**توزع الدواء والارتباط بالبروتين**

**Drug distribution and protein binding**

التوزع هو نقل عكوس الدواء من مكان إلى أخر خلال الجسم. المعلومات المحددة عن توزع الدواء يتطلب قياس الدواء في عدة أنسجة وهذه المعلومات تم الحصول عليها بالتجارب على الحيوان ولكنها ناقصة عند الانسان. المعلومات أكثر فائدة يمكن أن يتم استنتاجها من المعلومات التي نحصل عليها عبر الدم والبلاسما**.**

1. **العوامل الفيزيولوجية:**

يمتص الدواء إلى الدوران المعوي، تتوزع جزيئات الدواء عبر الجسم عن طريق الدوران الجهازي. يتم حمل جزيئات الدواء بواسطة الدم إلى الموقع الهدف (مستقبل) للحصول على الفعل الدوائي وكذلك الأنسجة الأخرى غير الهدف. بعض الجزيئات تتوزع إلى أجهزة الإطراح مثل الكبد والكلية وأدوية أخرى تتوزع إلى أنسجة مثل الدماغ، الجلد والعضلات. بعض الأدوية تعبر المشيمة وقد تؤثر على تطور الجنين، أدوية أخرى يتم افرازها إلى الحليب. جزء من الأدوية يرتبط بالبروتينات في البلاسما و/أو الأنسجة. الأدوية المحبة للدسم سوف تتوضع في الأنسجة الشحمية ما يؤدي إلى تحرر بطيء للدواء.

بشكل عام التوزع يكون سريعاً، الجزيئات صغيرة الحجم تعبر الأغشية الشعرية بسهولة. مرور الدواء عبر الغشاء الخلوي يعتمد على الطبيعة الفيزيائية الكيميائية للدواء وللغشاء الخلوي. الجزيئات الصغيرة تتوزع عبر الغشاء الخلوي بسهولة أكبر منها لدى الجزيئات كبيرة الحجم عند ارتباط الدواء بالبروتينات البلاسمية مثل الألبومين فإن المعقد دواء-بروتين يصبح كبير ولا يستطيع التوزع عبر الغشاء الخلوي.

1. **الضغط الهيدروستاتيكي والتوزع:**

العملية التي يعبر بها الدواء عبر الأغشية الشعرية تتضمن التوزع المنفعل والضغط الهيدروستاتيكي. التوزع المنفعل هو العملية الاساسية التي يمر بها غالبية الدواء عبر الغشاء الخلوي.

فرق الضغط بين الأوعية الشعرية (الشرينات) والأنسجة يسمى الضغط الهيدروستاتيكي (وهو المسؤول عن الترشيح). السوائل المرتشحة تعود لاحقاً إلى الشعيرات الوريدية بسبب الضغط الوريدي المنخفض (ويسمى الضغط الماص). بما أن عملية نقل الدواء من الأوعية الشعرية إلى الأنسجة هي بشكل انتشار فإن ثخانة الغشاء، معامل التوزع للدواء وتوزع التراكيز عبر غشاء الأوعية الشعرية هي عوامل هامة في تحديد سرعة توزع الدواء بشكل حركي وإذا توزع الدواء سريعاً عبر الغشاء فإن الجريان الدموي هو المرحلة التي تحد من توزع الدواء وبعد ذلك تكون العملية محدودة بالجريان. بالمقابل، إذا كان توزع الدواء محدوداً بانتشار بطيء عبر الغشاء في الأنسجة العملية تكون محددة بالنفوذية.

1. **العمر النصفي للتوزع، الجريان الدموي واعادة قبط الدواء من قبل الاعضاء:**

الزمن الذي يأخذه الدواء حتى يتوزع يقاس بالعمر النصفي للتوزع أو الزمن اللازم لتحقيق 50 % من التوزع. العوامل التي تحدد ثابت التوزع لدواء داخل عضو يرتبط بالجريان الدموي إلى العضو، حجم العضو وتوزع الدواء في أنسجة العضو كما تظهر المعادلة 1:

$k\_{d}=\frac{Q}{VR}$ (1)

حيث$k\_{d}$ هو ثابت التوزع من الرتبة الأولى، Q: هو الجريان الدموي إلى العضو،V حجم العضو R معدل تركيز الدواء في أنسجة العضو بالنسبة لتركيزه في الدم

العمر النصفي لتوزع دواء في نسيج $t\_{d 1/2}$ يمكن تحديده بسهولة من ثابت التوزع. العمر النصفي لتوزع الدواء

