**الاستقلاب الكبدي**

**Hepatic metabolism**

 الاستقلاب هو التعديلات التي تطرأ على المادة الدوائية في الجسم الحي بواسطة أنزيمات خاصة. يتم استقلاب الدواء من مركب محب للدسم إلى مركب أكثر قطبية أي محب للماء. المستقلبات تكون أكثر قطبية من الدواء الأم. تحول الدواء إلى مستقلبات اكثر قطبية يساهم في إطراح الدواء بشكل اسرع. الدواء الذواب في الدسم يعبر الاغشية الخلوية ويعاد امتصاصه عبر الانابيب الكلوية وبالتالي بقاء الدواء في الجسم. بالمقابل، المستقلبات الأكثر قطبية لا يمكنها أن تعبر الاغشية الخلوية بسهولة وبالتالي يتم ترشيحها عبر الكبيبات ولا يعاد امتصاصها ويتم إطراحها بسرعة في البول.

1. **حركية الأنزيمات enzyme kinetics**

تعتبر حركية الأنزيمات بشكل عام ان مول من الدواء تتداخل أو تتفاعل مع مول من الأنزيم لتشكل مركب وسيط هو أنزيم-دواء. المركب الوسيط أنزيم-دواء سوف يتفاعل ليصل إلى التفاعل الذي ينتج مستقلبات الدواء الشكل (1).



**الشكل (1) تشكل مستقلبات الدواء**

يتم تحديد سرعة عملية استقلاب الدواء بواسطة معادلة ميكليز – منتن التي تفترض أن سرعة التفاعل الأنزيمي تعتمد على تراكيز الأنزيم والدواء والتي تحفز بشكل فعال تشكل المركب الوسيط دواء-أنزيم.

$v= V\_{max} (D)/\left[\left(D\right)+K\_{M}\right]$ **(1)**

معادلة ميكليز –منتن تفترض أن جزيئة الدواء يتم استقلابها بشكل متتابع بواسطة أنزيم واحد في الوقت نفسه. لكن الأنزيم قد يستقلب أكثر من جزيئة دوائية في الوقت نفسه وهذا تم اثباته في الزجاج.

تصف هذه المعادلة سرعة تشكل المستقلبات. السرعة العظمى Vmax تتوافق مع السرعة عندما تكون كل الأنزيمات بشكل المركب الوسطي للاستقلاب ED. تُعرّف ثابتة ميكليز– منتن $K\_{M}$ بأنها تركيز الركازة عندما تكون سرعة التفاعل v مساوية لنصف السرعة العظمى $V\_{max}$. بشكل عام، الدواء الذي يملك $K\_{M}$ كبيرة يحتاج تراكيز كبيرة حتى يصل إلى حد الاشباع. هذان المعاملان يحددان نمط سرعة التفاعل الأنزيمي البسيط عند تراكيز الدواء المختلفة.



**الشكل (2) حركية أنزيمات الاستقلاب وفقاً لمعادلة ميكليز-منتن**

**حركية تثبيط الأنزيمات Kinetics of enzyme inhibition**

عدة مركبات (السيميتدين) قد تثبط الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الأدوية الأخرى. العامل المثبط قد ينقص من معدل استقلاب الدواء عبر عدة آليات. قد يرتبط الدواء أو العامل المثبط مع العامل المساعد مثل NADPH9 الهام لتفعيل الأنزيم، قد يتداخل أو يتفاعل مع الدواء أو الركازة، أو يتفاعل بشكل مباشر مع الأنزيم. التثبيط قد يكون عكوس أو غير عكوس.

1. **تشريح و فيزيولوجيا الكبد:**

يعتبر الكبد عضو أساسي ومهم مسؤول عن استقلاب الدواء. أنسجة الأمعاء، الرئة، الكلية والجلد تحتوي أيضاً على أنزيمات الاستقلاب وبكميات مهمة كما بينت العديد من الدراسات.

يتألف الكبد من فص ايمن كبير وأيسر يندمجان في الوسط. تتم تغذية الكبد عبر الدم الوارد خلال الشريان الكبدي بالإضافة إلى الوريد الكبدي البابي الكبير الذي يجمع الدم من عدة اجزاء من الجهاز الهضمي ويمر عبر الكبد (الشكل 3). يحمل الشريان الكبدي الاكسجين إلى الكبد ويشكل 75 % من الجريان الدموي. الوريد الكبدي البابي يحمل الاغذية ويشكل 75 % من الجريان الدموي الكبدي.



