي عادة ما تكون من الألبومين (ملاحظة : نقص ألبومين الدم قد يعدل من مستوى الدواء الحر البلاسمي)

I سعة الارتباط بالألبومين : Binding capacity of albumin

يعد ارتباط الدواء مع الألبومين عكوساً ، وقد يبدي الدواء سعة ارتباط منخفضة (أي جزيئة واحدة من الدواء ترتبط مع جزيئة واحدة من الألبومين) أو يبدي سعة ارتباط عالية (أي عدد من الجزيئات الدوائية ترتبط بجزيئة ألبومين واحدة) ترتبط الأدوية بألفة مختلفة للألبومين . حيث يمتلك الألبومين ألفة قوية نحو الأدوية الحمضية و الأدوية الكارهة للماء .

II التنافس على الارتباط بين الأدوية :

عندما يعطى دواءً كل منهما يمتلك ألفة عالية للارتباط بالألبومين فإنهما يتنافسان على مقر الارتباط البروتيني .

بناء عليه تقسم الأدوية ذات الألفة العالية نحو الألبومين إلى صنفين ، اعتمادا على الجرعة الدوائية إذا كانت أقل أو أكبر من السعة الرابطة مع الألبومين (تقدر كميًا بعدد الملي مولات من الألبومين مضرورية بعدد مقرات الربط)

(١) الصنف الأول من الأدوية :

إذا كانت جرعة الدواء أقل من السعة الرابطة للألبومين ، فإن السعة الرابطة تكون منخفضة أي أن مقرات الربط زائدة عن الدواء و بالتالي فإن الجزء المرتبط من الدواء يكون عاليا . تنتمي معظم الأدوية المفيدة سريريا لهذا الصنف من الأول (١).

(٢) الصنف الثاني من الأدوية :

إذا أعطيت الأدوية بجرعات كبيرة تزيد عن عدد مقرات الربط مع الألبومين و تتواجد نسبة عالية من الدواء بحالة حرة و غير مرتبطة بالألبومين .

(٣) الأهمية السريرية للانزياح الدوائي :

يعد التصنيف الدوائي مهما عندما يأخذ المريض دواء من الصنف الأول مثل Warfarin ، مع دواء من الصنف الثاني Sulfonamide المضاد الحيوي .

إذا أعطي الوارفارين لوحده يرتبط الوارفارين بنسبة عالية بالألبومين و يبقى جزء صغير منه بشكل حر يعني ذلك أن معظم الدواء يكون محتجزا مع الألبومين و حامل دوائيا إذا أعطي السلفوناميد مع الوارفارين فإنه ينزع الوارفارين عن الألبومين مما يؤدي إلى زيادة سريعة في التركيز الدموي الحر للوارفارين ، فيصبح ١٠٠% منه بشكل حر ويؤدي إلى حدوث نزوف دموية .

III علاقة انزياح الدواء مع حجم التوزع الظاهري

يعتمد انزياح الدواء عن الألبومين على كل من حجم التوزع و المشعر العلاجي للدواء .

✓ إذا كان حجم التوزع كبيرا فإن الدواء المنزاح من الألبومين يتوزع نحو المحيط (الأنسجة) ،

وبالتالي فإن تبدل التركيز البلاسمي للقسم الحر من الدواء يعد غير مهما .

✓ أما إذا كان حجم التوزع صغيرا فإن الدواء المنزاح الجديد لا ينتقل للأنسجة على نحو كبير ،

وإذا كان هذا الدواء ذو مشعر علاجي منخفض فإن زيادة تركيزه قد يسبب نتائج سريرية هامة .

(ملاحظة : إن الانزياح الدوائي عن الألبومين يعد من أهم مصادر التداخلات الدوائية)

الاستقلاب الدوائي Drug Metabolism

يحول الاستقلاب الأدوية من أدوية محبة للدسم إلى منتجات أكثر قطبية و سهلة الإطراح .

يعد الكبد المقر الرئيس لاستقلاب الدواء ، و لكن بعض الأدوية قد تستقلب في مقرات أخرى مثل الكلية و الأمعاء أو الجملة العصبية المركزية .