$t\_{d 1/2}=0,693⁄k\_{d}$

المعدل R يجب أن يتم تحديده بشكل تجريبي من عينات نسيجية، بالنسبة لعدة أدوية المعلومات المتوفرة تكون فقط من الأنسجة الحيوانية. الحركية الدوائية قدرت قيمة R اعتماداً على معرفة معامل التوزع أو التجزئة للدواء. معامل التوزع هو واحد من العوامل الأكثر أهمية والتي تحدد توزع الدواء في نسيج ما. إذا كان لكل نسيج نفس المقدرة على تخزين الدواء فإن العمر النصفي للتوزع يتم تحديده عبر الجريان الدموي Q وحجم العضو V. الجريان الدموي الكبير إلى العضو ينقص زمن التوزع في حين ان حجم العضو الكبير يزيد من زمن التوزع بسبب زيادة الزمن اللازم لتعبئة حجم العضو بالدواء. الأنسجة الغنية بالتوعية مثل الكلية، الغدة الكظرية يصل التوزع إلى 95 % بأقل من دقيقتين. بالمقابل زمن توزع الدواء في الأنسجة الشحمية يأخذ 2-4 ساعات. عندما يكون توزع أو تجزئة الدواء في الأنسجة هو نفسه فإن زمن التوزع يعتمد فقط على حجم النسيج وعلى الجريان الدموي



**الشكل (1) توزع الدواء في 3 أنسجة بمقدرة مختلفة على اختزان الدواء في الاعلى الكظر الوسط الكلية وفي الاسفل العضلات**

الشكل (1) يظهر توزع الدواء في ثلاثة أنسجة مختلفة عندما يكون توزع الدواء متنوعاً حسب تبدل النسيج مثلاً في الغدة الكظرية 5 اضعاف تركيزها في البلاسما في حين ان توزع الدواء في الكلية (R=3) والعضلات (R=1). في هذا الشكل يتبين ان الغدة الكظرية والكلية تأخذ الأن زمناً اطول بـ 5 ، 3 مرات حتى يحصل توازن الدواء. بذلك يمكن ان تأخذ زمن أكثر حتى يحصل التوازن الكلي وبعض الأنسجة لها مقدرة عالية على تخزين وتراكم الدواء كما يظهر في معدلات R العالية.

في الحركية الدوائية، الارتباط بالبروتين والانحلالية في الأنسجة ستؤدي إلى زمن توزع أطول. معرفة التركيب الكيمائي يساعد على تقدير انحلالية الدواء في الدسم. الأدوية التي لها قيم عالية لمعامل توزع زيت/ماء لها قيم عالية R في الجسم الحي. التوزع الكبير في الأنسجة يتميز حركياً بزيادة حجم التوزع في حين أن التأثير الثانوي يكون اطالة العمر النصفي لازالة الدواء الذي يتوزع في حجم كبير وبالتالي فعالية أقل لازالته عبر الكلية أو الكبد.

1. **العلاقة بين توزع الدواء والعمر النصفي لازالة الدواء:**

يتطاول العمر النصفي للدواء إذا كانت التصفية ثابتة مع زيادة VD كما تظهر المعادلة (3). ان التصفية الكبيرة أو الحجم الكبير للتوزع كلها تؤدي إلى تراكيز بلاسمية منخفضة وقد يكون ذلك بسبب: 1- أن التوزع الواسع او الكبير إلى الأنسجة بسبب الانحلال الكبير في الدسم. 2- التوزع الواسع بفضل الارتباط في البروتين في الأنسجة المحيطية 3- نقص الارتباط بالبروتينات البلاسمية

$Cl=KV\_{D}$ (2)

$t\_{1/2}=0,693 V\_{D}/Cl$ (3)

يتطاول العمر النصفي للدواء في حال زيادة حجم التوزع (Dirithromycin). هناك أدوية رغم أنها متشردة وقليلة الانحلال في الدسم وحجم توزعها صغير يكون لها عمر نصفي طويل بسبب ارتباطها العالي بالبروتينات (Tenoxicam)

1. **تراكم الدواء Drug accumulation**

يتم التحكم بتراكم الدواء في الأنسجة عبر الحاجز الذي تشكله أغشية الأوعية الشعرية وأغشية الأوعية الأخرى. مثلا تتم تغذية الدماغ جيداً في الدم، عدة أدوية جيدة الانحلال في الماء لها تراكيز عالية في الكلية، الكبد والرئتين ولكن تركيز قليل او مهمل في الدماغ.

تراكم الدواء في الأنسجة يعتمد على الجريان الدموي وألفة الدواء للنسيج. دخول الدواء إلى النسيج هو بشكل عام قابل للعكس. الأدوية التي لها معامل تجزئة (دسم / ماء) مرتفع هي أدوية عالية الانحلال في الدسم تميل للتراكم في الأنسجة الشحمية. في هذه الحالة ينتقل الدواء من العينة المائية للبلاسما ليتركز في الأنسجة الشحمية. هذه العملية قابلة للعكس ولكن استخلاص الدواء من النسيج يكون بطيئاً جداً حتى ان الدواء قد يبقى لعدة أيام أو أكثر في الأنسجة الشحمية بعد أن يتم استخلاصه من الدم. بما أن الأنسجة الشحمية لا تغذى جيداً بالدم فإن تراكم الدواء يكون بطيئاً. لكن ما إن يتركز الدواء في النسيج الشحمي فإن إزالته من النسيج الشحمي قد تكون بطيئة، مثلاً الهيدروكربونات الكلورية مثل DDT هي عالية الانحلال في الدسم وتبقى في الأنسجة الشحمية لعشرات السنين.

