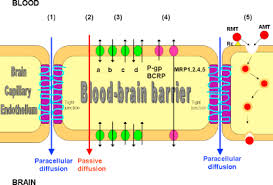
**الامتصاص**

**Absorption**

الامتصاص هو مرور الدواء من موقع الامتصاص إلى الدم. التوزع هو ايصال الدواء إلى الأنسجة. حتى يصل الدواء إلى موقع التأثير يجب أن يتجاوز عدداً من الحواجز البيولوجية والأغشية.

إن نفوذية أي دواء من موقع الامتصاص إلى الدوران الجهازي يرتبط بشكل وثيق بالبنية الجزيئية للدواء والخواص الفيزيائية والحيوية للغشاء الخلوي. كي يتم الامتصاص إلى داخل الخلايا يجب أن يعبر الدواء الغشاء الخلوي.

الامتصاص عبر الخلايا هو عملية تحريك الدواء عبر الغشاء الخلوي. ولكن بشكل بديل يذهب عبر الفراغات أو الوصلات بين الخلايا وتُعرف هذه العملية بالامتصاص نظير الخلوي (paracellular drug absorption). الشكل 1 يُظهر الفرق بين العمليتين.



**الشكل (1) الامتصاص الخلوي ونظير الخلوي**

1. **الغشاء الخلوي:**

الغشاء الخلوي هو غشاء نصف نفوذ. الماء وبعض الجزيئات الانتقائية الصغيرة والجزيئات المنحلة في الدسم تمر عبر الغشاء في حين أن الجزيئات الشاردية أو كبيرة الحجم مثل البروتينات والأدوية المرتبطة بالبروتين لا تمر عبره.

يلعب الغشاء الخلوي دوراً هاماً في توزع الأدوية. وجود طبقتين من الشحوم ضمن الغشاء يحقق له بنية نصف سائلة: الكولسترول، الشحوم الفوسفورية، الشحوم السفينغولية، البروتينات (البروتينات السكرية، بروتينات مستقبلات وبروتينات نواقل) والتي تنحصر أو تتداخل مع الغشاء

حركة الدواء عبر الغشاء تتأثر بتركيب وهيكل الغشاء الخلوي. ثخانة الغشاء الخلوي بشكل عام حوالي 70-100 انغستروم. يتألف الغشاء الخلوي من طبقتين من الشحوم الفوسفورية بين طبقتين من البروتينات وتتجه الأقطاب المحبة للماء في الشحوم الفوسفورية (الرأس) باتجاه طبقة البروتين والقطب الكاره للماء (الذيل) يتجه نحو الداخل.

الأدوية المنحلة في الدسم تميل إلى اختراق الغشاء الخلوي بسهولة أكبر منها عند الجزيئات عند الجزيئات القطبية. كما هو معروف يتألف الغشاء الخلوي من بروتينات كروية مغمورة ضمن السوائل الحركية، المطرس الدسم ثنائي الطبقة (lipid bilayer matrix). تزود هذه البروتينات ممراً للنقل النوعي لبعض الجزيئات القطبية أو الشاردية عبر الحاجز الدسم. المسام الصغيرة تزود أقنية يمر عبرها الماء والشوارد والجزيئات المنحلة مثل البولة.

1. **المرور الدوائي عبر الأغشية الخلوية:**
   1. **المرور المنفعل:**

المرور المنفعل هو عملية يتم عبرها توزع الجزيئات بشكل تلقائي من المنطقة التي يكون فيها التركيز عالياً إلى منطقة يكون فيها التركيز أكثر انخفاضاً. هذه العملية هي منفعلة حيث لا يعتمد على أي مصدر خارجي للطاقة. يُعتبر المرور أو الانتشار المنفعل عملية الامتصاص الأساسية لغالبية الأدوية. القوة التي تعود إلى التوزع المنفعل تعود إلى كون تركيز الدواء يكون أكثر ارتفاعاً من جهة الأغشية المخاطية منها في جهة الدم.

تبعاً لقانون فيك للتوزع فإن الدواء سوف ينتقل من المنطقة ذات التراكيز العالية إلى المنطقة ذات التراكيز المنخفضة

: معدل التوزع ،D: معامل التوزع ، A سطح الغشاء الخلوي ، K: معامل التجزئة دسم/ماء للدواء، h ثخانة الغشاء الخلوي. الفرق بين التراكيز الدوائية بين الجهاز الهضمي والبلاسما

ما إن يدخل الدواء إلى الدوران الجهازي حتى يتوزع سريعاً في حجم كبير وبذلك فإن تراكيز الدواء في الدم سوف تبقى أقل منها في الجانب الذي يتم فيه امتصاص الدواء.

تبعاً لقانون فيك Fick هناك عدداً من العوامل التي وُجد أنها تؤثر على سرعة الانتشار المنفعل للدواء:

* + مدى انحلال الدواء في الدسم، ويعبر عنه معامل التجزئة K الذي يوضح معامل التجزئة دسم/ماء للدواء عبر الغشاء في المخاطيات المعوية. الدواء الذي يملك انحلالية عالية في الدسم سوف يمتلك معامل توزع دسم/ماء مرتفع.
  + سطح الغشاء الخلوي الذي يتدخل بالامتصاص يؤثر كثيراً على معدل الامتصاص. يمكن للأدوية أن تُمتص من كل مناطق الجهاز الهضمي ولكن المنطقة العفجية والأمعاء الدقيقة تقدم الامتصاص الاسرع للأدوية وذلك بسبب بنيتها التشريحية اذ أن وجود الزغابات والزغابات الدقيقة تساهم بايجاد سطح مساحة واسع جداً.
  + ثخانة الغشاء h هي ثابتة لكل موقع امتصاص خاص.
  + عادةً الأدوية تتوزع بشكل سريع عبر الغشاء الخلوي في الأوعية الدموية بعكس التوزع عبر الأغشية الخلوية للشعيرات في الدماغ. هذه الشعيرات في الدماغ تتصل بشكل مكثف مع الخلايا الدبقية وبذلك فإن الدواء يتوزع بشكل بطيء في الدماغ كما لو أنه يوجد غشاء شحمي سميك. الحاجز الدموي الدماغي هو تعبير يُستخدم لوصف التوزع الضعيف للجزيئات المنحلة في الماء عبر الغشاء الخلوي للشعيرات (capillary cell membrane). في بعض الحالات المرضية هذه الأغشية الخلوية قد تضطرب وتصبح أكثر نفوذية لمرور الأدوية.
  + معامل التوزع D أو الانتشار هو ثابت لكل دواء ويُعّرف بأنه كمية الدواء التي تتوزع عبر الغشاء لمساحة محددة وبزمن محدد عندما يكون تدرج التراكيز موحد ويُقاس بـ سم2/ثا.

في الظروف الطبيعية للامتصاص D,A,K,H تكون ثابتة وبذلك يمكننا اجمالها تحت اسم معامل النفوذية والتي توصف بـ:

وإذا اعتبرنا أن التراكيز في الدم قليلة جداً بالمقارنة مع التراكيز في الجهاز الهضمي فإن قانون فيك:

معظم الأدوية عندها مجموعات محبة للماء وأخرى محبة للدسم. تميل الأدوية التي تنحل بشكل أكبر في الدسم إلى عبور الأغشية الخلوية بشكل أسهل مما هو عليه بالنسبة للجزيئات الأقل انحلالاً في الدسم. مدى تشرد الأدوية التي بشكل حمض أو أساس ضعيف يؤثر على معدل انتقال الأدوية. الشكل الشاردي للدواء يحتوي على شحنة وبذلك فهو أكثر انحلالية من الشكل غير الشاردي للدواء الذي ينحل بشكل أفضل في الدسم. مدى القدرة على التشرد للحموض والاسس الضعيفة تعتمد على Pka الدواء و pH الوسط الذي ينحل فيه الدواء.

تستعمل معادلة Henderson and Hasselbalachلشرح العلاقة بين pka, pH

للحموض الضعيفة:

للاسس الضعيفة:

باستخدام المعادلتين السابقتين نسبة الأساس الحر والحمض الحر الموجودة بالشكل غير الشاردي يمكن أن يتم تقديرها بحسب درجة pH حيث أن pka معروف لكل جزيئة.

* 1. **العبور بواسطة النواقل أو الحوامل:**

نظرياً الدواء المنحل بالدسم يمكن أن يمر عبر الخلايا أو إذا كان الدواء يمتلك وزناً جزيئياً صغيراً ومنحل في الدسم فإن الغشاء الخلوي لا يشكل حاجزاً لتوزع هذا الدواء أو امتصاصه. يتواجد في الجسم عدة أنظمة خاصة للعبور الذي يتم بواسطة نواقل. هذه الآليات ضرورية جداً لنقل الشوارد والأغذية اللازمة للجسم.

* + 1. **النقل الفعّال (Active transport):**

هو عملية نقل عبر الغشاء يتوسطها حامل أو ناقل خاص وتلعب هذه الطريقة دوراً هاماً في عملية الامتصاص ضمن الجهاز الهضمي، الاطراح الكلوي والصفراوي للعديد من الأدوية ومستقلباتها. عدد من الأدوية المنحلة في الدسم والتي تشبه بتركيبها تركيب بعض المستقلبات الفيزيولوجية الطبيعية (مثل 5-فلوريوراسيل) يتم امتصاصها من الجهاز الهضمي بطريقة النقل الفعّال بنقل الدواء بعكس جهة تدرج التراكيز وذلك من المنطقة التي يكون فيها تركيز الدواء منخفض إلى المنطقة ذات التركيز العالي. وبالتالي فهو نظام يستهلك الطاقة بالإضافة إلى ذلك فإن النقل الفعّال هو عملية خاصة تتطلب ناقل يرتبط بالدواء ويشكل المعقد دواء-حامل الذي ينقل الدواء عبر الغشاء ثم يحرر الدواء في الجانب الآخر من الغشاء.

الجزيئة الحاملة قد تكون نوعية بشكل كبير لأحد أنواع الأدوية. إذا كان الدواء مشابهاً لمواد طبيعية يتم نقلها بآلية فعّالة وبنفس الحوامل المستخدمة لفعل المواد الطبيعية وبذلك فإن الأدوية التي تتشابه قد تتنافس على مواقع الادمصاص على الحامل. علاوة على ذلك، بسبب أن عدد الحوامل هو محدود فإن مواقع الارتباط قد يتم اشباعها عندما تصبح تراكيز الدواء عالية جداً.

* + 1. **الانتشار المسهّل:**

هو أيضاً نظام نقل بواسطة الحوامل، يتميز عن النقل الفعّال بأن الدواء يتحرك مع تدرج التراكيز (يتحرك من المنطقة ذات التركيز العالي للدواء إلى المنطقة ذات التركيز المنخفض) بالتالي فهذا النظام لا يتطلب طاقة. ولكن هذا النظام وبسبب استخدامه للحوامل فقد يعاني من مشاكل الاشباع وهو نوعي لبنية كل دواء ويظهر حركيات تنافسية مع الأدوية المشابهة بالنسبة لامتصاص الدواء فإن دور الانتشار المسهل هو صغير جداً.