الحرائك الاستقلابية Kinetics of Metabolism:

(١) عمليات الاستقلاب ما قبل الجهازي: حيث يحدث استقلاب لبعض الأدوية في جدار المعدة أو

الكبد ما قبل الوصول للدوران

من الأدوية التي تستقلب في جدار الأمعاء

✓ يستقلب التيرامين بواسطة المونو أمينو أوكسيداز إلى اوكتابامين

✓ يتحول الحديد الثلاثي الوارد مع الطعام إلى الحديد الثنائي بواسطة فيتامين C

(٢) حرائك الرتبة الأولى: يتناسب معدل الاستقلاب الدوائي مباشرة مع تركيز الدواء الحر ، وكلما زاد

تركيز الدواء زاد معدل الاستقلاب يعني ذلك أن جزءا ثابتا من الدواء يستقلب خلال وحدة الزمن

(٣) حرائك الرتبة صفر: تكون بعض الأدوية مثل Aspirin, Ethanol, Phenytoin ،

Dicomarol, Probencid بجرعاتها الكبيرة خاضعة لحرائك الرتبة صفر .

يبقى معدل الاستقلاب ثابتا مع الزمن ، حيث أن كمية ثابتة من الدواء تستقلب خلال وحدة الزمن ولا

يزداد معدل الاستقلاب بزيادة الجرعة.

تفاعلات الدواء الاستقلابية :

لا تستطيع الكلية إطراح الأدوية المحبة للدسم على نحو كاف لأن هذه الأدوية تعبر الأغشية الخلوية

بسهولة و يعاد امتصاصها من النبيب البعيد للنفرون الكلوي ، لذلك يجب على العوامل الذوابية بالدسم أن

تستقلب بالكبد أولا و ذلك بخضوعها للتفاعلات الاستقلابية التي تشمل طورين من الاستقلاب .

١. الطور الاستقلابي الأول (١):

يحول هذا الطور الجزيئات المحبة للدسم إلى جزيئات قطبية بإدخال المجموعات الوظيفية القطبية

(مثل -OH أو -NH₂) وذلك من خلال تفاعلات الأكسدة والارجاع والاماهة

قد تزيد أو تنقص من الفعالية الفارماكولوجية للأدوية أو تتركها دون تبدل

أولاً: الأكسدة

تتم هذه التفاعلات بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 مونو أوكسيجيناز وتبين وجود عدد من

المماكبات وأنماط لهذا الأنزيم يبلغ عددها حوالي ١٢٠٠ نمط وتتميز بإحتوائها على عنصر الحديد

الثلاثي حيث يتوضع في معظم الخلايا ويتركز بشكل أساسي في الكبد والأمعاء



حيث يستقلب العديد من الأدوية كالديجوكسين والوارفارين والديازيبام والسيلدينافيل والكلوبرومازين .

يشار إلى اسم العائلة برقم عربي يليه حرف كبير يشير إلى العائلة الفرعية (مثل CYP3A)

تؤدي الطفرات إلى ساعات منخفضة جدا من حيث القدرة على استقلاب الأدوية ، فعلى سبيل المثال لا

يستفيد بعض الأفراد من الكودئين Codeine المسكن الأفيوني بسبب نقص الإنزيم المسؤول عن تفعيل

الدواء ، وهو تفاعل معتمد على السيتوكروم CYP2D6.

○ محرضات أنزيم السيتوكروم:

بعض الأدوية قادرة على زيادة تركيب واحد أو أكثر من النظائر الإنزيمية و أهم هذه الأدوية

Rifampin ✓

Phenobarbital ✓

Carbamazepine ✓

Phenytoin ✓

✓ مركبات الهيدروكربون متعددة الحلقات (الموجودة في الهواء الملوث) تحرض

CYP1A المسؤول عن استقلاب بعض الأدوية ،مثل Warfarin , Amitriptylline

ينتج عن زيادة الاستقلاب الدوائي ما يلي :

- (١) تناقص التراكيز الدوائية البلاسمية
- (٢) تناقص فعالية الدواء إذا استقلب لمركب عاطل
- (٣) زيادة فعالية الدواء إذا استقلب لمركب فعال
- (٤) تناقص التأثير الدوائي أو زيادة التأثير.

○ مثبطات أنزيم السيتوكروم:

تبدي العديد من الأدوية تثبيطا لواحد أو أكثر من سبل الاستقلاب الحيوي المعتمدة على السيتوكروم.

✓ السيميتيدين

✓ الاريثرومايسين

✓ الأومبيرازول

✓ الكيتوكونازول

✓ عصير الكريفون

يثبط عصير الليمون الهندي السيتوكروم CYP3A4 المسؤول عن استقلاب الأملوديبين ، الكلاريثرومايسين مما يزيد من تراكيزها البلاسمية بالدوران و قد يؤدي للوصول إلى تراكيز سمية . إن تثبيط الاستقلاب الدوائي قد يؤدي إلى زيادة التركيز البلاسمي بالمعالجة المزمنة (المديدة) ، وإطالة التأثير الدوائي و زيادة السمية الدوائية .