**الشكل (3) الوريد الكبدي البابي الكبير الذي يجمع الدم من عدة اجزاء من الجهاز الهضمي ويمر عبر الكبد**

يترك الدم الكبد عبر الوريد الكبدي الذي يتم افراغه في الوريد الاجوف، يفرز الكبد أيضاً الحموض الصفراوية عبر فصوص الكبد والتي تجري عبر شبكة من القنوات وأخيراً تتفرغ في القناة الصفراوية الجامعة (الشكل 4 و5) القناة الصفراوية الجامعة تفرغ الصفراء ومنتجات الإطراح الصفراوي من فصي الكبد إلى المرارة.



**الشكل (4) : الفصيص الكبدي**

****

**الشكل (5) توزع الشريان الكبدي، الأوردة البابية والقنوات الصفراوية**

الكبد هو عضو تصنيع وإطراح، الوحدة الأساسية في الكبد هي الفصيص الكبدي الذي يحتوي على خلايا متنية أو بارانشيمية وشبكة من الأوعية الدموية واللمفاوية المتداخلة تسهل ازالة الدواء والأغذية قبل الوصول إلى الجريان العام. الجيوب ترتبط بالخلايا البطانية أو خلايا كوبفر Kupffer cell (هي عبارة عن بالعات نسيجية) تبتلع خلايا الدم الحمراء الميتة والمواد الغريبة. بشكل سريري، الامراض الكبدية مثل التشمع قد يسبب تليف الأنسجة، التنخر والتحويلة الكبدية تسبب تبدلات في الجريان الدموي ويغير من توافر الدواء. لهذا السبب ومن جهة بسبب الاختلافات الوراثية في مستويات الأنزيمات بين الاشخاص المختلفين فإن العمر النصفي لإطراح الدواء متنوع جداً.

1. **تفاعلات استقلاب الدواء: Drug biotransformation reactions**

يتم تصنيف استقلاب الدواء حسب الفعالية الدوائية للمستقلبات أو حسب الألية الحيوية لكل تفاعل. بالنسبة لبعض الأدوية المستقلبات قد تكون فعالة دوائياً و/أو تؤدي إلى تأثيرات سمية. طليعة الدواء هي غير فعالية ويجب أن يتم تحويلها في الجسم إلى مستقلبات حتى يتم الحصول على تأثيراتها العلاجية. في بعض الحالات يتم انتاج طليعة الدواء لتحسين ثباتية الدواء، زيادة الامتصاص الجهازي أو إطالة مدة تأثيره، مثلاً في علاج باركنسون والليفودوبا يعبر الحاجز الدماغي الدموي ثم يتم نزع الكاربوكسيل في الدماغ ليعطي L-dopamine لا يعبر بسهولة الحاجز الدماغي الدموي وبالتالي لا يمكن ان يستخدم كعامل علاجي. يمكن تقسيم طرق استقلاب الدواء إلى مجموعتين أساسيتين هما: تفاعلات الطور الأول وتفاعلات الطور الثاني. الطور الأول تتضمن الأكسدة والإرجاع والحلمهة. الطور الثاني بشكل أساسي تفاعلات الاقتران او الارتباط.

* 1. **تفاعلات الطور الأول:**

عادة تفاعلات الطور الأول تحصل في البداية لإضافة مجموعة وظيفية إلى جزيئة الدواء يتم ادخال الاكسجين إلى مجموعة ميتيل في Phenylbutazone عبر حلمهة الحلقة العطرية وذلك لتشكيل مركب أكثر قطبية ويتم ازالة جذر ميتيل من الكودئين لتشكيل المورفين. إضافة لذلك حلمهة الاستر مثل الاسبرين، البنزوكائين سوف يعطي مركب أكثر قطبية مثل حمض الساليسليك و P.aminobenzoic acid على التوالي. بعض المركبات مثل الاسيتامينوفين، بنزوالفا بيرين وبعض الأدوية التي تحوي حلقات عطرية هناك مركبات وسيطة مثل الايبوكسيد قد تتشكل بعد تفاعلات الحلمهة. مركبات الايبوكسيد العطرية هي مركبات نشيطة جداُ وسوف تتفاعل مع جزيئات كبيرة وقد تسبب تنخر الكبد (الاسيتامينوفين) أو السرطان (benzo(a)pyrene). المسؤول الأساسي عن هذه التفاعلات هو مجموعة نظائر السيتوكروم.

**3-1-1) مجموعة نظائر جملة السيتوكروم**

تتضمن جملة السيتوكروم 57 نظيراً مشتقة من تعبير مورثة خاصة مستقلة. يتم تصنيفها حسب طريقة خاصة تتضمن رقم العائلة وحرف يدل على الفصيلة ورقم يدل على أنزيم خاص في الفصيلة. هناك أربع عائلات لنظائر جملة السيتوكروم تُعتبر مسؤولة عن أكثر من 90 % من الاستقلاب. استقلاب الدواء عند الإنسان يتم عبر CYP1,2,3,4.

