

الحركية الدوائية – معاملات الحركة الدوائية

تعرف الحركة الدوائية Pharmacokinetics على أنها العلم الذي يدرس حركة امتصاص وتوزيع و استقلاب و اطراح الدواء أي دراسة مصير الدواء في العضوية الحية أي تأثير الجسم على الدواء.

■ أطوار الحركة الدوائية:

1. امتصاص Absorption
 2. توزيع Distribution
 3. استقلاب Metabolism
 4. إفراز Excretion
- إطراح Elimination

مع الانتباه على أن طريقة إعطاء الدواء لها تأثير على رحلة الدواء في الجسم حيث عبر الطريق الخارج وعائي Extravascular route (الفموي كمثال) سيمر الدواء بأطوار الحركة الأربعة السابقة الذكر بالإضافة لطور التحرر من الشكل الصيدلاني و الانحلال في سائل العضوية، أما عبر الطريق الوعائي Intravascular route سيغيب طور الامتصاص حيث نضمن وصول مباشر للدواء إلى الجهاز الدوراني ليبدأ بعدها توزيع الدواء إلى عضو التأثير أو عضو الاستقلاب.

■ هدف الحركة الدوائية:

1. تحديد جرعة و تواتر إعطاء الدواء في مرحلة تطوره السريري
2. تعديل الجرعة عند المريض تبعاً لحالته المرضية و العلاجات المرافقة

■ بروتوكول الحركة الدوائية:

1. إعطاء الدواء : نقوم باختيار المرضى، طريقة الإعطاء، الجرعة، مدة الإعطاء
2. أخذ العينات : إما بطرق باضعة Invasive كعينات الدم و السائل الدماغي الشوكي و عينات نسيجية أو بطرق غير باضعة Noninvasive عملية تجميع بول أو براز أو عينات لعاب مثلاً. و ذلك خلال مجموعة من الأزمنة التي تعطي مراحل الحركة للدواء جميعها.
3. معايرة الدواء في العينات المأخوذة باستخدام طريقة معايرة موثوقة Validated method

- جدول المعطيات Data و هي مجموعة تراكيز المادة الدوائية الموافقة لمجموعة الأزمنة المقابلة لها.
مثال:

Concentration in mg/ml التركيز	Time in hour الزمن
100	1
90	2
81	3

- رسم منحنى التركيز بدلالة الزمن : $C = f(t)$ بالإسقاط على أوراق ميليمترية Regular plot أو بالإسقاط على أوراق نصف لوغاريتمية semi-logarithmic plot
- رتبة حركية الدواء

تقسم الحركية الدوائية إلى عدة رتب سنتحدث عن رتبتين منها:

حركية من الرتبة صفر Zero Order Kinetics:

تكون فيها كمية المادة الدوائية الممتصة و المتوزعة ثابتة بمرور الزمن، و كمية المادة الدوائية المنطرحة ثابتة بمرور الزمن.

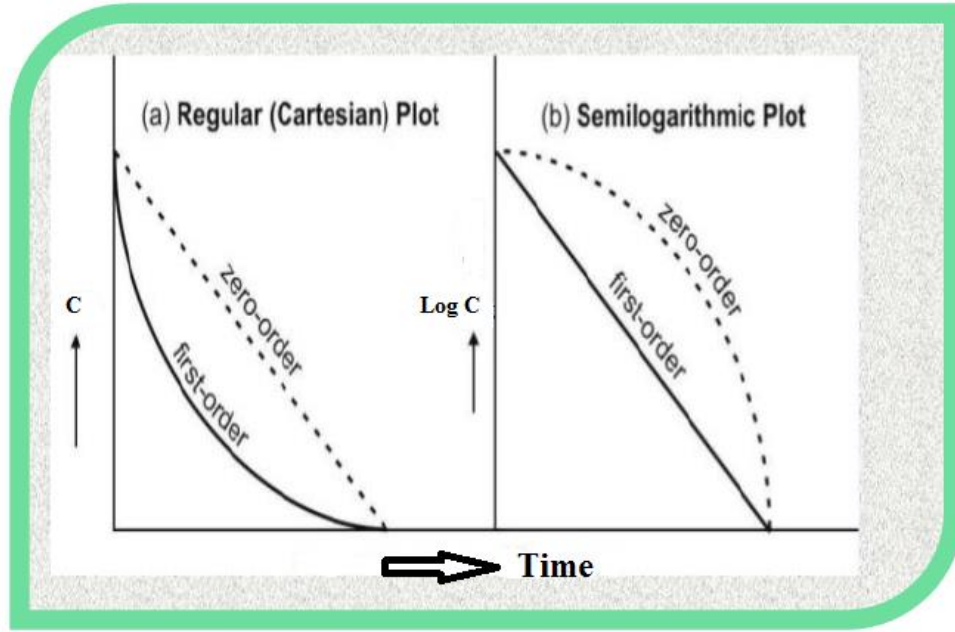
حركية من الرتبة الأولى First Order Kinetics:

تكون فيها كمية المادة الدوائية الممتصة و المتوزعة خلال واحدة الزمن تتناسب مع الكمية المتواجدة في موقع الامتصاص، و كمية المادة الدوائية المنطرحة خلال واحدة الزمن تتناسب مع الكمية المتواجدة في الجسم و التي ستخضع إلى طور الإطراح.

الرسم البياني المعبر عن رتب الحركية الدوائية نلاحظ كما في الشكل التالي أن:

عند الإسقاط على أوراق ميليمترية؛ رتبة صفر كخط مستقيم و الرتبة الأولى كخط منحنى

بينما عند الإسقاط على أوراق نصف لوغاريتمية؛ رتبة صفر كخط منحنى و الرتبة الأولى كخط مستقيم.



أي مما سبق رتبة التفاعل أو العملية (امتصاص، توزع، استقلاب، إطراح) تمثل العلاقة بين سرعة التفاعل أو العملية و كمية أو تركيز الدواء. حيث سرعة التفاعل dA/dt

من الرتبة الأولى :

أي سرعة التفاعل متناسبة مع التركيز C وعليه $dA/dt = K \cdot A^1 = K \cdot A$

حركية دوائية خطية أي امكانية التنبؤ و ضبط تراكيز الدواء $dC/dt = \pm K \cdot C$

بالتكامل نحصل على : $C = C_0 \cdot e^{-kt}$

من الرتبة صفر:

أي سرعة التفاعل ثابتة مهما كان التركيز C $dA/dt = K \cdot A^0 = K$

$dC/dt = \pm K$ و تترافق مع اشباع النواقل أو أنزيمات الاستقلاب و بالتالي حركية غير خطية و هنا خطر عند استعمال الدواء ناتج عن حدوث نقص فعدم فعالية أو ارتفاع زائد فسمية في التراكيز البلاسمية للدواء.

بالتكامل نحصل على : $C = C_0 - Kt$

■ معاملات الحركة الدوائية تقسم إلى:

معاملات الحركة الثانوية: يمكن استنتاجه من الرسم البياني أو حسابه ويتأثر بالجرعة الدوائية.

1. معاملات الميل Slope: (α, β, K, K_a) تسمح بحساب العمر النصفى للإطراح $t_{1/2}$
2. معاملات الارتفاع High: C_{max}, C, B, A, C_0
3. معاملات المساحة Area: المساحة تحت المنحنى AUC
4. معاملات اللحظة Moment: المساحة تحت منحنى اللحظة الأولى AUMC

معاملات الحركة الأولية: يتم حسابها ولا يمكن استنتاجها من الرسم البياني ولا تتأثر بالجرعة الدوائية وتمثل الطريقة التي يتم بها امتصاصه، توزيعه، إطراره وتضم: التوافر الحيوي، حجم التوزيع، التصفية.

معاملات الحركة الثانوية:

■ العمر النصفى للإطراح $t_{1/2}$ Half Life Time of Elimination

يعرف العمر النصفى لمادة دوائية ما بأنه الزمن اللازم لانخفاض التراكيز الدموية للمادة بمقدار النصف وهي في طور الإطراح (واحدته: ساعة، دقيقة، ثانية).