أمثلة على التداخلات الدوائية :

- السيميتيدين+ الديجوكسين أو الديازيبام (تستقلب بواسطة أنزيم CYP3A4) ← زيادة السمية
- الريفامبيسين + مانعات الحمل الفموية (تستقلب بواسطة أنزيم CYP3A4) ← حدوث حمل
- الأومبيرازول + الكلوبيدوغريل وهو طبيعة دوائية (يستقلب بواسطة أنزيم CYP2C19 ويتحول إلى الشكل الفعال) ← نقص أو انعدام الفعالية

تفاعلات الأكسدة غير المشتمل على جملة السيتوكروم P450:

تتضمن أكسدة الأمين (مثل أكسدة الكاتيكولأمينات) نزع الهيدروجين من الكحول (مثل أكسدة الإبتانول) .

ثانيا: تفاعلات الارجاع

تتم إما في الكبد كارجاع الكلورامفينيكول إلى أمينو كلورامفينيكول أو خارج الكبد كارجاع السلفاسلازين في الأمعاء بواسطة الفلورا المعوية

ثالثا : تفاعلات الاماهة

تتم بواسطة مجموعة من الأنزيمات كالأستيراز والأميداز

✓ البرافاستاتين والمبيريدين والبروكائين تستقلب بالأستيراز

✓ السكسنيل كولين يستقلب بأنزيم أستيل كولين أستيراز الكاذب

٢. تفاعلات الطور الثاني :

يتضمن تفاعلات الأستلة والألكلة والاقتران بركائز داخلية المنشأ كحمض الغلوكورونيك ، حمض السلفوريك و حمض الأستيك ، والحمض الأميني الغليسين . فإذا كان المستقلب من الطور الأول قد استقلب على نحو كاف ، فإنه يطرح من طريق الكلية ، ولكن العديد من مستقلبات الطور الأول تعد محبة للدسم و يعاد امتصاصها من الأنابيب البولية ، لذلك تخضع لتفاعلات الاقتران . تمتلك تفاعلات الاقتران مثل حمض الغليكورونيك فتصبح مركبات قطبية أكثر ذوبانا بالماء و غير فعالة علاجيا ، يعد جهاز الغليكورونيك ناقص الفعالية عند الرضع الصغار مما يجعلهم عرضة للتأثير الدوائي غير المرغوب للكلورامفينيكول Chloramphenicol ، الذي يتعطل باقترانه بحمض الغلوكورونيك .

(ملاحظة : يمكن للأدوية التي تمتلك مجموعات -COOH ، -OH ، -NH₂ أن تدخل الطور الثاني مباشرة و تصبح مقترنة دون أن تخضع للاستقلاب بالطور الأول)

أولا : عمليات الأستلة

إضافة جذر الأستيل للمركب الدوائي بواسطة أستيل ترانسفيراز كالايزونيازيد والبروكائيناميد

ثانيا :عمليات الألكلة

تتم من خلال إضافة جذر المثيل أو الايتيل بواسطة أنزيم N مثيل ترانسفيراز و N ايتيل ترانسفيراز كالنيكوتين أميد والهيستامين والاستراديول والادرينالين والنورادرينالين

ثالثا : تفاعلات الاقتران بحمض الغلوكورونيك

تعد من أهم عمليات الطور الثاني حيث تصبح الأدوية المقترنة قابلة للانحلال بالماء وقابلة للانطراح عن طريق الكلية ومن المركبات التي تطرح المورفين والسالسيلاز والاندوميثاسين والسلفوناميدات طلائع الأدوية **Prodrugs**: هي مركبات لا تتمكن من احداث التأثير الدوائي بحد ذاتها إنما مستقلباتها هي التي تبدي التأثير الدوائي حيث بعد استقلاب المركبات الدوائية يمكن أن نجد مايلي

▪ أدوية تكون غير فعالة ولكن مستقلباتها فعالة

✓ مثبطات مضخة البروتون كالأوميبرازول والبانثوبرازول لاتقوم هي بتثبط المضخة إنما

مستقلباتها وهي حمض السلفينيك وحمض السلفيناميد

✓ مثبطات الأنزيم المحول للأنجوتنسين تستقلب مثل الاينالابريل يستقلب إلى الاينالابريلات باستثناء الكابتوبريل والليزيبيريل.