رغم التداخل بين نظائر الأنزيمات إلاّ أن كل نظير يميل إلى استقلاب نوع خاص من الأدوية. النظائر الأكثر مشاركة في استقلاب الأدوية هي CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4. هناك تنوع هام في الشكل الظاهري (polymorphism) ما يؤثر على استقلاب الأدوية التي تُعتبر ركائز لهذه الأنزيمات.

نظير الأنزيم CYP2D6 يظهر تنوعاً شديداً بالشكل الظاهري ويتدخل باستقلاب أكثر من 65 دواء من الأدوية شائعة الاستخدام في معالجة الأمراض النفسية والعصبية وكذلك الأمراض القلبية والوعائية.

نظير الأنزيم CYP3A4 يتواجد بشكل كبير في البطانة المعوية والكبد. يتدخل في استقلاب أكثر من نصف المواد العلاجية التي تخضع لعمليات الأكسدة. بشكل معاكس لبقية أنزيمات جملة السيتوكروم فإن فصيلة CYP3A ليس لها تنوعاً كبيراً بالشكل الظاهري.

* 1. **تفاعلات الاقتران أو الارتباط (الطور الثاني) Conjugation (phase II) reactions:**

ما إن يتشكل المركب القطبي حتى تبدأ تفاعلات الطور الثاني والمثال الشائع يتضمن اقتران الساليسليك اسيد مع الغليسين أو مع الغلوكورونيل اسيد. تستخدم تفاعلات الاقتران مكونات الارتباط أو الاقتران التي تشتق من مركبات حيوية تتدخل في استقلاب السكريات، الشحوم والبروتين. هذه التفاعلات قد تتضمن عوامل اقتران عالية الطاقة مثلUridine diphosphoglucuronic acid (UDPGA) وacetyl CoA و3’-phosphoadenosine-5’-phosphosulfate (PAPS) أو 5-adenosylmethionine (SAM) والتي ترتبط بالدواء لتشكل قرائن في حال وجود الأنزيم الناقل المناسب. المقدرة المحدودة لبعض طرق الاقتران تعود إلى عدة عوامل تتضمن 1- الكمية المحددة من نواقل الاقتران 2- المقدرة المحدودة على تصنيع المركبات الوسيطة 3- الكمية المحدودة من العامل الرابط أو المسؤول عن الاقتران مثل الغليسين. بالإضافة لذلك تفاعلات الاقتران بالأستلة تبدي شكلاً ظاهرياً يحيث يُقسم الناس إلى أعراق سريعة الأستلة أو بطيئة الأستلة. بالنهاية، بعض تفاعلات الاقتران قد تكون منخفضة أو حتى غير فعالة في بعض الحالات بسبب أخطاء وراثية في الاستقلاب. الاقتران بالغلوكورونيد والسلفات هي اشيع تفاعلات الطور الثاني وتؤدي إلى تشكيل مستقلبات منحلة في الماء وتطرح سريعاً في الصفراء (الجزيئات ذات الوزن الجزيئي الكبير) أو في البول.

* + 1. **الأستلة Acetylation**

تفاعل الأستلة هو تفاعل اقتران هام لعدة أسباب أولاً الأستلة تؤدي إلى انتاج مركبات أقل قطبية من الدواء الأم وأستلة بعض الأدوية مثل sulfanilamide, sulfadiazine, sulfisoxazole يؤدي إلى انتاج مستقلبات أقل انحلالاً في الماء وبتراكيز هامة سوف تترسب في الانابيب الكلوية ما يؤدي إلى أذيات كلوية وبيلة بللورية. بالإضافة، مستقلبات أقل قطبية سوف يتم اعادة امتصاصها في الانبوب الكلوي وبالتالي سيتطاول العمر النصفي للإطراح ومثلا البروكيناميد (عمر نصفي للإطراح 3-4 ساعات) له مستقلب مؤستل وهو فعال حيوياً وله عمر نصفي من 6-7 ساعات.

* + 1. **قرائن الغلوتاتيون والمركابتوريك اسيد Glutathion and Mercapturic acid**

الغلوتاتيون GSH هو بيبتد ثلاثي من غلوتاميل –سيستين-غليسين ويتدخل في تفاعلات حيوية هامة. GSH هو الجزيئة داخل الخلوية الأساسية لحماية الخلية ضد المركبات المحبة للالكترون الفعالة. من خلال مجموعة السلفاهيدريل للسيستين فإن GSH يتفاعل بشكل غير أنزيمي ويتفاعل أنزيماً عبر الأنزيم الناقل للغلوتاتيون وذلك مع المركبات الاكسجينية الوسيطة المحبة للالكترون لبعض الأدوية وخاصة المركبات العطرية التي تتشكل خلال تفاعلات الاكسدة. إذ أن هذه المركبات قد تتفاعل مع الجزيئات المحبة للنيكليون مثل البروتينات ما يؤدي إلى أذيات خلوية وقد يحصل تنخر خلوي وبالتالي GSH هو مضاد هام لسمية المركبات الوسيطة المحبة للالكترون.