الأدوية قد تتراكم في الأنسجة بعدة آليات. مثلاً قد يتراكم الدواء عن طريق ارتباطه بالبروتينات أو بالجزيئات الكبيرة من الأنسجة. الديجوكسين يرتبط بشكل كبير بالبروتينات في الأنسجة القلبية، التتراسكلين يشكل مستخلب غير منحل مع الكالسيوم في العظام والاسنان النامية ويبقى بشكل دائم في بعض الأنسجة.

1. **نفوذية الأغشية الخلوية والشعرية:**

تتنوع الأغشية الخلوية في خصائص نفوذيتها اعتماداً على الأنسجة. مثلاً الأغشية الشعرية في الكبد والكلية هي أكثر نفوذية لمرور الدواء من الأغشية الشعرية في الدماغ. الشعيرات الموجودة في جيوب الكبد هي نفوذة جداً كي تسمح بمرور الجزيئات ذات الحجم الكبير. في الدماغ والنخاع الشوكي، الخلايا البطانية الشعرية تكون محاطة بخلايا الدبقية والتي تقوي الوصلات. هذه الطبقة الخلوية المتوضعة حول الأغشية الشعرية تعمل على انقاص سرعة توزع الدواء إلى الدماغ حيث تشكل حاجزاً شحمياً سميكاً. الحاجز الشحمي الذي يبطىء التوزع وعبور الأدوية المنحلة في الماء وكذلك الأدوية ذات الطبيعة القطبية إلى الدماغ والنخاع الشوكي وتسمى الحاجز الدماغي الدموي.

تحت ظروف مرضية معينة قد تتبدل نفوذية الجلد وتسمح للأدوية والجزيئات بالعبور إلى الداخل وإلى الخارج. في التهاب السحايا الذي يسبب الأغشية في الدماغ والنخاع الشوكي ما يحفز مرور الدواء إلى الدماغ.

بشكل عام قطر الشعيرات يكون صغير جداً وكذلك ثخانة الأغشية الشعرية صغيرة جداً. الجريان الدموي في الشعيرات يسمح بتماس الأدوية الوثيق مع الأغشية الشعرية وتساهم في توزع سريع. الشعيرات التي تغذي الدماغ والنخاع الشوكي تكون محاطة بطبقة من الخلايا الدبقية تعمل على زيادة سماكة الغشاء وبذلك فهي تبطىء من توزع ونفوذية الأدوية القطبية والمنحلة في الماء إلى الدماغ والنخاع الشوكي.

1. **توازن الكتلة للدواء وحجم التوزع الظاهري**:

حجم التوزع الظاهري VD يستخدم لتقدير مدى توزع الدواء في الجسم رغم أن حجم التوزع الظاهري لا يقدم الحجم الحقيقي للأنسجة لكن يعبر عن التوزع الدواء الحركي أو الديناميكي بين الدم والأنسجة. اعتبارات لحساب VD توازن كتلة الدواء في الجسم.

تقدم المعادلة التالية العلاقة بين التركيز-الحجم والكتلة

Concentration (mg/L) x volume (L)= mass (mg) (4)

* 1. **اعتبارات في حساب حجم التوزع:**

نفترض أن هناك 3 أوعية مملوءة بـ 100 مل من الماء، ثم 100 مغ من الدواء يتم اضافتها بكل وعاء الشكل (2). الاناء الأول يحتوي على ماء فقط، الاناء رقم 2 ورقم 3 كل منها يحتوي ماء وحجرة صغيرة مملوءة بخلايا مزروعة.



**الشكل (2) الأوعية المستخدمة لتقدير الحجم الظاهري للتوزع**

الخلايا في الاناء 2 يمكن ان تربط الدواء في حين أن الاناء الثالث يحتوي على خلايا قادرة على استقلاب الدواء. 100 مغ من الدواء تضاف لكل اناء وقد تم قياس تركيز الدواء في كل حجرة. إضافة كمية من الدواء ثم قياس تركيز الدواء في كل اناء عند التوازن وحجم الماء ايضاً. الهدف من هذه التجربة هو تحديد كيف يمكن ان نحسب الحجم في كل حالة ومقارنة الحجم المحسوب مع الحجم الحقيقي للماء في كل إ ناء. الأوعية الثلاثة تقدم التالي:

الاناء 1: توزع الدواء في حجرة سائلة (الماء) فقط بدون ارتباط للدواء أو الاستقلاب.