■ أدوية تكون هي ومستقلباتها فعالة

- الكودئين الذي يستقلب إلى المورفين (مسكن ألم مركزي)
- الديازيبام الذي يستقلب إلى اوكسازيبام (مضاد قلق)
- الكورتيزون الذي يستقلب إلى الهيدروكورتيزون (مثبط مناعي)
- البريدنيزون يستقلب إلى البريدنيزولون (مثبط مناعي)
- الكاربامازول يستقلب إلى الميتيمازول (مضاد درق)
- البريميديون يستقلب إلى الفينوباربيتال (مضاد صرع)
- الايمبيرامين يستقلب إلى الديسيبرامين (مضاد اكتئاب)
- الهيدروكسي زين يستقلب إلى السيتريزين (مضاد هيستامين)
- المورفين الذي يستقلب إلى مركب مورفين ٦- غليكورونيك و هو أكثر فعالية من المورفين.

■ أدوية تكون مستقلباتها غير فعالة

- ✓ الأسبرين يستقلب إلى حمض الصفصاف الغير فعال
- ✓ البروبرانولول يستقلب إلى بارهيدروكسي بروبرانولول

■ أدوية تكون مستقلباتها سامة

✓ البارسيتامول يستقلب إلى البارابينزوكوينون ايمين (تعالج فرط الجرعة باستخدام N أسيتيل سيستئين)

✓ الهالوتان يستقلب إلى ترائي فلور اسيتيك أسيد السام

٣. الترتيب العكسي للأطوار :

لا تخضع جميع الأدوية للطور الأول و الثاني بالترتيب ، فمثلا الايزونيازيد (Isoniazide INH) يؤسئل أولاً (طور ثاني) ثم يخضع للحلمة (طور أول) ليشكل حمض ايزونيكوتينيك أسيد

عمليات الأستقلاب خارج الكبد:

• في الجملة العصبية المركزية :

- ✓ يستقلب الأستيل كولين في المشابك العصبية بواسطة أنزيم أستيل كولين أستيراز ويتحول إلى حمض خل وكولين
- ✓ يستقلب مركب الليفو دوبا في النويات القاعدية (الجسم المخطط و النواة السوداء) ويتحول للدوبامين
- ✓ يستقلب الادرينالين والنور ادرينالين في مستوى لب الكظر إلى ميتانفرين ،نورميتانفرين بواسطة أنزيم (COMT) (كاتيكول-O-ميتل ترانسفيراز) في المشابك العصبية الودية.

✓ يستقلب النورادرينالين بواسطة انزيم (MAO) مونو أمينو أوكسيداز إلى حمض فينيل منديليك
أسيد في سيتوبلازما الألياف العصبية

• في البلازما :

✓ يستقلب البروكاتين بواسطة أنزيم البروكاتين أستيراز إلى بارا أمينو بنزويك أسيد ودي
ايتيل أمينو ايتانول
✓ يستقلب السوكسونيل كولين بواسطة أنزيم استيل كولين أستيراز الكاذب إلى سكسينيك
أسيد وكولين

• في الجلد

✓ يستقلب التيروزين بواسطة أنزيم التيروزيناز إلى صباغ الميلانين

• في الأمعاء :

✓ يستقلب مركب السلفاسلازين بواسطة الفلورا المعوية بالارجاع إلى السلفابيريدين و ٥
أمينو سالسيلك أسيد.

• في الكلية :

✓ يستقلب ٢٥ هيدروكسي كولي كالسيفيرون بواسطة أنزيم هيدروكسيلاز إلى ١-٢٥ دي
هيدروكسي كولي كالسيفيرون

الإطراح الدوائي Drug Elimination

تعد الكلية أحد أهم طرق إطراح الدواء وتتضمن طرق أخرى ثانوية كالصفراء ، الأمعاء ، الرئتين ، أو
الحليب عند الأمهات المرضعات .

أولا - عصارة الصفراء: ينطرح الأزيترومايسين والأمبيسيلين والسفترياكسون

ثانيا- الغدد اللعابية : ينطرح السيبراماميسين والبيود والسلفوناميدات

ثالثا- الغدد اللبنيّة: ينطرح منبهات الجملة العصبية المركزية كالنيكوتين والكافئين والتيوفلئين
والأمفيتامين والأدوية المثبطة للجملة العصبية المركزية كالكحول والمورفين ومضادات القلق ومضادات
الهيستامين