التشكل الأنزيمي لقرائن GSH قابل للاشباع، جرعات عالية من الدواء مثل الاسيتامينوفين قد تشكل مركبات وسيطة محبة للالكترون وتستنزف GSH من الخلايا. هذه المركبات الوسيطة ترتبط مع البروتينات وقد تسبب تنخر كبدي ولذلك في حالات الانسمام يتم اعطاء N-acetylcysteine وهو جزيئة دوائية تحتوي على مجموعة السلفاهيدريل.

1. **تنوع أنزيمات الاستقلاب لدى الإنسان:**

تنوع الاستقلاب عند الإنسان قد ينتج أو يعود لعدة حيوية أو بيئية مختلفة. أهم مثال عن الأسباب الوراثية هو التنوع الوراثي لنظائر أنزيم السيتوكروم. مثلاً لقد وُجد أن أستلة الايزونيازيد محدد وراثياً على الاقل بمجموعتين معروفتين تتضمن الأستلة السريعة والأستلة البطيئة. الاشخاص الذين لديهم أستلة بطيئة هم عرضة للسمية العصبية المحدثة بالايزونيازيد. بروكيناميد والهيدرالازين هي من الأدوية التي تتم استلتها ولها فروق وتنوعات دوائية. إضافة للتأثير الوراثي فإن مستويات الفعالية الأنزيمية الأساسية أو البدئية قد تتبدل بعوامل بيئية نتيجة التعرض لمواد كيميائية معينة. حيث يقصر العمر النصفي للإطراح للتيوفيللين لدى المدخنين. يبدو أن مركبات الهيدروكاربون العطرية مثل البنزبيرين (benzpyrene) الذي يتحرر اثناء التدخين يحفز الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب التيوفللين. الفينوباربيتال يحفز عدد كبير من أنزيمات الاستقلاب ويمكن ايضاً تثبيط الفعالية الأنزيمية بواسطة عدد من العوامل مثل احادي اوكسيد الكربون، المعادن الثقيلة وبعض الأدوية المشتقة من imidazol مثل السيميتدين. تثبيط الأنزيمات المحدث بتأثير السميتدين قد يؤدي إلى ارتفاع مستويات الأدوية التي تعطى في نفس الوقت وتستقلب عبر هذه الأنزيمات. هناك ايضاً عوامل فيزيولوجية متعلقة بالمريض مثل العمر، الجنس، التغذية والحميات، بعض الامراض قد تؤثر على مستويات الأنزيمات الكبدية وفعاليتها.

1. **التداخلات الدوائية الحاصلة عبر استقلاب الدواء:**

الأنزيمات التي تتدخل في استقلاب الدواء قد تتبدل بسبب الحمية والاعطاء المترافق لأدوية أخرى بنفس الوقت. تحفيز الأنزيمات هو زيادة في فعالية الأنزيم ناتجة عن تحريض كيميائي أو من قبل الدواء وغالباً ما تكون ناتجة عن زيادة لكمية الأنزيمات الموجودة. يتطلب تحفيز الأنزيمات إلى زمن لبدء التأثير وهو الزمن اللازم لتصنيع البروتينات الأنزيمية. مثلا الريفامبيسين يحفز الأنزيمات ويحصل ذلك خلال يومين في حين أن تحفيز الفينوباربيتال يأخذ اسبوع أو أكثر وتحفيز الأنزيمات بواسطة الكاربامازبين تبدأ بعد 3-5 ايام ولا يكتمل قبل شهر أو أكثر. التدخين قد يبدل سرعة الاستقلاب للعديد من مضادات الاكتئاب الحلقية عبر التحفيز الأنزيمي. العوامل التي تحفز الأنزيمات تتضمن الهيدروكربونات العطرية مثل البنزوبيرين الموجود في دخان السجائر أو المبيدات الحشرية (الكلوردان) والأدوية مثل الكاربامازبين، الريفامبيسن، الفينوباربيتال. قد يحصل ايضاً تثبيط أنزيمي يعود إلى تنافس الركائز أو إلى تثبيط مباشر على الأنزيمات. الحميات قد تؤثر على الفعالية الأنزيمية، مثبطات البروتياز لها توافر حيوي قليل جداً 4 %. لقد وجد بدراسة لدى متطوعين أن AUC قد ازدادت إلى 150 % عندما تناول المتطوع كأس 150 مل من عصير الكريفون معSaquinavir ومع كأس أخر بعد ساعة ازدادت AUC إلى 220 %.Naringen هو الفلافونوئيد الموجود في العصير و المسؤول عن تثبيط أنزيم CYP3A4 الموجود في الكبد وجدران الامعاء والذي يستقلب Saquinavir ما يؤدي إلى زيادة AUC.الكيتوكونازول و الرانيتدين قد تزيد من AUC لـ Saquinvir عبر تثبيط أنزيمات CYP . بالمقابل الريفامبيسين ينقص بشكل كبير AUC لـ Saquinvir وغالباً يتم عبر تحفيز الأنزيمات.