* + 1. **النقل المعوي بواسطة الحوامل:**

عدد من الأنظمة التي تتوسطها الحوامل تتواجد في الخلايا المعوية ذات الحافة الشبيهة بالفرشاة وفي الغشاء القاعدي الجانبي. وذلك من أجل امتصاص لبعض الشوارد الخاصة والأغذية الأساسية للجسم. إن عدداً من الأدوية يتم امتصاصه بواسطة هذه الحوامل وذلك بسبب التشابه مع بنية المواد الطبيعية. لقد تم الكشف عن وجود البروتين السكري P(P-gp). ينقص P-gpنفوذية خلايا البطانة المعوية من اللمعة إلى الدم لعدد من الأدوية المحبة للدسم والسمية. هناك أيضاً حوامل أخرى تتواجد في الأمعاء فمثلاً السيكلوسبورين يُمتص عبر نواقل الحمض الأميني. Cefazolin هو أحد السيفالوسبورينات التي تُعطى فقط بالحقن و ذلك لأنه لا يمكن امتصاصه بشكل كافٍ بهذه الآلية.

* + 1. **النقل الحويصلي:**

هو عملية ابتلاع جزيئات أو حل وتذويب مواد داخل الخلية، امتصاص السوائل الخلوية والبلعمة هي أشكال لعملية النقل الحويصلي تختلف بحسب نوع المواد المهضومة.

امتصاص السوائل الخلوية تشير إلى ابتلاع جزيئات صغيرة أو سوائل في حين أن عملية البلعمة تشير إلى ابتلاع الجزيئات الأكبر أو الجزيئات الضخمة وتتم غالباً بواسطة البالعات.

البلعمة (endocytosis) والإخراج (exocytosis) هي عمليات لنقل الجزيئات الضخمة لداخل وخارج الخلية بالتتابع. خلال عملية امتصاص السوائل الخلوية أو البلعمة فإن الغشاء الخلوي ينغمد أو ينغلف حول المادة ثم يبتلع هذه المادة ويحملها إلى الخلية. بالنتيجة الغشاء الخلوي الذي يحوي المادة بشكل حويصلة خلال الخلية. النقل الحويصلي هو الآلية المقترحة لامتصاص الجرعة الفموية للقاح ضد شلل الأطفال وكذلك لامتصاص عدة بروتينات أخرى كبيرة الحجم.

كمثال عن الإخراج نذكر نقل الأنسولين من الخلايا المنتجة للأنسولين في البنكرياس إلى المساحة خارج الخلوية. تُخزن جزيئة الأنسولين في الحويصلات داخل الخلوية والتي تنصهر مع الغشاء البلاسمي لتحرر الأنسولين خارج الخلايا.

* + 1. **النقل المسامي (pore transport)**

الجزيئات الصغيرة (البولة، الماء والسكر) تستطيع أن تعبر بسرعة الغشاء الخلوي وذلك لأن الغشاء الخلوي يحتوي على قنوات أو مسام. على الرغم من أن هذه المسام لم تُلاحظ أبداً بشكل مباشر عبر المجهر ولكن نموذج النفوذية عبر المسام المائية قد اُستخدم لشرح الإطراح الكلوي للأدوية ووصول الأدوية إلى الكبد.

نوع من البروتينات يسمى البروتينات الناقلة تشكل قناة مفتوحة عبر الغشاء الدسم للخلية. الجزيئات الصغيرة ومنها الأدوية تنتقل عبر القناة بشكل أسرع من نقلها عبر الغشاء الخلوي.

* + 1. **تشكيل أزواج الأيونات (Ion pair formation)**

الأدوية التي تكون بشكل كهرليات قوية فإنها تكون بشكل جزيئات متشردة أو مشحونة مثل مركبات الأزوت الرباعية (quaternary nitrogen compounds) التي تملك قيم متطرفة من pka. الأدوية التي تكون بشكل كهرليات قوية تبقى مشحونة بشكل دائم وبكل قيم pH الفيزيولوجي وبذلك فإن امتصاصه عبر الغشاء الخلوي يكون ضعيفاً جداً. عندما يرتبط دواء متشرد مع شوارد بشحنة معاكسة سيتم تشكيل زوج من الأيونات وبالنتيجة تم تحييد أو تعديل شحنة هذا الزوج المشكل. هذا المعقد الدوائي المحايد ينتشر بسهولة أكبر عبر الغشاء الخلوي. على سبيل المثال تشكيل زوج من الأيونات لتسهيل الامتصاص قد أظهر مع propranolol وهو دواء قلوي يشكل زوج أيوني مع حمض الأولييك (oleic acid) وكذلك quinine الذي يشكل زوجاً أيونياً مع hexylsalicylate.