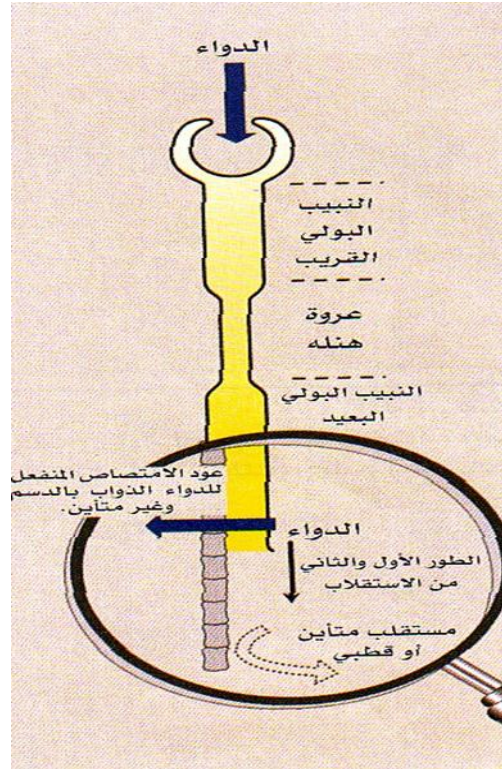
رابعا- العصارة المعوية : كالمسهلات والعناصر المعدنية كالحديد

خامسا- الغدد العرقية : كالزرنخ والزئبق

سادسا- الأشعار والأظافر : تنطرح الكلوركين والغريزوفولين والمينوأكسيديل والفيناسترايد

سابعا- هواء الزفير : ينطرح المخدرات الاستنشاقية مثل السيكلوبروبان والمخدرات السائلة الطائرة
كالايتر والهالوتان والانفلوران والكحول والأسيتون

: الإطراح الكلوي للدواء : Renal elimination of drug



❖ الارتشاح الكبيبي : Glomerular filtration

يدخل الدواء إلى الكلية من طريق الشرايين الكلوية التي تتفرع لتشكل الضفيرة الشعرية الكبيبية. يرتشح الدواء الحر (الغير مرتبط مع البروتينات) والدواء المنحل بالماء والقطبي والمنتشرد والمقترن بحمض الجلوكونيك من الفسحات الشعرية الدموية عبر محفظة بومان و يكون كجزء من الرشاحة الكبيبية .

معدل الارتشاح الكبيبي GRF (١٢٥ ملي ليتر / دقيقة)

لا يؤثر ذوبان الدواء بالدم أو PH على مرور الدواء عبر الرشاحة الكبيبية .

❖ الإفراز الأنبوبي القريب : Proximal tubular secretion

الدواء الذي لم يعبر عبر محفظة بومان بالارتشاح الكبيبي يغادر الكبيبات عبر الشريينات الصادرة التي تتفرع لتشكل ضفيرة شعرية دموية تحيط بلمعة الأنبوب البولي القريب .

يحدث الإفراز على نحو رئيس بتوسط جهاز نقل فاعلين معتمدين على الطاقة ، إحداهما لنقل الحموض الضعيفة و الجهاز الثاني لنقل الأسس الضعيفة .

قد تتنافس الأدوية على هذه النواقل مثال

✓ تنافس البرونيسيد Probencid مع البنسيلين

✓ تنافس الكينيدين مع الديجوكسين

ملاحظة : يبدي الأطفال الخدج و الرضع عدم تطور آلية الإفراز الأنبوبي لذلك قد تحتبس بعض الأدوية في الرشاحة الكبيبية

❖ **عود الامتصاص الأنبوبي البعيد Distal tubular secretion :**

عندما يصل الدواء إلى النبيبات البعيدة ، يزداد تركيزه و يفوق الدواء في محيط الوعاء ، فإذا كان الدواء غير مشحونا قد ينتشر لخارج اللمعة النيفرونية ، عائدا إلى الدوران الجهازي .
إن التلاعب بـ PH البول يزيد من تشرّد الدواء في اللمعة و بالتالي يقلل من عود امتصاصه و بالتالي يزيد من تصفية الدواء غير المرغوب فيه .

تتعرض بعض المركبات ومكونات الرشاحة لعودة الامتصاص إلى الدوران كحمض البول والبيكربونات والغلوكونز والشوارد .

تطرح عموما الحموض الضعيفة في البول القلوي بينما الأسس الضعيفة تطرح في البول الحامضي .
مثلا Phenobarbital (حمض ضعيف) تعالج فرط جرعته بإعطاء البيكربونات ، التي تقلون البول و تجعل الدواء بحالة تشرّد فينقص من عود امتصاصه .

أما الجرعة المفرطة من الكوكائين (أساس ضعيف) فإن تحميض البول بمادة كلوريد الأمونيوم NH4CL تسبب أخذ الكوكائين للبروتون مما يزيد من تصفيته من الجسم

ب-المظاهر الكمية للإطراح الدوائي من الكلية :

يعبر عن التصفية الكلوية بأنها حجم من البلازما الذي يتم تصفيته خلال وحدة من الزمن (مل/دقيقة)
تعادل التصفية كمية الصيبب البلاسمي الكلوي مضروبا بنسبة الاستخلاص ، وبما أنها غير متغيرة خلال الزمن فتعد التصفية ثابتة .