1. **طرق اعطاء الدواء والاستقلاب خارج الكبدي:**

الكبد هو العضو الرئيسي الذي يتدخل بالاستقلاب ولكن هناك أيضاً مواضع أخرى قد تتدخل في الاستقلاب. هذه المواقع هي الرئة، الجلد وجدار المخاطية المعدية والمعوية، الفلورة المعوية في الجزء القاصي من اللفائفي والأمعاء الغليظة. الكلية قد تتدخل أيضاً في بعض التفاعلات الاستقلابية. للعديد من الأدوية الموقع الأساسي هو الكبد.

1. **تأثيرات المرور الأول First-pass effects:**

بالنسبة لبعض الأدوية طريق الاعطاء يؤثر على سرعة الاستقلاب مثلا الدواء الذي يعطى بطريق الحقن غير الوريدي، الطريق الجلدي أو الاستنشاق قد يتوزع في الجسم قبل ان يتم استقلابه بالمقابل الأدوية التي تعطى بالطريق الفموي تمتص في العفج والأمعاء الدقيقة وتنتقل عبر الأوعية المساريقية لتصل إلى الوريد البابي الكبدي ثم إلى الكبد قبل الوصول إلى الجريان العام. الأدوية ذات الاستقلاب العالي من قبل الكبد أو من قبل المخاطية المعوية فإن توافرها الحيوي يكون قليلاً. هذا الاستقلاب السريع للأدوية المعطاة بالطريق الفموي قبل الوصول إلى الدوران العام تسمى تأثيرات المرور الأول أو الإطراح قبل الجهازي.

* 1. **الدليل على المرور الكبدي الأول**

يمكن توقع تأثيرات المرور الأول عندما ينقص تركيز الدواء الأم في الدوران الجهازي بعد الاعطاء الفموي في هذه الحالة،AUC للدواء المعطى بالطريق الفموي يكون أقل من AUC لنفس الجرعة إذا اعطيت بالطريق الوريدي. هذا يعني أن التوافر الحيوي المطلق F قد يكون دليل على أن الدواء تم إطراحه بواسطة الكبد بسبب المرور الكبدي الأول. استناداً إلى معطيات تجريبية لدى الحيوانات وتأثيرات المرور الأول يمكن تقديرها إذا ظهر الدواء دون تبديل في الوريد البابي الكبدي وليس في الدوران العام. الأدوية التي تخضع للمرور الكبدي الاول لها قيم F تكون اقل من 1. دواء مثل isoproterenol أو النتروغليسرين سوف تمتلك F اقل من 1 بسبب أن الدواء يخضع للمرور الكبدي الأول.

* 1. **معدل الاستخلاص الكبدي Liver extraction ratio**

بسبب أن هناك عدة أسباب ليكون للدواء قيم F منخفضة، تأثير المرور الاول لا يمكن قياسه بدقة عن طريق قيم F. معدل الاستخلاص الكبدي ER يعطي قياس مباشر لكمية الدواء التي تتم ازالتها أو التخلص منها عن طريق الكبد بعد اعطاء جرعة فموية من الدواء.

$ER=\frac{C\_{a}-C\_{v}}{C\_{a}} $(2)

 Ca هو تركيز الدواء في الدم الداخل إلى الكبد و Cv هو تركيز الدواء في الدم الذي يغادر الكبد. بما أن Ca هو دائماً أقل من 1 مثلاً ER للبروبرانول حوالي 0,7 أي ان 70 % من الدواء تتم ازالته عبر الكبد. بالمقابل الأدوية التي تعطى بالطريق الوريدي ستتوزع قبل أن تدخل إلى الكبد.