1. **طرق اعطاء الدواء:**

يمكن اعطاء الدواء بطرق الحقن، الطريق المعوي، الاستنشاق الجلدي والطرق الأنفية وذلك للوصول إلى امتصاص جهازي. كل طريق من طرق اعطاء الدواء له فوائد وعوائق تم تصنيفها بالجدول التالي:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **الطريق** | **التوافر الحيوي** | **الفوائد** | **العوائق** |
| **الطريق غير الهضمي** |
| **الحقن الوريدي** | امتصاص كامل 100%  معدل امتصاص آني 100% | يُعطى الدواء لتحقيق تأثيرات فورية | يزيد احتمالات الآثار العكسية وكذلك التفاعلات التحسسية |
| **التسريب الوريدي** | امتصاص كامل 100%  يمكن السيطرة على معدل امتصاص الدواء عبر مضخة التسريب | التحكم بمستويات الدواء في البلاسما  امكانية حقن حجم كبير من السوائل  يمكن استخدامها للأدوية قليلة الانحلال في الدسم أو الأدوية المحسسة | يتطلب مهارات لتركيب جهاز التسريب  الأذيات النسيجية في موقع الحقن |
| **الحقن العضلي** | سريع للمحاليل المائية  امتصاص بطيء للمحاليل غير المائية | انجازها أسهل من الحقن الوريدي  يمكن استخدام حجم أكبر منه في حال الحقن تحت الجلد | الأدوية المحسسة قد تكون مؤلمة جداً  معدلات الامتصاص مختلفة بحسب نوع العضلات التي يتم عبرها الحقن وكذلك الجريان الدموي |
| **الحقن تحت الجلد** | آني في حالة المحاليل المائية  بطيء في حالة الأشكال التخزينية | يستخدم بشكل شائع لاعطاء الأنسولين | معدل الامتصاص يعتمد على الجريان الدموي والحجم المحقون |
| **الطريق الهضمي** |
| **الطريق تحت اللسان** | امتصاص سريع في حال الأدوية المنحلة في الدسم | يتم تجنب أثار المرور الأول | بعض الادوية قد لا يتم امتصاصها  لا يمكن استخدامها لكل الأدوية ولا في حال الجرعات العالية |
| **الطريق الفموي** | الامتصاص متنوع. معدل الامتصاص أبطأ منه في حال الحقن الوريدي أو العضلي | الطريق الأسهل و الأكثر أماناً لاعطاء الأدوية | بعض الأدوية لها امتصاص شاذ قد تكون غير ثابتة في الجهاز الهضمي أو قد يتم استقلابها في الكبد قبل أن تمر إلى الدوران الجهازي |
| **الطريق الشرجي** | الامتصاص من التحاميل يكون متنوعاً، الامتصاص من الحقن الشرجية يكون أكثر فعالية | نافع جداً في حال المرضى الذين لا يستطيعون البلع  يستخدم لتطبيقات موضعية وجهازية | قد يكون الامتصاص شاذاً  التحاميل قد تهاجر إلى عدة مواضع  قد تكون مزعجة لبعض المرضى |
| **الطرق الأخرى** |
| **الطريق الجلدي** | امتصاص بطيء والمعدل قد يتنوع  زيادة الامتصاص بتطبيق كمادات كتيمة | الانظمة الجلدية (لصاقة) سهّل الاستخدام  يستخدم للأدوية المنحلة في الدسم بجرعات صغيرة وبوزن جزيئي صغير | بعض حالات التحسس مع اللصاقات  نفوذية الجلد تتنوع حسب الموضع، الموقع التشريحي، العمر والجنس  نوع أساس الكريم أو المرهم قد يؤثر على تحرر وامتصاص الدواء |
| **الاستنشاق** | امتصاص سريع  الجرعة الكلية الممتصة متنوعة جداً | يستخدم لتطبيقات موضعية وجهازية | حجم الجزيئات يحدد الموقع التشريحي للتموضع ضمن الجهاز التنفسي  قد يحرض منعكس السعال  بعض الأدوية قد يتم امتصاصها |

**الجدول (1) الطرق العامة لاعطاء الدواء**

عدة أدوية لا يمكن أن يتم اعطاؤها بالطريق الفموي وذلك بسبب عدم ثباتيتها في الجهاز الهضمي أو بسبب التفكك بفعل الأنزيمات الهاضمة في الأمعاء. مثلاً erythropoietin وهرمون النمو البشري يتم اعطاؤها بالحقن العضلي. الأنسولين يُعطى تحت الجلد أو بالحقن العضلي بسبب احتمال تحطمه بتأثير الأنزيمات الهاضمة. توافر الدواء وبدء تأثير الدواء ربما يتأثر بالجريان الدموي إلى موقع الاعطاء وكذلك بعض العوامل المرضية.

1. **الامتصاص الفموي للأدوية:**

عملية الامتصاص تعني دخول المواد من اللمعة المعوية إلى الجسم ويمكن اعتبار الامتصاص النتيجة النهائية لحركية النقل بين اللمعة والدم ومن الدم إلى اللمعة. الدواء الذي يُعطى بالطريق الفموي يمر عبر عدة أجزاء من القناة المعوية وهي الفم، المري وعدة أجزاء من الجهاز الهضمي. تُعتبر الأمعاء الدقيقة موقع الامتصاص الأكثر أهمية. زمن العبور في الأمعاء الدقيقة يتراوح من 3-4 ساعات للأشخاص الأصحاء.

الأمعاء الدقيقة: مملوءة بالسوائل الهاضمة ما يحفظ كل محتويات الأمعاء بالشكل السائل. بشكل معاكس السوائل في الكولون يُعاد امتصاصها ما يجعل محتويات اللمعة إما صلبة أو نصف صلبة.

الفم: اللعاب هو الافراز الأساسي في الفم وله =7 pH ويحتوي على الأميلاز. Mucine هو بروتين سكري يزلق الأطعمة والذي قد يتداخل مع الدواء.