و هو يرتبط بشكل وثيق مع ثابت سرعة إطرار المادة الدوائية (K).

المعادلة الأم الممثلة للحركة الدوائية من الرتبة الأولى: $C = C_0 \cdot e^{-Kt}$

عند العمر النصفى الأول:

$$C = C_0 / 2$$

$$C_0 / 2 = C_0 \cdot e^{-Kt_{1/2}}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / K$$

$$t_{1/2} = 0,693 / K$$

يمكن حساب العمر النصفى للدواء بأخذ أي عينتين من البلازما (C_1, C_2) في طور الإطراح وتسجيل الزمن المقابل لهما (t_1, t_2).

$$C2 = C1 \cdot e^{-k(t2-t1)} \text{ أي}$$

$$\ln C2 = \ln C1 - K(t2-t1) \text{ أي}$$

$$K = (\ln C1 - \ln C2) / (t2-t1) \text{ أي}$$

ومن علاقة العمر النصفى مع ثابت سرعة الإطراح : $t_{1/2} = 0,693(t2-t1) / (\ln C1 - \ln C2)$

بعد كم عدد من الأعمار النصفية يتم إطراح الدواء من الجسم:

كما هو موضح في الجدول التالي يلزم سريرا "3.3 عمر نصفى و أما حسب الحركية الدوائية 7 أعمار نصفية.

عدد ال $t_{1/2}$	الكمية المطروحة %	الكمية المتبقية %
1	50	50
2	75	25
3	87.5	12.5
3.3	90	6.25
4	93.75	3.125
5	96.9	
6	98.5	
7	99.5	

- معاملات الارتفاع: و تعبر عن التراكيز (البلاسمية, البولية, النسيجية) العظى التي يتم الوصول إليها في الجسم بعد إعطاء الدواء، وحدثه: واحدة التركيز مثال $\mu\text{g/ml}$
- المساحة تحت سطح المنحني AUC: و هي تمثل المساحة تحت سطح منحنى التراكيز بدلالة الزمن. و هو مؤشر كمي عن مدى اختراق أو وصول الدواء إلى الجسم (أي تعطي مؤشر عن شدة التوزع و شدة

الإطراح و شدة الامتصاص (في الإعطاء خارج وريدي) للمادة الدوائية) واحده: واحدة التركيز في الزمن
مثال: h (mg/ml)

- المساحة تحت منحنى اللحظة الأولى AUMC: و هو معامل يعبر عن المساحة تحت المنحنى باللحظة الأولى و يعبر عن مفهوم أو ميزة العشوائية لعمليات حركية الدواء و يعكس فكرة أنه ليس لجزيئات الدواء كلها المصير نفسه في الجسم. واحده: وحدة التركيز × مربع الزمن مثال: (mg/ml).h²

نظرية اللحظات الإحصائية: حيث كل لحظة تساوي زمن مرفوع لقيمة بتركيز

$$Mn = \int_0^{\infty} t^n \cdot C \cdot dt$$

$$(n = 0) \quad AUC = \int C \cdot dt$$

$$(n = 1) \quad AUMC = \int t \cdot C \cdot dt$$

- زمن البقاء الوسطي Mean Residence Time MRT: و هو يمثل زمن البقاء الوسطي لجزيئة الدواء في الجسم (إذ أن جزيئات الدواء لا تبقى في الجسم الزمن نفسه و إنما لأزمنة مختلفة) أي ماهي المدة الوسطية لمجموع أطوار الحركية الدوائية و يحسب من: $MRT = AUMC/AUC$

معاملات الحركية الدوائية الأولى:

- التصفية CL = Clearance : حجم البلازما الذي يتم تصفيته من الدواء خلال واحدة الزمن ((مهمة كان تركيز الدواء في ذلك الزمن)). هو عبارة عن مقياس لإطراح الدواء من الجسم بدون تحديد الألية التي تتم بها هذه العملية و تستخدم للتعبير الكمي عن جميع أليات اطراح الدواء الكثيرة و المعقدة:

$$1. \quad \text{Total Clearance} = CL_T \quad \text{التصفية الكلية}$$

$$2. \quad \text{Renal Clearance} = CL_R \quad \text{التصفية الكلوية}$$

$$3. \quad \text{ExtraRenal Clearance} = CL_{ER} \quad \text{التصفية الخارج كلوية}$$

واحدتها هي واحدة الحجم على الزمن (مثال: L/h)

- سرعة التصفية هي الكمية المنطرحة خلال واحدة الزمن (تختلف حسب تركيز الدواء) واحدتها: واحدة الكمية على الزمن (مثال: mg/h)

- حجم التوزيع **Volume of Distribution**: هو الحجم اللازم لاحتواء كامل كمية الدواء الداخلة للجسم بحيث يكون تركيزها مماثلاً للتركيز الموجود في البلازما. واحده حجم (مثال: اللتر)
- 1. حجم التوزيع الاستقرائي $V_d \text{ ext}$ (طريقة اللاحجرة)
- 2. حجم التوزيع من مساحة السطح تحت المنحني $V_d \text{ area}$
- 3. حجم التوزيع في حالة التوازن $V_d \text{ SS Steady State}$
- 4. حجم ظاهري **Apparent** هو حجم تخيلي لا يعكس قيمة فيزيولوجية حقيقية فقط يعطي مدلول عن تمركز الدواء في الجسم: إما في الدم (البلازما) يكون صغير (3 – 5 لترات) أو في الأنسجة يكون كبير بحجمه (حتى آلاف اللترات)

- **Bioavailability** التوافر الحيوي: جزء الجرعة الواصل للدوران بشكل غير متبدل و السرعة التي يصل بها.

حساب معاملات الحركة الدوائية وفقاً لطرق مختلفة:

1. طريقة مستقلة عن الموديل أو طريقة اللاحجرة:

(Non-compartment model = Model-independent approach)

2. طريقة معتمدة على موديل أو طريقة الحجرات:

(Compartment Model = Model-dependent approach)

المقصود بالموديل (المعادلة الرياضية) أي فرضية تستعمل مصطلحات رياضية لتصف كميًا علاقة ما. (مثال: علاقة التركيز بالزمن)

والمقصود باللاحجرة فيزيولوجياً هو النسيج أو مجموعة النسيج التي تملك الصبيب الدموي نفسه و الألفة للدواء نفسها تقريباً.

- طريقة اللاحجرة: لا حاجة لمعرفة المعادلة الرياضية التي تصف تغير التراكيز بدلالة الزمن (ليس هناك معادلة لحساب التركيز في أي لحظة و إنما من المنحني البياني. وهي طريقة تعتبر سهلة و سريعة و مفيدة كطريقة أولى في حساب معاملات الحركة الثانوية و من ثم حساب المعاملات الأولية بدءاً من المعاملات الثانوية. ((لا حاجة لمعرفة عدد الحجرات حيث يدخل الدواء للجسم و يتوزع و يطرح دون معرفة عدد الحجرات)) وهي أكثر ملاءمة للحقن الوريدي المباشر كجرعة واحدة ، طور واحد.

حساب معاملات الحركة الدوائية بطريقة اللاحجرة- حالة الحقن الوريدي المباشر IV Bolus – طور وحيد:

1. رسم منحني تركيز- زمن على ورق عادي
2. رسم منحني تركيز- زمن على ورق نصف لوغاريتمي

حركية دوائية من الرتبة الأولى - نمط وحيد الطور

معاملات الحركة الدوائية الثانوية:

- معامل الارتفاع أو ال C_{max} هو أعلى تركيز يصل إليه الدواء وهو في هذه الحالة التركيز في اللحظة صفر أي $C_{max} = C_0$ ونحصل عليها من تقاطع المستقيم على ورق نصف لوغاريتمي مع محور التراكيز.
- معامل الميل وهو يسمح بحساب ثابت سرعة الإطراح K و العمر النصفى للإطراح $t_{1/2}$