1. **التصفية الكبدية Hepatic clearance**

مفهوم التصفية الكبدية يمكن تطبيقه على أي عضو ويستخدم لقياس إطراح الدواء من قبل هذا العضو. التصفية الكبدية قد تعرف انها حجم الدم المتدفق إلى الكبد والذي يتم تصفيته من الدواء خلال وحدة الزمن. التصفية الكبدية Clh يساوي التصفية الكلية ClT منقوصاً منها التصفية الكلوية ClR كما يلي:

Clh = ClT – ClR (3)

* 1. **العلاقة بين الجريان الدموي، التصفية داخلية المنشأ والتصفية الكبدية:**

العوامل التي تؤثر على تصفية الكبد للدواء تتضمن الجريان الدموي إلى الكبد، التصفية الداخلية أو الذاتية وجزء الدواء المرتبط بالبروتينات.

في التجارب على الحيوان، الجريان الدموي Q إلى الكبد قد يتم قياسه وكذلك تركيز الدواء في الشريان Ca والتركيز في الوريد Cv. بما أن الدم الشرياني يحتوي على الدواء الذي يتم ايصاله إلى الكبد فإن أجزاء من الدواء سوف تزال أو تطرح بالاستقلاب و /أو الإطراح الصفراوي. بالتالي تركيز الدواء في الاوردة يكون اقل من التراكيز في الشريان. معدل الاستخلاص قد يتم التعبير عنه بنسبة مئوية من الدواء الذي يدخل الكبد منقوصا منه التركيز النسبي Cv/Ca للدواء الذي تمت ازالته في الكبد:

$ER=\frac{C\_{a}- C\_{v}}{C\_{a}}$ (4)

ER قد يتنوع من 0-1 واذا كان مساوياً 25 % فإن 25 % من الدواء تتم ازالته عن طريق الكبد. اذا كان ER للكبد والجريان الدموي إلى الكبد معروفاً يمكن حساب التصفية الكبدية من العلاقة التالية:

$Cl\_{h }= \frac{Q (C\_{a}- C\_{v})}{C\_{a}}=Q x ER$ (5)

بالنسبة لبعض الأدوية مثل Isonproterenol, lidocaine, nitroglycerine معدل الاستخلاص عالي >0,7 . تكون ازالة الدواء عن طريق الكبد سريعة بمقدار سرعة تغذية العضو بالدم الحاوي على الدواء. بالنسبة للأدوية التي لها معدل استخلاص عالي فإن سرعة استقلاب الدواء تكون حساسة للتبدلات في الجريان الدموي الكبدي. بالتالي زيادة الجريان الدموي إلى الكبد سوف تزيد من سرعة ازالة الدواء من قبل العضو. البروبرانولول (حاصر بيتا) ينقص الجريان الدموي الكبدي بانقاص النتاج القلبي، في مثل هذه الحالات ينقص الدواء تصفيته الخاصة في الكبد عندما يتم اعطاؤه بالطريق الفموي. عدد من الأدوية التي أظهرت تأثيرات المرور الأول لها معدل استخلاص عالي بالنسبة للكبد.

التصفية داخلية المنشأ أو التصفية الذاتية intrinsic clearance (Clint) تستعمل للتعبير عن المقدرة الكلية للكبد على استقلاب دواء في محدودية الجريان وتعكس الفعالية الكامنة لأنزيمات الاكسدة والأنزيمات الأخرى. التصفية الذاتية أو الجوهرية هي خاصة هامة لبعض الأدوية وتعكس المقدرة الكامنة للكبد على استقلاب الأدوية. التصفية الذاتية قد تشبه معدل Vmax/KM لدواء يتبع نموذج حركية ميكليز –منتن.

التصفية الكبدية هي مفهوم لتوصيف الإطراح الدوائي المعتمد على الجريان الدموي والتصفية الذاتية للكبد والتي تظهر في العلاقة:

$Cl\_{h}=Q\left[\frac{Cl\_{int}}{Q+Cl\_{int}}\right]$ (6)

تتبدل التصفية الكبدية بتبدل الجريان الدموي والتصفية داخلية المنشأ للدواء وكما يتم وصفه في المعادلة (6). بالنسبة لدواء بمعدل استخلاص منخفض مثل التيوفللين والبروكيناميد) التصفية الكبدية أقل تأثراً بالجريان الدموي وبشكل بديل هذه الأدوية تكون أكثر تأثرا بالتصفية الذاتية لأنزيمات الأكسدة. الدواء الذي يملك معدل استخلاص منخفض يتم إطراحه بشكل بدئي عن طريق الاستقلاب تظهر هذه الأدوية تبدلات في العمر النصفي للإطراح لدى مجموعات خاصة مثلاً العمر النصفي للإطراح للتيوفللين تتنوع من 3-9 ساعات. هذا التنوع في العمر النصفي يعتقد انه يعود إلى اختلافات وراثية في فعالية الأنزيمات الكبدية الكامنة بالإضافة لذلك فإن العمر النصفي للإطراح لهذه الأدوية قد تتأثر بتحفيز الأنزيمات وتثبيط الأنزيمات، العمر، التغذية والعوامل المرضية.