الاناء 2: توزع الدواء في حجرة سائلة تحتوي على خلايا ترتبط بالدواء بشكل عكوس

الاناء 3: توزع الدواء في حجرة سائلة تحتوي خلايا قادرة على استقلاب الدواء والمستقلبات ترتبط بالخلايا.

* + 1. **الحالة الأولى**:

حجم الماء في الاناء الأول يتم حسابه من كمية الدواء المضافة (100 مغ) وتركيز التوازن يتم حسابه من المعادلة 4. بعد التوازن تم قياس تركيز الدواء وكان 1مغ/مل.

Volume= 100 mg /1 mg/ ml = 100 ml

الحجم المحسوب في الاناء الاول يؤكد أن المنظومة سهلة وبسيطة ومتجانسة في وفي هذه الحالة يقدم حجم سائل حقيقي في الاناء.

* + 1. **الحالة الثانية:**

الاناء الثاني يحوي على مجموعة خلايا في أسفل الاناء. ارتباط الدواء بالبروتينات الخلوية المتواجدة على سطح الخلايا وخلال السيتوبلاسم. هذه الحالة تقدم وسطاً غير متجانس يتألف من حجرة سائلة محددة الجدران ومن نسيج (خلايا) لتحديد حجم هذه المنظومة بشكل دقيق تحتاج لمعلومات اضافية كما استخدمناه في الحالة الأولى.

تم قياس التراكيز في هذه المنظومة كما يلي

تركيز الدواء في الحجرة السائلة = 0,5 مغ /مل

تركيز الدواء في الخلايا = 10 مغ/مل

حجم الخلايا = 5 مل

كمية الدواء المضافة 100 مغ

كمية الدواء التي ارتبطت بالخلايا 10 مغ /مل \*5 مل = 50 مغ

كمية الدواء المنحلة في الحجرة السائلة = 100 مغ -50 (الخلايا) = 50 مغ في السائل.

باستخدام المعلومات السابقة فإن الحجم الحقيقي للحجرة السائلة يحسب من العلاقة 4

Volume of fluid compartement= 50 mg/0,5 mg = 100 ml

القيمة 100 مل تتوافق مع حجم السائل الذي تم وضعه في الاناء إذا لم يكن متاحاً اخذ عينات من الخلايا يمكن حساب حجم الحجرة السائلة باستخدام العلاقة 5 بافتراض ان المنظومة متجانسة.

الحجم الظاهري= 100 مغ/0,5 مغ/مل = 200 مل

القيمة 200 مل هي زيادة تقدير واقعية للحجم الحقيقي (100 مل) عندما تكون المنظومة غير متجانسة فإن الحجم الحقيقي لا يمكن حسابه بمراقبة حجرة واحدة بالتالي، الحجم الظاهري للتوزع يتم حسابه ويتم تجاهل طبيعة المنظومة. تعبير الحجم الظاهري للتوزع يشير إلى نقص أو عدم توافر خصائص الحجم الحقيقي. الحجم الظاهري للتوزع يستخدم في الحركيات الدوائية لأن الأنسجة أو الحجر النسيجية (الخلايا) لا يمكن اخذ العينات منها وبالتالي الحجم الحقيقي غير معروف.

كلما ازدادت كمية الدواء في حجرة الخلايا فإن حجم التوزع الظاهري للحجرة السائلة يزداد. الارتباط الشديد للدواء بالبروتينات الخلوية سيسحب الدواء بفعالية من الحجرة السائلة وبالتالي سينقص تركيز الدواء في الحجرة السائلة ويزداد VD. في المنظومة الحيوية كمية الخلايا، حجم حجرة الخلايا ومدى ارتباط الدواء بالخلايا كلها سوف تؤثر على VD. حجم الخلايا الكبير و/أو الارتباط الشديد بالخلايا سوف ينقص من تركيز الدواء في الحجرة السائلة ويزيد من الحجم الظاهري للتوزع.

في هذا المثال الحجرة السائلة تقارن مع الحجرة المركزية وحجرة الخلايا مشابهة لحجرة الأنسجة أو الحجرة المحيطية. اذا كان الدواء سيتوزع بشكل واسع في الأنسجة و يتركز بشكل غير متساوي في الأنسجة فإن VD لهذا الدواء قد يتجاوز الحجم الفيزيائي للجسم الحجم الكلي 70 ل و حجم الماء 42 ل. الأدوية المحبة للدسم يتركز غالباً في الأنسجة الشحمية ما يؤدي إلى تركيز قليل جداً في الماء خارج الخلوي بشكل عام، الأدوية التي له VD كبير سيكون تركيزها قليلاً في البلاسما.

* + 1. **الحالة الثالثة:**

الدواء في الحجرة الخلوية في الاناء رقم 3 ينقص بسبب المستقلبات غير المقاسة. بالتالي حجم التوزع الظاهري يزيد من حجم التوزع VD وهذا سيؤدي إلى زيادة تقدير حجم التوزع الظاهري. المعطيات لهذه التجربة هي التالية علماً أن المستقلبات تم التعبير عنها كأنها دواء سليم دون تبديل.