الطريقة الثانية	الطريقة الأولى
<p>نحسب ميل المستقيم هو حاصل قسمة فرق العينات على فرق السينات أي:</p> $\text{Slope} = (\text{Log } C_2 - \text{Log } C_1) / (t_2 - t_1)$ <p>و منه حسب معادلة حساب ثابت سرعة الإطراح سابقاً" و باعتبار $\ln = 2,303 \text{ Log}$ فإن:</p> $K = -\text{Slope} \times 2.303$	<p>العمر النصفى هو الزمن اللازم لانخفاض التركيز إلى النصف أي $C_{1/2} = C_0/2$ من الرسم البياني نأخذ الزمن المقابل ل $C_{1/2}$ وهو العمر النصفى $t_{1/2}$</p>
<p>حساب العمر النصفى من العلاقة:</p> $t_{1/2} = 0.693/K$	<p>حساب ثابت السرعة للإطراح من العلاقة:</p> $t_{1/2} = \ln 2 / K = 0.693 / K$

- معاملات المساحة: المساحة تحت المنحني

$$AUC \int_0^{\infty} = AUC \int_0^T + AUC \int_T^{\infty}$$

حساب ال $AUC \int_0^{\infty}$ يعتمد على تقسيم المساحة تحت سطح المنحني (المتشكل من مجموعة التراكيز الموافقة للأزمنة المقابلة لسحب كل عينة أي C vs T) إلى أشباه منحرفات و حساب مساحة كل شبه منحرف و من ثم جمع هذه المساحات

$$AUC \int_{T_1}^{T_2} = (C_1 + C_2)(t_2 - t_1) / 2$$

حيث مساحة شبه المنحرف:

$$AUC \int_0^{\infty} = AUC \int_0^{T_1} + AUC \int_{T_1}^{T_2} + \dots + AUC \int_{T_n}^{\infty}$$

حيث:

$$AUC \int_T^{\infty} = C_T / K$$

حساب ال AUC بالاستقراء حيث:

- معاملات المساحة: المساحة تحت منحنى اللحظة الأولى AUMC
حساب مساحة تحت منحنى المتشكل من مجموعة التراكيز البلاسمية مضروبة بالزمن الموافق لسحب العينة أي الموافقة للأزمنة المقابلة لها أي (C.T vs T) وبعد رسم المنحنى المتشكل نتبع طريقة أشباه المنحرفات كما في الفقرة السابقة حيث:

$$AUMC \int_T^{\infty} = C_T \cdot T / K + C_T / K^2$$

$$AUMC \int_{T_1}^{T_2} = (t_1 \cdot C_1 + t_2 \cdot C_2)(t_2 - t_1) / 2$$

$$AUMC \int_0^{\infty} = AUMC \int_0^{T_1} + AUMC \int_{T_1}^{T_2} + \dots + AUMC \int_{T_n}^{\infty}$$

معاملات الحركة الدوائية الأولية:

- حجم التوزع الاستقرائي: حجم التوزع يعرف بشكل عام أنه نسبة كمية الدواء الموجودة في الجسم إلى التركيز الستويلاسي أي:

$$Vd_{ext} = A / C$$

عند الزمن صفر يكون $C = C_0$ و طبعاً " الكمية هي الجرعة Dose المعطاة بالحقن الوريدي المباشر أي :

$$Vd_{ext} = \text{Dose} / C_0$$

■ التصفية الكلية Total Clearance: تعرف بأنها نسبة سرعة الإطراح إلى التراكيز البلاسمية أي:

$$Cl_T = (dA/dt) / C$$

$$dA = Cl_T \cdot C \cdot dt$$

$$A = Cl_T \cdot AUC$$

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

$$Cl_T = \text{Dose} / AUC$$

$$Cl_T = (dA/dt) / C$$

بطريقة ثانية :

حيث:

$$dA / dt = K \cdot A$$

و:

$$Vd = A / C$$

بالتعويض:

$$Cl_T = K \cdot Vd$$