* 1. **التصفية الكبدية للأدوية المرتبطة بالبروتين Hepatic clearance of a protein bound drug:**

بشكل عام يتم افتراض أن الدواء المرتبط لا يتم استقلابه بسهولة، في حين أن الشكل الحر (غير المرتبط) يكون عرضة للاستقلاب. الدواء المرتبط بالبروتين لا يتوزع عبر الاغشية الخلوية في حين ان الدواء الحر يصل بسهولة إلى مواقع أنزيمات الاكسدة. بالتالي زيادة تراكيز الدواء الحر في الدم سوف يزيد من الدواء المتوافر للاستخلاص الكبدي. وقد تم مناقشة هذا المفهوم تحت اسم تصفية محدودة أو غير محدودة للأدوية المرتبطة بالبروتين. معظم الادوية محدودة التصفية مثل الديازيبام، الكينيدين، تولبوتاميد، الورافارين تتناسب تصفيتها مع الجزء الحر (Fu).

بعض الأدوية مثل البروبرانولول، المورفين والفيراباميل تستخلص بشكل غير محدود من قبل الكبد بغض النظر كونها حرة او مرتبطة بالبروتين. حركياً، يتم تصفية الدواء بشكل غير محدود إذا كان معدل الاستخلاص الكبدي أكبر من الجزء الحر للدواء (Fu) وإذا لم تتبدل سرعة تصفية الدواء عند ازاحته عن مواقع الارتباط. عندما يقترب الدواء المرتبط (لأدوية التصفية غير المحدودة) من الأنزيم قد يحصل تبدلات في بنية البروتين ما يؤدي إلى اضعاف عملية الارتباط وبذلك يتعرض الدواء للاستقلاب. الدواء الذي له قيم عالية للتصفية الذاتية للجزء الحر من الدواء فإن التصفية الكبدية تعتمد بشكل أساسي على الجريان الدموي الكبدي وتكون مستقلة عن الارتباط بالبروتين.

1. **الإطراح الصفراوي للأدوية Biliary excretion of dryg**

الجهاز الصفراوي للكبد هو جهاز هام لافراز الصفراء وطرح الأدوية. بشكل تشريحي، تتجمع القتوات الصفراوية الكبدية خارج الكبد لتشكل القناة الكبدية الجامعة (الشكل 6). الصفراء التي تدخل إلى المرارة تصبح مركزة بشكل كبير. القناة الكبدية التي تحتوي الصفراء الكبدية تتصل بالقناة الكيسية التي تفرغ المرارة لتشكل القناة الصفراوية الجامعة. القناة الصفراوية الجامعة تتفرغ في العفج. تتألف الصفراء بشكل أساسي من الماء، الاملاح الصفرواية، الاصبغة الصفراوية وشوارد وتحتوي بشكل اقل على الكولسترول والحموض الدسمة. الخلايا الكبدية التي تبطن القنيات الصفراوية تكون مسؤولة عن انتاج الصفراء. يبدو أن انتاج الصفراء هو عملية افراز فعال. لقد تم تسجيل عمليات الافراز الصفراوي الفعال لكل من الصواعد العضوية، النوازل العضوية والجزيئات القطبية وكذلك الجزيئات غير المتبدلة.

الأدوية التي تطرح بشكل أساسي عبر الصفراء يكون لها وزن جزيئي > 500 وكذلك القرائن الغلوكورونية. الأدوية ذات الوزن الجزيئي الذي يتراوح بين 300-500 تطرح عن طريق البول والصفراء. بالنسبة لهذه الأدوية إذا حصل نقص في واحد من طرق الإطراح فهذا يؤدي إلى زيادة تعويضية عبر الطرق الاخرى. الأدوية ذات الوزن الجزيئي < 300 غالباً ما يتم إطراحها بشكل كامل عن طريق الكلية إلى البول. بالإضافة إلى الوزن الجزيئي العالي، الأدوية التي تطرح في الصفراء هي مستقلبات و غالباً قرائن غلوكورونية.



**الشكل (6): الحلقة الكبدية المعوية للحموض الصفراوية والأدوية**

الأدوية التي تطرح عن طريق الصفراء تتضمن الغلوكوزيدات الديجيتالية، الاملاح الصفراوية والكولسترول، الستيروئيدات والاندوميتاسين. المركبات التي تحفز انتاج الصفراء تحرض الإطراح الصفراوي للأدوية التي تطرح بشكل طبيعي بهذه الطريق. بالمقابل الجزيئات التي تنقص الجريان الصفراوي أو الحالات المرضية التي تسبب الركود الصفراوي سوف تنقص الإطراح الصفراوي للدواء. طريق اعطاء الدواء قد يؤثر على كمية الدواء المطروحة في الصفراء، مثلاُ الأدوية التي تعطى بالطريق الفموي قد تطرح من الكبد إلى الصفراء أكثر من الأدوية التي تعطى بالطريق الوريدي.