الكمية الكلية للدواء هي 100 مغ

الحجرة الخلوية: تركيز الدواء 0,2 مغ/ مل، تركيز المستقلبات المرتبطة 9,71 مغ/مل، تركيز المستقلبات الحرة 0,29 مغ /مل وحجم الخلايا = 5 مل

الحجرة السائلة (الماء) : تركيز الدواء 0,2 مغ/مل و تركيز المستقلبات = 0,29 مغ/مل

لحساب الكمية الكلية للدواء و مستقلباته في الحجرة الخلوية يمكن استخدام العلاقة 5:

التركيز الكلي للدواء و مستقلباته في الخلايا=5 مل \* (0,2 مغ/مل +9,7 +0,29 مغ/مل) = 51 مغ

بالتالي ، الكمية الكلية للدواء في الحجرة السائلة هي 100-51 = 49 مغ. فقط الدواء السليم هو الذي تم اعتباره.

VD يتم حسابه من المعادلة 4

VD= 100 mg/0,2 mg/ml=500 ml

باعتبار أن فقط 100 مل من الماء تم وضعها في الاناء رقم 3 الحجم الظاهري للتوزع المحسوب بـ 500 مل هو زيادة تقدير للحجم الحقيقي للحجرة السائلة لهذه المنظومة. فقط الدواء الحر يتوزع بين البلاسما والسوائل النسيجية بدورها سوف تتوازن مع الماء داخل الخلوي للخلايا ضمن النسيج. يتأثر تركيز الدواء في الأنسجة بمعامل التجزئة (الالفة دسم /ماء) للدواء و كذلك بارتباط الدواء بالبروتين ضمن النسيج. الأدوية التي لها توزع ضعيف عبر الماء داخل الخلوي تتوزع بشكل جيد ضمن النسيج.

الأدوية مثل البنسلين، السيفالوسبورين، فالبرويك اسيد، الفورسيميد هي مركبات قطبية و تبقى غالباً في البلاسما والسوائل خارج الخلوية. اي مستوى للدواء في الأنسجة غير مألوف غالباً ما يتأثر بالبروتينات الرابطة او بوجود نواقل خاصة أو نظام المضخة. حجم التوزع الكبير جداً (> من حجم الجسم المساوي لـ 70 ل) غالباً ما يعود إلى تخزين نسيجي خاص يحرك الدواء من السوائل البلاسمية. الديجوكسين يرتبط بالأغشية القلبية وهذا الارتباط هو المسؤول عن حجم التوزع الكبير.

1. **تأثير الارتباط بالبروتين على حجم التوزع الظاهري:**

مدى ارتباط الدواء بالبروتينات في البلاسما أو الأنسجة سيؤثر على VD. الأدوية عالية الارتباط ببروتينات البلاسما سيكون لها جزء بسيط من الدواء الحر (fu : unbound fraction) في البلاسما وهذا الجزء صعب أن يتوزع أو يصل إلى الأنسجة (الشكل 3). الأدوية التي لها ارتباط ضعيف ببروتينات البلاسما لها fu أكبر وبذلك تتوزع بسهولة ولها حجم توزع أكبر.

انزياح الدواء من مواقع ارتباطه ببروتينات البلاسما يمكن أن يؤثر على الحركية الدوائية للدواء بعدة طرق:

1. يزيد بشكل مباشر من تركيز الجزء الحر كنتيجة لنقص الارتباط بالبلاسما
2. زيادة تركيز الجزء الحر الذي يصل إلى المستقبلات مباشرة ويسبب تأثير دوائي هام او سمي
3. زيادة الجزء الحر للدواء بسبب زيادة مؤقتة لـ VD وينقص بشكل جزئي الزيادة الحاصلة في تركيز الجزء الحر من الدواء
4. زيادة تركيز الدواء الحر يؤدي إلى زيادة توزع الدواء في أنسجة الاطراح بشكل خاص الكبد و الكلية. ما يؤدي إلى زيادة مؤقتة باطراح الدواء

تركيز الدواء النهائي الذي يصل إلى الهدف يعتمد على واحد أو أكثر من هذه العوامل التي تسيطر على الوضع السريري، تأثير ارتباط الدواء بالبروتينات يجب أن يتم تقديره بحذر قبل قياس التبدلات التي تحصل.



**الشكل (3) الجزء الحر والمرتبط من الدواء و التوزع**

1. **علاقة** **ارتباط الدواء ببروتينات البلاسما بالتوزع والازالة:**

الشكل (4) يبين العلاقة بين الارتباط العكوس ببروتينات البلاسما والازالة. نقص الارتباط البروتيني يؤدي إلى زيادة الدواء الحر سوف يسمح بمرور أكثر من الدواء عبر الغشاء الخلوي ويتوزع عبر النسيج. سيتوافر جزء أكبر من الدواء ليتداخل مع مستقبله و ينتج تأثيراً دوائياً اقوى. بالتالي سيزداد توافر الدواء في الأنسجة المسؤولة عن الازالة مثل الكبد والكلية.