إن معدل التصفية الكلوية Renal Clearance = تصفية البلازما للدواء / GRF = $Du * V / Dp * GRF$
إن الـ Du = تركيز الدواء في البول والـ Dp = تركيز الدواء في البلازما و V = حجم البول المنطرح مل/د
العوامل المؤثرة على التصفية الكلوية

- معدل الترشيح الكبيبي
- شدة ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما (حجم التوزع الظاهري)
- عدد الجزيئات المنتشرة والمقترنة بحمض الغلوكونريك
- التصفية الكبدية (معدل الاستقلاب الدوائي)

نسبة الاستخلاص Extraction ratio :

يعبر عن هذه النسبة بتناقص تركيز الدواء البلاسمي من الجانب الشرياني إلى الجانب الوريدي للكلية .
يدخل الدواء للكليتين بالتركيز C1 و يخرج من الكلية بالتركيز C2.

فتكون نسبة الاستخلاص $E = C2 / C1$

سرعة (معدل) الإطراح Excretion rate :

يتم تحديد سرعة إطراح الدواء من المعادلة التالية :

سرعة إطراح الدواء = (التصفية) (التركيز البلاسمي)

ملغ / دقيقة مل / دقيقة ملغ / مل

يتبع الدواء بإطراحه حرائك الرتبة الأولى ، و ينقص تركيز الدواء البلاسمي بشكل أسي خلال الزمن ، ويمكن أن يستعمل ذلك لتحديد العمر النصفى للدواء $T_{1/2}$ (وهو الزمن اللازم لينقص تركيز الدواء إلى النصف من C إلى $C/2$)

حيث : $T_{1/2} = 0.963 / K_e = 0.693 V_d / CL$

Ke : ثابتة معدل الرتبة الأولى لإطراح الدواء من الجسم

CL: التصفية

ت-تصفية الجسم الإجمالية Total body clearance :

تعرف تصفية الجسم الإجمالية (CL_t CL_{total}) بأنها مجموعة تصفيات الدواء من الجسم من أعضاء الاستقلاب و الإطراح .

تعد الكلية غالبا عضو الإطراح الرئيس ، ولكن يسهم الكبد أيضا في التخلص من الدواء عن طريق استقلابه أو إطراحه في الصفراء

قد يستفيد المريض المصاب بالقصور الكلوي أحيانا من الدواء الذي يطرح من هذا الطريق في الأمعاء و البراز بدلا من إطراحه الكلوي . يعاد امتصاص بعض الأدوية بواسطة الدوران الكبدي - المعوي ، مما يطيل عمرها النصفى . تحسب التصفية الإجمالية للدواء بالمعادلة التالية :

الإجمالي $CL = CL_{الكبدى} + CL_{الكلوي} + CL_{أخرى}$

من غير الممكن قياس و جمع التصفية الفردية لذلك تشتق التصفية الإجمالية من معادلة الحالة الثابتة :

$$CL_{total} = K_e * V_d$$

ث-الحالات السريرية التي تبدل العمر النصفى للدواء :

عندما يكون المريض مصابا باضطرابات تبدل $T_{1/2}$ للدواء ، فيجب عندها ضبط الجرعة الدوائية :

يزداد العمر النصفى للدواء في الحالات التالية :

(١) نقص الصيبب الدموي الكلوي أو الكبدي كما في حالات الصدمة قلبية المنشأ، قصور القلب ، أو النزف

(٢) تناقص نسبة الاستخلاص كما في أمراض الكلية .

(٣) نقص استقلاب الدواء كما في القصور الكبدي أو نتيجة للتداخل الدوائي على مستوى الاستقلاب .أو

تشمع الكبد .

(٤) زيادة حجم التوزع

ينقص العمر النصفى للدواء في الحالات التالية :

(١) زيادة الصيبب الدموي للكبد .

(٢) نقص ارتباط الدواء مع بروتينات البلاسما .

الحرائك الدوائية للإعطاء الدوائي المتواصل

أ- حرائك التسريب الوريدي **Kinetics of IV infusion** :

بالتسريب الوريدي المستمر يكون معدل دخول الدواء إلى الجسم ثابتا . في معظم الحالات يكون إطراح الدواء من الجسم وفقا للرتبة الأولى ، حيث يصفى جزء ثابت من الدواء خلال الزمن ، لذلك فإن معدل خروج الدواء من الجسم يزداد نسبة لزيادة التركيز البلاسمي خلال زمن محدد .