* 1. **الحلقة المعوية الكبدية enterohepatic circulation:**

الدواء أو مستقلباته التي تُفرز في الصفراء وفي المرارة سوف تطرح في العفج عبر القناة الصفراوية الجامعة. بالتالي الدواء أو مستقلباته قد يتم إطراحها في البراز أو قد يعاد امتصاص الدواء ويتوافر في الدوران الجهازي وهذا ما يسمى الحلقة أو الدوران المعوي الكبدي. بعض الادوية يتم إطراحها على شكل قرائن غلوكورونيدية تتم حلمهتها في المعي لتعطي الدواء الأم وذلك بفعل أنزيم b-glucoronidase المتواجد في الجراثيم المعوية. في هذه الحالة يكون الدواء جاهز لاعادة الامتصاص

* 1. **دلالة أو اهمية الإطراح الصفراوي:**

عندما يظهر دواء في البراز بعد الاعطاء الفموي ومن الصعب أن نحدد إذا كان ظهور الدواء يعود إلى الإطراح الصفراوي أو إلى الامتصاص غير الكامل. إذا كان الدواء يعطى بطريق الحقن ولوحظ وجوده في البراز هنا يمكن القول أن جزءاً من الدواء قد تم إطراحه في الصفراء. بما أن افراز الدواء في الصفراء هو عملية فعالة، من الممكن ان يتم اشباع هذه العملية بوجود تراكيز عالية من الدواء. لكن بعض الادوية قد تتنافس على نفس النواقل. الحلقة المعوية الكبدية بعد جرعة وحيدة ليست هامة كما هو الحال في نظام الاعطاء متعدد الجرعات أو في حالات الجرعات العالية جداً.

الأدوية التي تخضع للحلقة المعوية الكبدية في بعض الاحيان تظهر ذروة ثانية صغيرة في منحنى التراكيز البلاسمية. الذروة الأولى تحصل عندما يتم استنفاذ الدواء إلى الجهاز الهضمي والذروة الثانية الصغيرة تحصل عندما يعاد امتصاص الدواء الذي تم طرحه عبر الصفراء. في دراسات تجريبية على الحيوان، تنبيب القناة الصفراوية تزود وسيلة لتقدير كمية الدواء المطروح من الصفراء. لدى الإنسان يمك اجراء تقدير اقل دقة عبر البراز. بكل الأحوال إذا تم اعطاء الدواء فموياً جزء من الدواء المطروح في البراز يمكن أن يعود إلى امتصاص غير كامل للدواء.

1. **الخلاصة:**

الأدوية التي تستقلب بشكل كبير تظهر تنوع كبير بين الاشخاص في العمر النصفي وتعتمد على الفعالية ذاتية المنشأ لأنزيمات الاستقلاب.

تتأثر التصفية الكبدية بالجريان الدموي، ارتباط الدواء بالبروتينات والتصفية الذاتية المنشأ. معدل الاستخلاص الكبدي يعطي قياس مباشر لازالة الدواء من قبل الكبد بعد الاعطاء الفموي للدواء. الأدوية التي تستقلب بواسطة الكبد تتبع حركية ميكيلز منتن. عند التراكيز المنخفضة سرعة الاستقلاب تتبع الرتبة الأولى في حين أنه في التراكيز العالية للدواء سرعة الاستقلاب تقترب من الرتبة صفر. تفاعلات الطور الأول عادة تفاعلات أكسدة وارجاع وتتطلب تدخل أنزيمات السيتوكروم. هذه الأنزيمات قد تتغير بتأثير عوامل وراثية وبيئية. تفاعلات الطور الثاني هي تفاعلات اقتران مثل تشكيل الغلوكورونيد والسلفات. اظهرت بعض التفاعلات المعتمدة على أنزيمات السيتوكروم وتفاعلات الأستلة، تنوعاً بالشكل الظاهري لدى البشر.

المرور الكبدي الأول أو الافراغ قبل الجهازي يحصل بعد الاعطاء الفموي حيث يتم استقلاب جزء من الدواء الممتص قبل وصوله للدوران الجهازي. يمكن استخدام طرق اعطاء أخرى من أجل حل مشكلة الإطراح قبل الجهازي. الجزيئات القطبية والأدوية ذات الوزن الجزئيي المرتفع يتم إطراحها بواسطة الإطراح الصفراوي.