**الشكل (4) العلاقة بين الارتباط العكوس ببروتينات البلاسما والازالة**

العمر النصفي للازالة لبعض الأدوية مثل السيفالوسبورين الذي يتم إطراحه بشكل اساسي عبر الكلية يزداد عندما تزداد نسبة الدواء المرتبط بالبلاسما. الأدوية المرتبطة بالبروتين تتصرف كجزيئات كبيرة بالتالي لا يمكنها أن تعبر الغشاء الشعيري في الكبيبيات. لا تتأثر الأدوية المطروحة عبر الصفراء بمدى ارتباط الدواء بالبروتينات البلاسمية. لكن ينقص الاستقلاب الكبدي للأدوية التي تستقلب بشكل أساسي في الكبد اذ أن الارتباط ببروتينات البلاسما يمنع الدواء من الدخول إلى الخلايا الكبدية.

1. **ارتباط الدواء بالبروتينات Protein binding of drug**

عدة أدوية تتداخل مع بروتينات البلاسما او الأنسجة والجزئيات كبيرة الحجم مثل الميلانين وDNA لتشكل معقدات دواء –جزيئات كبيرة. هذا الارتباط يمكن أن يكون عكوس او غير عكوس. الارتباط غير العكوس يعتبر مسؤولاً عن سمية بعض الأدوية على المدى الطويل كما هو الحال في المواد الكيميائية ذات التأثير المسرطن او على المدى القصير في حال الأدوية التي تشكل وسائط ذات تأثير كيميائي فعال. مثلاً السمية الكبدية المرافقة للاسيتامينوفين عبر المركبات الوسيطة الناتجة عن استقلابه والتي ترتبط ببروتينات الكبد مسببة الاذية الكبدية. معظم الأدوية ترتبط إلى البروتينات بشكل عكوس وهذا يعني ان الارتباط يتم عبر روابط كيميائية ضعيفة مثل الروابط الهيدروجينية أو فاندرفالس. قد تربط الأدوية عدة جزيئات كبيرة الحجم في الدم مثل الالبومين، الفا-1 غليكوبروتين أسيد 1 glycoprotein acid))، ليبوبروتين والغلوبولينات المناعية (IgG) وكريات الدم الحمراء.

الالبومين مسؤول بشكل اساسي عن نقل الأدوية ذات الطبيعة الحامضية مثل الساليسيلات والفنيل بوتازون والبنسيلين. 1 glycoprotein acid يربط بشكل اساسي الأدوية ذات الطبيعة القلوية مثل البروبرانولول، الايميبرامين، الليدوكائين). الغلوبين  هي المسؤولة عن نقل بعض المواد داخلية المنشأ مثل الكورتيكوسيتروئيدات. هذه الغلوبينات لها مقدرة صغيرة ولكن الفتها عالية لربط المواد داخلية المنشأ. الليبوبروتين (البروتينات الشحمية) مسؤولة عن نقل الشحوم البلاسمية وربط بعض الأدوية في حال كانت مواقع الارتباط بالالبومين مشغولة.

الكريات الحمر قد تربط المواد داخلية أو خارجية المنشأ. الفينتوئين، الفينوباربيتال تفضل الارتباط بالكريات الحمر على الارتباط بماء البلاسما.

الارتباط العكوس بالبروتينات هو الأهم في الحركيات الدوائية. معقدات دواء –بروتين هي جزيئات كبيرة الحجم لا يمكنها المرور عبر الأغشية الخلوية وبذلك فهي تحدد التوزع. بشكل عام الشكل المرتبط بالبروتين هو شكل غير فعال دوائياً. بالمقابل الدواء الحر يعبر الأغشية وهو الفعال دوائياً

يتأثر ارتباط الدواء بالبروتينات بعدد من العوامل وتتضمن ما يلي:

1. الدواء: الخصائص الفيزيائية الكيمائية والتركيز الكلي في الجسم
2. البروتين: كمية البروتين المتوافرة لارتباط الدواء ونوعية أو الخصائص الفيزيائية –الكيميائية للبروتينات المصنعة
3. الألفة بين الدواء والبروتين (تتضمن مدى ثوابت الارتباط)
4. التداخلات الدوائية: التنافس بين الأدوية على مواقع الارتباط بالبروتين

تغيرات البروتين المحدثة بمادة ما تؤثر على الالفة بين الدواء والبروتين (مثل الاسبرين الذي يؤستل بقايا الليزين للالبومين)

1. الحالات المرضية لدى الشخص: مثلاً قد ينخفض ارتباط الدواء بالبروتينات لدى المرضى الذين يعانون من مشاكل كبدية أو كلوية.