المري: يصل المري بين البلعوم والمعدة. pH سوائل المري تتراوح بين 5-6. الجزء السفلي من المري ينتهي مع المصرة المريئية (esophageal sphincter) الذي يمنع العود الحامضي من المعدة (القلس). جزء بسيط من الدواء يتم انحلاله بالمري.

المعدة: يتم تعصيب المعدة بواسطة العصب المبهم. pH الصيامي بين 2-4 أما بوجود الطعام فيكون بين 1,5-2 بسبب حمض الكلور المفرز من الخلايا الجدارية. يتم تحريض الافراز المعدي الحامضي بواسطة الغاسترين والهيستامين. الأدوية ذات الطبيعة القلوية تنحل بسرعة بواسطة الحامض المعدي. المزج يكون شديداً ومضغوط في الجزء الجانبي للمعدة، العفج أو الاثنا عشرية:

هناك قناة مشتركة مع البنكرياس والمرارة تدخل العفج. pH العفج يتراوح بين 6-6,5 و ذلك بسبب وجود البيكربونات التي تعدل حموضة الكيموس المتبقي من المعدة.

العفج هو الموقع الذي يتم فيه حلمهة عدد من استرات طليعة الدواء خلال الامتصاص. الوسط السائل الموجود في العفج معقد وغني بالأنزيمات ما يساعد في حلّ العديد من الأدوية التي لا تنحل جيداً في الماء. في نفس الوقت وجود الأنزيمات الحالّة للبروتينات تجعل الأدوية البروتينية غير ثابتة في العفج ما يمنع الامتصاص الكامل.

الصائم (المعي الصائم): القسم المتوسط من الأمعاء الدقيقة وهو الجزء المفضل لاجراء دراسات الجسم الحي (in vivo).

المعي اللفائفي: هو الجزء الأخير من الأمعاء الدقيقة. pH هذا الجزء حوالي 7 وفي الجزء الأخير يصبح حوالي 8 وذلك يسبب افراز البيكربونات و الأدوية الحمضية ستذوب جيداً. الافراز الصفراوي يساعد في حلّ الدسم والأدوية الكارهة للماء.

الكولون: هذا الجزء يحد من امتصاص الدواء وذلك بسبب الطبيعة الصلبة ونصف الصلبة لمكونات اللمعة في هذا الجزء. pH يتراوح بين 5,5-7 فقط عدد قليل من الأدوية يتم امتصاصه في هذا الجزء (التيوفللين ،metoprolol) الأدوية التي تُمتص جيداً في هذا الجزء مرشحة لتكون هدفاً للأشكال مديدة التأثير. يحتوي الكولون جراثيم هوائية ولاهوائية قد تتدخل في استقلاب الأدوية. كمثال نجد L-dopa , lactulose يتم استقلابها بالبكتريا المعوية.

المستقيم: يبلغ طوله 15 سم وينتهي بفتحة الشرج، امتصاص الأدوية بعد الاعطاء الشرجي يتنوع بشكل يعتمد على المكان الذي يتم فيه وضع الدواء في المستقيم. قسم من الدواء قد تمتص عبر الوريد الباسوري السفلي وعبره يتم ايصال الدواء إلى الدوران الجهازي وأدوية أخرى قد يتم ايصالها عبر الوريد الباسوري العلوي الذي يغذي الأوردة المساريقية ليصل إلى الوريد الكبدي البابي ومن ثم الكبد وبذلك يتم استقلابه قبل الوصول إلى الامتصاص.

1. **الامتصاص الدوائي في الجهاز الهضمي:**

الأدوية قد يتم امتصاصها عبر الانتشار المنفعل من كل أجزاء القناة الهضمية وهذا يتضمن الامتصاص تحت اللسان، الفموي، الشرجي. بالنسبة لمعظم الأدوية فإن الموقع النموذجي للامتصاص بعد الاعطاء الفموي هو الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة أو المنطقة العفجية. البنية التشريحية الفريدة في العفج تقدم سطحاً كبيراً للامتصاص بآلية النقل المنفعل. السطح الواسع للمنطقة العفجية يعود إلى تشكيل الزغابات المعوية والتي تشكل حواف تشبه الفرشاة. بالإضافة إلى ذلك هذه المنطقة لها نوعية عالية من الشعيرات والتي تساعد في حفظ منحدر التراكيز من لمعة الأمعاء والبلاسما.

* 1. **الحركية المعدية المعوية:**

عندما يُعطى الدواء فموياً فإنه من الصعب تحديد موضع الدواء أو البيئة التي تحيط به. الحركية المعدية المعوية تميل إلى تحريك الدواء عبر القناة الهضمية وبذلك فإن الدواء لا يبقى في موقع الامتصاص. الأدوية التي تُعطى فموياً وهناك نافذة تشريحية للامتصاص. تتواجد عبر الجهاز الهضمي وضمنها يتم امتصاص الدواء بشكل فعّال. الأدوية التي تكون ضمن شكل صيدلاني بتحرر مديد يجب أن تتحرر ضمن نافذة الامتصاص قبل أن يتم تحريك الدواء إلى الوعاء الأكبر. زمن مرور الدواء في الجهاز الهضمي يعتمد على الخواص الدوائية، الشكل الدوائي وعوامل فيزيولوجية أخرى.