١ . تركيز الدواء في الحالة الثابتة (حالة التوازن) **Steady state** الدموية :

يزداد تركيز الدواء البلاسمي عند إعطائه تسريبا وريديا حتى يصل إلى معدل إطراح دوائي يعادل بدقة معدل دخول الدواء للجسم . لذلك فإن حالة التوازن تتحقق عندما يصبح تركيز الدواء ثابتا في البلاسما . (ملاحظة :معدل إطراح الدواء من الجسم = (CLt) (C) ، حيث (CLt)التصفية الإجمالية للدواء . C=التركيز البلاسمي للدواء) .

يمكننا هنا السؤال حول حالة التوازن :

أولا : ما هي العلاقة بين معدل تسريب الدواء والتركيز الدوائي المنجز خلال حالة حالة الثبات ؟

ثانيا : ما هو الزمن اللازم لتحقيق التركيز الدوائي في حالة الثبات ؟

٢ . تأثير معدل تسريب الدواء على حالة الثبات : يصل الدواء إلى حالة الثبات عندما يكون معدل

إطراح الدواء يساوي معدل إعطائه:

$$C_{ss} = R_o / K_e \cdot V_d = R_o / CL_t$$

C_{ss} = تركيز الدواء في حالة الثبات

R_o = معدل التسريب (مثلا ملغ / دقيقة)

K_e = معدل الإطراح وفقا لحرائك الرتبة الأولى

V_d = حجم التوزع

بما أن هذه التسميات C_{ss} ، CL_t ، V_d هي قيم ثابتة للأدوية التي تخضع لحرائك الرتبة الأولى ، فإن C_{ss} تركيز الدواء في حالة الثبات يرتبط نسبيا مع معدل التسريب R_o ، أي أن تركيز الدواء في حالة الثبات (التوازن) يرتبط نسبيا (طردي) مع معدل تسريب الدواء .

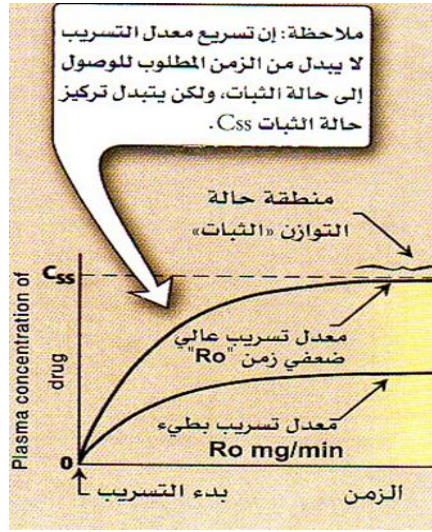
مثال : إذا تضاعف معدل تسريب الدواء ، فإن تركيز الدواء البلاسمي المحقق لحالة التوازن يتضاعف . كذلك يرتبط تركيز الدواء البلاسمي في حالة الثبات عكسيا مع التصفية الدوائية CL_t ، حيث أن أي عامل ينقص من التصفية الدوائية مثل أمراض الكبد أو الكلية ، فإنه يزيد من تركيز الدواء البلاسمي في حالة الثبات .

الزمن المطلوب للوصول إلى تركيز الدواء في حالة التوازن (الثبات) :

يزداد تركيز الدواء في البلاسما من الصفر عند بدء التسريب الوريدي حتى الوصول لحالة المتوازن

(الثبات) C_{ss} .

يمكن الحصول على تركيز الحالة الثابتة بالبلاسما من عملية حرائك المرتبة الأولى .