غالباً ما يتم تقديم التراكيز البلاسمية كتراكيز كلية حيث يتم قياس الجزء الحر و المرتبط معاً . كل الجرعات العلاجية تقدم قيم التراكيز الكلية

1. **حركية الارتباط بالبروتين kinetics of protein binding**

حركية الارتباط العكوس للدواء ببروتين له موقع ارتباط واحد يمكن أن يتم وصفه بقانون حركية الكتلة (law of mass action) كالتالي:

**Protein + drug ⮀ drug-protein complex**

**(P) + (D) ⮀ (PD) (5)**

من العلاقة 5 وقانون فعل الكتلة ثابت الارتباط يمكن التعبير عنه كمعدل للتركيز الجزيئي للمنتجات والتركيز لعوامل التفاعل، هذه العلاقة تفترض أن هناك موقع ارتباط واحد لكل جزيء

$K\_{a}=\frac{(PD)}{\left(P\right)(D)}$ **(6)**

مدى تشكل المعقد دواء-بروتين يعتمد على ثابت الارتباط Ka. ثابت الارتباط يعطي معلومات عن درجة ارتباط الدواء بالبروتين. الأدوية شديدة الارتباط بالبروتين لها Ka مرتفع وغالبيتها تتواجد بالشكل المرتبط. مع هذه الأدوية نحتاج لجرعة عالية حتى نحصل على التراكيز العلاجية للدواء الحر.

1. **الدلالات أو الاهمية السريرية للارتباط بالبروتين:**

معظم الأدوية ترتبط بشكل عكوس ببروتينات البلاسما. عند اعتبار الاهمية السريرية للجزء المرتبط من الدواء فإنه من المهم أن نعرف إذا كانت الدراسة قد انجزت باستخدام تراكيز الدواء العلاجية. كما ذكر سابقاً فإن جزء الدواء المرتبط قد يبدل التراكيز البلاسمية للدواء وكذلك الجرعة المعطاة. بالإضافة لذلك تركيز البروتينات البلاسمية لدى المريض يجب أن يتم اعتبارها إذا كانت التراكيز منخفضة فإنه لأي جرعة من الدواء تركيز الجزء الحر (الفعال) سيكون اعلى مما هو متوقع. تتبدل تراكيز الالبومين في عدة امراض (أمراض الكبد والقصور الكلوي)، العمر، الرضوض وظروف الشدة كلها تؤثر على تركيز البروتين.

عندما تتم ازاحة دواء يرتبط بشكل كبير مع البروتينات من مواقع ارتباطه بواسطة دواء أخر وتحصل زيادة حادة في تركيز الدواء الحر في البلاسما سيؤدي ذلك إلى سمية دوائية. مثلاً زيادة تركيز الوارفارين الحر تكون مسؤولة عن زيادة النزف عند مشاركته مع الفنينل بوتازون الذي ينافسه على مواقع ارتباطه مع البروتينات.

يملك الالبومين موقعي ارتباط يتشاركان الارتباط بعدة أدوية. موقع الارتباط الأول I تتم مشاركته من قبل: الفنينل بوتازون، السلفوناميد، الفينتوئين والفالبرويك اسيد. موقع الارتباط الثاني II تتم مشاركته من قبل البنسلينات نصف الصنعية، البروبنسيد، الحموض الدسمة متوسطة السلسلة والبنزوديازبينات. بعض الأدوية ترتبط إلى الموقعين. يحصل الانزياح عندما يتم اخذ دواء يتنافس على نفس مواقع الارتباط التي يرتبط بها الدواء الأول. رغم أنه يفترض بشكل عام أن مواقع الارتباط هي محمية وثابتة لكن هناك طبيعة تفارغية للبروتينات الرابطة. هذا يعني ان ارتباط الدواء يعدل من بنية أو تكوين البروتين بهذه الطريقة التي يؤثر فيها ارتباط الدواء على طبيعة الارتباط للجزيئات اللاحقة من الدواء. ارتباط الاكسجين إلى الهيموغلوبين تم دراسته بشكل جيد وهو مثال جيد فيه الارتباط الاولي لجزيئة الاكسجين إلى جزيئة الحديد في جزيئة الهيم تؤثر على ارتباط جزيئات الاكسجين الأخرى.

جانب أخر من ارتباط البروتين هو أقل وضوحاً وهو تأثير الارتباط على شدة تأثير والفعالية الدوائية للأدوية المعطاة بالطريق الوريدي. الاعطاء السريع للحقن الوريدي قد يزيد من تراكيز الدواء الحر لبعض الأدوية ذات الارتباط العالي بالبروتين وبالتالي تزيد من شدة تأثيرها. مثلاً حصلت زيادة سريعة ومفاجئة للتأثيرات الخافضة للضغط عندما تم إعطاء diazoxide بحقن وريدي سريع في 10 ثواني مقابل حقن ابطأ خلال 100 ثانية. ديازوكسيد كان لديه جزء حر يقدر بـ 9,1 ، 20,6 % عندما كانت تراكيز البلاسما على التوالي 20 -100 مكغ/مل. الشكل 5 يظهر الزيادة الطارئة لتركيز الديازوكسيد الحر والذي ينتج عن الحقن الوريدي السريع محدثاً توسع شريان اعظمي وتأثيرات خافضة للضغط بسبب الاشباع الأول الذي حصل في مواقع ارتباط البروتين. بالمقابل، عندما تم حقن ديازوكسيد بشكل أبطأ عبر 100 ثانية فإن الجزء الحر من ديازوكسيد كان صغيراً بسبب الارتباط وتوزع الدواء. الحقن البطيء للدياوزوكسيد يسبب خفض اقل في ضغط الدم حتى لو بنفس الجرعة.