* 1. **زمن الافراغ المعدي:**

بشكل تشريحي فإن الأدوية التي تم ابتلاعها تصل سريعاً إلى المعدة. بشكل افتراضي تفرغ المعدة محتوياتها داخل الأمعاء الدقيقة. بسبب أن العفج يمتلك القدرة الأكبر على امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي فإن تأخر أو اطالة زمن الافراغ المعدي للدواء ليصل إلى العفج سوف يبطئ معدل ومدى امتصاص الدواء وبالتالي اطالة زمن بدء الفعالية للدواء. بعض الأدوية مثل البنسلين غير ثابت في وسط حامضي ويتفكك إذا تم تطاول زمن الافراغ المعدي. الاسبرين قد يهيج المخاطية المعدية بسبب تطاول زمن الافراغ المعدي. بعض العوامل التي تميل إلى ابطاء الافراغ المعدي تتضمن استهلاك الوجبات الغنية بالدسم والمشروبات الباردة والأدوية المضادة للكولين. السوائل والجزيئات الصغيرة بقطر أقل من 1 مم لا تُحتجز بشكل عام في المعدة. يُعتقد أن هذه الجزيئات الصغيرة يتم افراغها تحت تأثير الضغط الخفيف الذي تمارسه المعدة على العفج. الجزيئات الكبيرة التي تتضمن الحبوب والكبسولات يتأخر افراغها ب 3-6 ساعات بوجود الطعام في المعدة.

* 1. **الحركية المعوية:**

الحركات الحوية الطبيعية تمزج محتويات العفج وتجعل جزيئات الدواء بتماس مباشر مع خلايا المخاطية المعوية. الدواء يجب أن يبقى وقتاً كافياً في موقع الامتصاص حتى يتم تحقيق الامتصاص النموذجي. في الحالات التي تترافق مع حركية عالية للجهاز المعوي كما يحصل في حالات الاسهال فإن الدواء يبقى لوقت قصير وبذلك فرصة أقل لتحقيق الامتصاص المطلوب. معدل الزمن الطبيعي للعبور في الأمعاء الدقيقة هو حوالي 7 ساعات.

* 1. **تروية الجهاز المعدي المعوي:**

الجريان الدموي إلى الجهاز المعدي المعدي هام جداً في نقل الأدوية المختصة إلى الدوران الجهازي. شبكة كبيرة من الأوعية الشعرية واللمفاوية تغذي المنطقة العفجية والبريتوان. الدوران الحشوي يستقبل حوالي 28 % من النتاج القلبي وتزداد النسبة بعد الوجبات ما أن يتم امتصاص الدواء من الأمعاء الدقيقة حتى يدخل عبر الأوعية المساريقية إلى الوريد الكبدي البابي والكبد قبل أن يصل إلى الدوران الجهازي. أي نقص في الجريان الدموي المساريقي كما في حالات قصور القلب الاحتقاني، سوف ينقص معدل نقل الدواء من الجهاز المعوي وبالتالي ينقص معدل التوافر الحيوي للدواء.

لقد تم اثبات دور الدوران اللمفاوي في امتصاص الأدوية. يُمتص الدواء عبر الأوعية اللمفاوية في الزغابات المعوية. امتصاص الدواء عبر الجهاز اللمفاوي يتجنب أثار المرور الأول الذي يعود للاستقلاب الكبدي. ذلك لأنه تم تجنب الامتصاص الدوائي عبر الوريد الكبدي البابي. الأوعية اللمفاوية ضرورية جداً في امتصاص الدسم من الطعام وهي مسؤولة بشكل جزئي عبر امتصاص بعض الأدوية المنحلة في الدسم.

* 1. **تأثير الطعام على الامتصاص المعدي المعوي للدواء:**

وجود الطعام في الجهاز الهضمي يمكن أن يؤثر على التوافر الحيوي للأدوية. الأدوية المهضومة تحتوي حموضاً أمينية، حموض دسمة وعدداً من المواد الغذائية التي تؤثر على pH المعوي. امتصاص بعض الصادات الحيوية مثل البنسلين والتتراسكلين ينخفض بوجود الطعام في حين أن أدوية أخرى مثل griseofulvin تُمتص بشكل أفضل عندما تُعطى مع أطعمة غنية بالشحوم. وجود الطعام في لمعة الجهاز الهضمي يحرض الجريان الخاص بالمرارة. المرارة تحتوي على حموض صفراوية وهي عوامل خافضة للتوتر السطحي تتدخل في هضم وتذويب الدسم ونزيد أيضاً الانحلالية للأدوية المنحلة بالدسم عن طريق المذيلات.

بالنسبة لبعض الأدوية القلوية مثل (cinnarizine) التي لها انحلالية محدودة بالماء، وجود الطعام في المعدة يحرض افراز حمض الكلور ما يؤدي إلى خفض قيم pH وبالتالي يسرّع انحلال الدواء ويحسن امتصاصه. امتصاص هذه الأدوية القلوية ينخفض عندما ينخفض الافراز الحامضي المعدي. بشكل عام، التوافر الحيوي للأدوية أفضل للمرضى في حالة الصيام وفي حالات وجود حجم كبير من الماء. ولكن الأدوية مثل الاريترومايسين، أملاح الحديد، الاسبرين، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تؤدي إلى تهيج المخاطية المعدية وبذلك يجب اعطاؤها مع الطعام لتخفيف هذا التهيج. وبالتالي معدل الامتصاص لهذه الأدوية قد ينخفض بوجود الطعام. الأدوية المغلفة معوياً قد تبقى في المعدة لفترة أطول وذلك لأن الطعام يؤخر الافراغ المعدي. وبذلك فإن الأدوية ذات التغليف المعوي لا تصل إلى العفج سريعاً وتؤخر تحرر الدواء وامتصاصه الجهازي. بشكل معاكس، الجزيئات الصغيرة المتعلقة معوياً تتوزع في المعدة والافراغ المعدي لهذه الجزيئات يكون أقل تأثراً بالطعام والامتصاص الهام يحصل في مستوى العفج. الطعام أيضاً قد يؤثر على الحفاظ على الشكل الدوائي ويؤثر بمعدل التحرر من الدواء. مثلاً التوافر الحيوي للتيوفللين من مضغوطات التيوفللين ذات التحرر المحدد هو أسرع عند الشخص الذي يتناول الطعام منها عند الشخص الصائم.