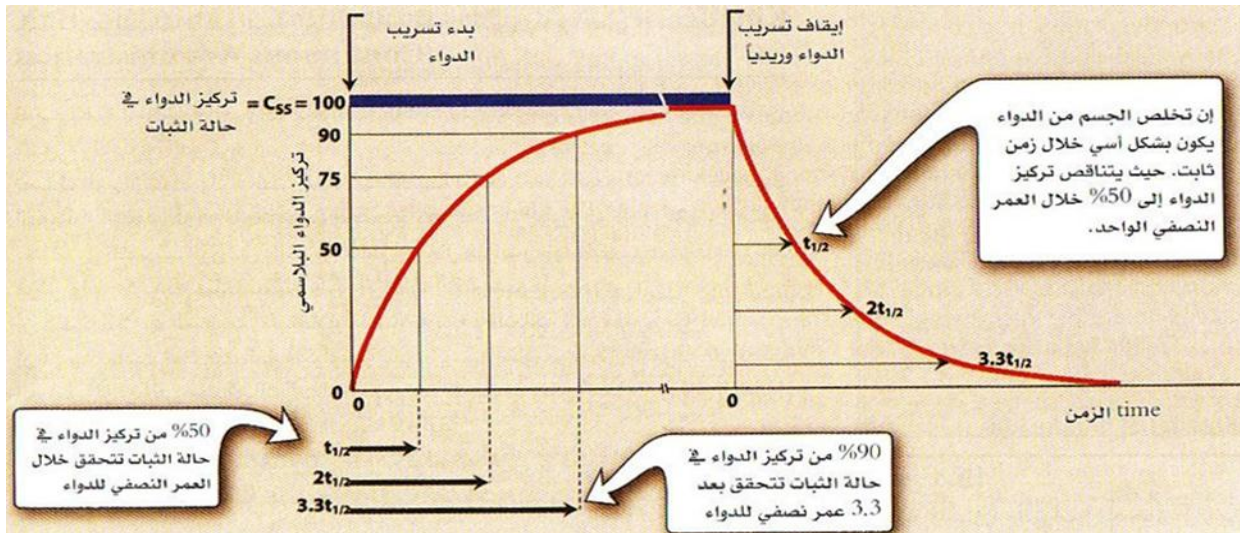
a. الأسلوب الأسي لحالة الثبات:

إن معدل تسريب الدواء الثابت للحصول على حالة الثبات يكون ذو نسبة ثابتة تساوي معدل ثابتة إطرار الدواء من جسم Ke .

لذلك ٥٠% من تركيز الدواء في حالة الثبات ينقص خلال وحدة زمنية تعرف بالعمر النصف $t_{1/2}$ و هو الزمن اللازم لينقص تركيز الدواء إلى ٥٠% اعتباراً من تركيز سابق.

فإذا أعطي الدواء بعد عمر نصف أول فإن تركيز الدواء يصل إلى ٧٥% من تركيز حالة الثبات.

لذلك يحقق الدواء تركيز تسعين بالماء ٩٠% من حالة التوازن بعد ٣.٣ أعماراً نصفية $t_{1/2}$.



b. تأثير سرعة التسريب الوريدي للدواء:

يعد كلا من العمر النصفى أو ثابتة إطرach الدواء Ke محددًا رئيسًا للوصول الدواء لحالة الثبات ، وتتأثر سرعة التسريب بعوامل تؤثر على العمر النصفى للدواء .

إن زمن الوصول لحالة الثبات البلاسمي لا تتأثر بمعدل تسريب الدواء .
على الرغم من أن زيادة سرعة تسريب الدواء تزيد من تركيز الدواء البلاسمي و لكنها لا تؤثر على الزمن اللازم للوصول إلى حالة التوازن الدموي البلاسمي .

c. تناقص معدل تركيز الدواء البلاسمي بعد إيقاف التسريب :

عندما يوقف تسريب الدواء فإن تركيزه البلاسمي يتناقص إلى الصفر وفق المسار الزمني اللازم للوصول لحالة الثبات يعبر عن هذه العلاقة بالآتي :

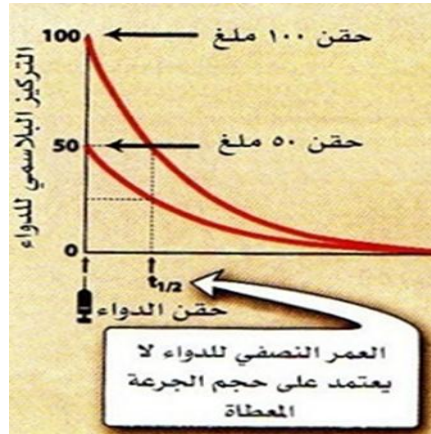
$$C_t = C_0 * e^{-k_e t}$$

C_t = تركيز الدواء البلاسمي في أي زمن

C_0 = التركيز البلاسمي البدئي

K_e = ثابتة إطرach الدواء وفق المرتبة الأولى

T = الزمن اللازم المستغرق



جرعة التحميل Loading dose :

من غير المقبول سريريا التأخر في تحقيق المستويات البلاسمية المرغوبة . لذلك فإن جرعة التحميل يمكن إنجازها بحقن جرعة واحدة مفردة من الدواء لتحقيق المستوى البلاسمي المرغوب بسرعة يلي ذلك التسريب الوريدي للمحافظة على حالة الثبات

يمكن حساب جرعة التحميل عموما من الآتي :

جرعة التحميل = $(V_d) \times (C - C_0)$ (تركيز الدواء البلاسمي في حالة الثبات)

نهاية المحاضرة الثانية