**الشكل (5) تأثير سرعة الحقن على تركيز الجزء الحر للديازوكسيد**

1. **اطراح الدواء المرتبط بالبروتين: الاطراح المحدود مقابل الاطراح غير المحدود**

عندما يكون ارتباط الدواء مع البروتين قوياً، يفترض أن الدواء غير المرتبط هو الذي يتم استقلابه، الدواء الذي ينتمي لهذه المجموعة يصنف بأن له اطراح محدود. في المقابل، هناك أدوية يتم اطراحها حتى ولو كانت مرتبطة بالبروتين وتسمى هذه المجموعة الأدوية ذات الاطراح غير المحدود. بشكل عملي التأثيرات الجزيئية للارتباط بالبروتين على الاطراح لا يمكن كشفها دائماً.

1. **الملخص:**

العملية التي يعبر بها الدواء الأغشية الشعرية هي عملية توزع منفعل وضغط هيدروستاتيكي. الانتشار المنفعل محكوم بقانون فيك. الضغط الهيدروستاتيكي يمثل تدرج الضغط بين النهايات الشريانية للشعريات الداخلة إلى الأنسجة والشعريات الوريدية الخارجة من الأنسجة. لا تمتلك كل الأنسجة نفس النفوذية للدواء. بالاضافة إلى أن نفوذية الأنسجة قد تتبدل في بعض الحالات المرضية مثل الالتهاب.

قد يعتمد توزع الدواء على الجريان الدموي، الانتشار، النفوذية بحسب طبيعة الدواء. يتم ضبط توزع الدواء إلى داخل الخلايا عبر نواقل الضخ الداخلي والخارجي. العوامل التي تحد ثابت توزع Kd الدواء إلى داخل عضو ما ترتبط بالجريان الدموي إلى هذا العضو، حجم العضو وتجزئة الدواء في أنسجة العضو وبذلك فالعمر النصفي للتوزع يتناسب عكساً مع Kd .

حجم التوزع الكبير يؤدي إلى تراكيز بلاسمية منخفضة وهذا يجعل من الصعب ازالة الدواء بواسطة الكلية أو الكبد. قد يعود التركيز المنخفض في البلاسما إلى 1- التوزع الكبير في الأنسجة بسبب الانحلالية العالية في الدسم والتي تحفز هذا التوزع. 2- التوزع الكبير ضمن الأنسجة بسبب الارتباط العالي في البروتينات النسيجية أو نقص في ارتباط الدواء بالبروتينات.

الارتباط ببروتينات البلاسما يفيد بالاحتفاظ بالدواء داخل الأوعية في حين أن ارتباط الدواء في الأنسجة يسحب الدواء من الحجرة الوعائية. البروتينات الاساسية لربط الدواء في البلاسما هي الالبومين و α1-acid glycoprotein.

الأدوية المرتبطة بالبروتينات تكون بطيئة التوزع ولا تطرح بسهولة. بالنسبة للأدوية عالية الاطرح، جزء الدواء المرتبط يمكن أن يتفكك إلى شكل غير مرتبط في الكبد أو في الكلية حتى يتم إطراحه. هذه الأدوية تمتلك معدل استخلاص أكبر بكثير من الجزء الحر الموجود في البلاسما.

الحالات المرضية قد تؤثر على ارتباط الدواء بالبروتين. ارتباط الدواء بالبروتين قد يتناقص لدى المرضى الذين يعانون من بيلة بروتينية أو من الامراض الكبدية. خلال الانتانات، حالات الشدة، الصدمات والحروق الشديدة قد تتبدل مستويات البروتينات وبالتالي قد تتبدل عملية ازالة الدواء.

الأدوية المنحلة في الدسم (الكارهة للماء) هي أدوية قد تتراكم في الأنسجة الشحمية أو الأنسجة الأخرى التي لها الفة عالية للدواء.

عندما يكون ارتباط الدواء بالبروتين ارتباطاً عالياً فقط الجزء الحر هو الذي يتم استقلابه واطراحه وهي الأدوية محدودة الاطراح. لكن بعض الأدوية قد يتم اطرحها حتى لو كانت مرتبطة (الأدوية غير محدودة الاطراح)