* 1. **ظاهرة القمة المضاعفة Double peak phenomenon:**

بعض الأدوية مثل ranitidine , cimetidin, dipyridamol بعد التناول الفموي تنتج منحنى للتراكيز الدموية مؤلف من قمتين (الشكل 2). هذه الظاهرة من القمة المضاعفة تتم ملاحظتها بعد أن يتناول المريض الصائم جرعة واحدة. وقد تم تفسير هذه الظاهرة بأنها قد تعود إلى التنوع في الافراغ المعدي، تنوع الحركية المعوية، وجود الطعام، الحلقة الكبدية المعوية، فشل التحرر من الشكل الدوائي.

**الشكل 2: ظاهرة القمة المضاعفة**

ظاهرة القمة المضاعفة التي تلاحظ عند السميتدين قد تعود إلى التنوع في الافراغ المعدي، معدل الجريان المعوي خلال عملية الامتصاص بعد جرعة واحدة. يحصل الامتصاص لعدد قليل من الأدوية في المعدة. الادوية التي تمتلك انحلالية عالية في الماء فإن انحلال الدواء يحصل في المعدة والافراغ الجزئي للدواء في العفج سوف يؤدي إلى قمة امتصاص ثانية حيث أن الباقي من الجرعة سيتم افراغه داخل العفج. بشكل معاكس، رانيتيدين ينتج قمة مضاعفة بعد التناول الفموي أو الحقن. على ما يبدو رانيتيدين يتركز في الصفراء داخل المرارة من الدوران الجهازي. عندما يتم تحريض المرارة بالطعام فإنها تتقلص والصفراء التي تحتوي الدواء يتم تحريره في الأمعاء الدقيقة ثم يُعاد امتصاص الدواء واعادة استخدامه (enterohepatic recycling ). سلامة أو حالة المضغوطة قد تكون أيضاً عاملاً في انتاج القمة المضاعفة. هناك دراسة قارنت بين مضغوطات كاملة ومضغوطة مسحوقة من dipyridamole وقد أظهرت الدراسة أن الأدوية التي لم تتأذى قد تؤخر الافراغ المعدي ما يؤدي إلى حدوث قمة ثانية للامتصاص.

* 1. **تأثير الحالة المرضية على امتصاص الدواء:**

بشكل نظري، امتصاص الدواء قد يتأثر بالحالة المرضية التي تُحدث تغيرات:

1-في الجريان الدموي المعوي 2- الحركية المعدية المعوية 3- تغيرات في زمن الافراغ المعدي 4- pH المعدي الذي يؤثر على انحلالية الدواء 5- pH المعوي الذي يؤثر على مدى التشرد 6- نفاذية جدار المعي 7- الافراز الصفراوي 8- افراز الأنزيمات الهاضمة 9- تبدلات في الفلورة المعوية.

مثلاً مريض باركنسون في المراحل المتقدمة لديه صعوبة في البلع، المرضى تحت العلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، مضادات الذهان، مضادات الفعل الكوليني، الآثار الجانبية لهذه الأدوية تؤدي إلى انقاص الحركية المعدية وبذلك تؤخر الامتصاص الدوائي وبشكل خاص الأدوية ذات التحرر البطيء.

المرضى الذين لا يملكون افراز حامضي كافي (achlohydric patient) من المعروف أن HCl هو أساسي جداً لانحلال الاسس الحرة. عدد من الأدوية وهي الاسس الضعيفة لا يمكن أن تشكل أملاح منحلة ولكن تبقى غير منحلة في المعدة عندما لا يكون هناك كفاية من حمض كلور الماء وبذلك لا يمكن امتصاصها. الأملاح المتشكلة من هذه الأدوية لا يمكن ترتيبها بما أن الاسس الحرة تترسب سريعاً بسبب القلوية الضعيفة.

أمراض كرون: هو مرض التهابي للأمعاء الدقيقة البعيدة والكولون. يترافق هذا المرض بثخانة في جدران الامعاء، فرط نمو الجراثيم اللاهوائية. الآثار على امتصاص الدواء لا يمكنها التنبؤ بها، رغم أنه قد يحصل نقص في الامتصاص بسبب نقص سطح الامتصاص وزيادة سماكة جدار المعي. هناك أيضاً حالات مرضية قد تؤثر على الامتصاص مثل الحساسية على الغلوتن وكذلك هناك تبدلات معوية قد تؤثر على الامتصاص مثل القرحة الهضمية، استئصال الغار، مفاغرة معدية عفجية وقطع العصب المبهم.

* 1. **الأدوية التي تؤثر على امتصاص الأدوية الأخرى:**

Propantheline bromide هو دواء مضاد للفعل الكوليني والذي قد يؤدي إلى تباطؤ الافراغ المعدي و حركية الأمعاء الدقيقة. الأدوية ذات الفعل المضاد للكولين تنقص الافراز المعدي الحامضي. بطء الافراغ المعدي قد يسبب تأخر في امتصاص الدواء. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وphenothiazines يمتلك أيضاً أثاراً جانبية مضادة للفعل الكوليني والتي قد تسبب بطء الحركات الحوية للجهاز الهضمي.

Metoclopramide هو دواء يحرض التقلصات المعدية ويحدث ارتخاء في مصرة البواب و تزيد الحركات الحوية المعوية و التي قد تنقص الزمن الفعّال لامتصاص بعض الأدوية و بالتالي ينقص التركيز الأعظمي و الزمن اللازم لتركيز الدواء الأعظمي. Cholestyramine هو راتنج لتبادل الشوارد غير تمتص لمعالجة ارتفاع الشحوم. هذا الدواء يدمص الوارفارين، التيروكسين و loperamide و بالتالي ينقص امتصاص هذه الأدوية.

امتصاص الكلس في العفج هو عملية فعّالة مسهلة بواسطة فيتامين D. هذه العملية تعوق 4 مرات امتصاص الكلس في حالات نقص فيتامين D. يُعتقد أن البروتين الرابط للكالسيوم الذي يزداد بعد اعطاء فيتامين D يربط الكالسيوم في الخلايا المعوية وينقله إلى الدوران الجهازي.

* 1. **الأغذية التي تتداخل مع امتصاص الأدوية:**

عدد من الأغذية قد تتداخل مع امتصاص واستقلاب الأدوية في الجسم. لقد تبين أن تناول الأغذية قد يزيد من التوافر الحيوي لعدد من الأدوية مثل propranolol, metoprolol, nitrofurantoin, hydrochlorothiazide. بشكل معاكس الطعام ينقص امتصاص عداداً من الصادات الحيوية مثل ampicillin, tetracycline, rifampicin

1. **الملخص:**

الامتصاص الجهازي للدواء هو عملية معقدة تعتمد على عوامل صيدلانية حيوية تتضمن 1) الخصائص الفيزيائية الكيمائية للدواء، 2) طبيعة الشكل الصيدلاني 3) تشريح وفيزيولوجيا موقع امتصاص الدواء و4) نمط وكمية الطعام والادوية الاخرى الموجودة في المعي. معظم الأدوية تمتص بشكل منفعل كما يوصف بقانون فيك لتوزع الدواء تبعاً لنظرية التوزع حسب pH والتي قد تتبع عملية من الرتبة الأولى بالاستناد إلى النفوذية وكيفية انحلال الدواء في موقع الامتصاص. الأدوية التي تمتص بشكل فموي قد لا يتم امتصاصها على طول الجهاز الهضمي. العفج هو المنطقة المثلى للامتصاص بفضل مساحة السطح الكبيرة والجريان الدموي. عدة نواقل خاصة بركائز قد تكون العامل المحدد لتوافر الدواء. هذه الادوية قد تمتص بنواقل فعالة والتي تتضمن عملية معتمدة على النواقل والتي تتطلب طاقة ونواقل لنقل الدواء عكس مدروج التراكيز. الامتصاص الفعّال للأدوية قد يكون قابل للاشباع بحسب النواقل التي تكون في موقع الامتصاص. نواقل الادخال والاخراج أو بمعنى اخر نواقل الضخ الداخلي والخارجي في الجهاز الهضمي تؤثر على الامتصاص الجهازي للدواء. هناك نوع من النواقل في الجهاز الهضمي معروف بشكل جيد ويعرف باسم عائلة ABC-cassette وكمثال عنها نذكر Pgp. ينقص Pgp امتصاص الدواء عبر اخراج الدواء إلى خارج الخلايا اي إلى لمعة الامعاء. عندما يحصل اشباع لعملية الامتصاص فإن سرعة امتصاص الدواء لا تعود تتبع عملية من الرتبة الأولى. عدة نواقل كمضخة اخراج في الجهاز الهضمي وانحاء اخرى من الجسم معروفة بشكل جيد ووجودها وكميتها تتحدد بشكل وراثي ويتم تفعيلها في بعض الحالات المرضية مثل السرطان.

اضافة إلى العوامل الفيزيولوجية وعوامل الجهاز الهضمي مثل زمن الافراغ المعدي، زمن المرور في الامعاء الدقيقة، pH، محتوى الجهاز الهضمي، الاستقلاب قبل الجهازي والشكل الصيدلاني والعوامل المتعلقة به والتي من شأنها تغيير امتصاص الدواء. العوامل الحيوية الصيدلانية مثل انحلالية الدواء في الماء، النفوذية ودرجة التشرد، حجم الجزئية، الوزن الجزيئي والشكل الصيدلاني كلها تساهم في الامتصاص الجهازي للدواء.

التنبؤ بامتصاص الدواء يعتمد على الخصائص الفيزيائية الكيميائية للجزيئات اضافة إلى عوامل اخرى التي تم تجريبها خلال مراحل تطوير الدواء. غالباً هذه الخصائص تتأثر بعوامل صيدلانية حيوية مثل الصياغة، عوامل فيزيولوجية، pH، تنوع النفوذية بحسب المنطقة في الامعاء، محتوى الامعاء، النواقل والحركية المعوية. امتصاص الدواء يعتمد بشكل كبير على طريق الاعطاء. طرق الحقن، الاستنشاق، الطريق الجلدي والانفي كلها تمثل قضايا فيزيولوجية وصيدلانية يجب ان يتم فهمها جيداً لتطوير الصياغة الصيدلانية المثالية التي يتم امتصاصها جهازياً بشكل جيد.

