المحاضرة الأولى: مبادئ الحركية الدوائية

Pharmacokinetic Principles

مقدمة عامة:

- يعرف علم الأدوية الطبي بأنه علم المواد المستخدمة في الوقاية والتشخيص ومعالجة الأمراض.
- أما علم السموم فهو فرع علم الأدوية المختص بدراسة التأثيرات غير المرغوبة لهذه الأدوية على الأنظمة الحية ابتداءً من الخلايا المفردة إلى الكائن البشري وحتى الأنظمة البيئية.

علم الأدوية يتضمن التفاعل بين الدواء والجسم من خلال شقين أساسين, وهما:

- الحرائك الدوائية pharmacokinetic processe
- الديناميكية الدوائية pharmacodynamic processes

طرق إيتاء الدواء:

1. الإعطاء عبر القناة الهضمية ويتضمن:

- الإعطاء الفموي: oral administration

أسهل الطرق وأكثرها شيوعا ومن ميزاته أنه لا يحتاج إلى شخص مختص حتى يتم اعطاء الدواء ولكن هناك بعض السلبيات التي تتضمن:

- ✓ امتصاص بطيء أو غير كامل للدواء
- ✓ اختلاف الامتصاص بحسب طبيعة الدواء

- ✓ تخرب بعض الأدوية بالوسط المعدي)الحموضة والأنزيمات(
- ✓ الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول first pass effect التي تقلل من توافر الدواء قبل وصوله إلى الدوران الجهازي .
- ✓ عدم امكانية اعطاء الدواء لمريض في حالة غيبوبة

- الإعطاء عبر المستقيم: rectal

يقي هذا الطريق من احتمال تخرب الدواء بتأثير الأنزيمات والحموضة المعدية وبشكل جزئي من التأثيرات الكبدية)يتجنب 50 % من الدوران البابي (وله أهمية خاصة عندما يكون هناك حالة اقياء أو عندما يكون المريض غائبا عن الوعي أو في حالة وجود ممانعة لأخذ الدواء كما هي الحال عند الأطفال.

من سيئاته أن الامتصاص غير منتظم وغير كامل وأن العديد من الأدوية يمكن أن تسبب تخريش مخاطية المستقيم.

- تحت اللسان sublingual

إن وضع المستحضر الدوائي تحت اللسان يسمح بامتصاص الأدوية مباشرة إلى الدوران العام مما يعطي تأثيرا سريعا ويجنبه أثر التعرض لإفرازات المعدة والأمعاء ولتأثيرات المرور الكبدي الأول.

2. الحقن أو الطريق الخلالي Parenteral administration

يستخدم للأدوية التي تكون قليلة الامتصاص من القناة الهضمية وللأدوية التي تتخرب في الجهاز الهضمي ولفاقدي الوعي وعند الحاجة للإسعاف السريع وله عدة أشكال:

- الحقن الوريدي intravenous injection (IV)

وهنا يدخل الدواء مباشرة إلى الدوران ولا يخضع لتأثيرات العبور الأول أو لتأثيرات الحموضة المعدية (توافرحيوي 100 %) وهو يسمح بظهور تاثير علاجي فوري ويسمح باعطاء بايصال مستمر للأدوية والسوائل المغذية IV infusion .

من سلبياته أنه قد يسبب إدخال الجراثيم نتيجة التلوث، كما يمكن أن يسبب التسريب الوريدي المطول أو تسريب دواء مهيج بجرعة عالية تشكل خثرات وريدية موضعية وقد يحدث أيضا مع بعض الأدوية انحلال دم. يحتاج إلى شخص مختص لايصال الدواء ويعتبر من أخطر الطرق في حال لم يتم انجازه بشكل جيد. يمكن اعطاء المحاليل المائية فقط.

- الحقن العضلي(IM) intramuscular injection

كذلك نتجنب العبور الأول وحموضة المعدة. يعتبر أقل خطورة ويتطلب خبرات أقل من الحقن الوريدي ويحقق امتصاص سريع للمحاليل المائية في حين يكون الامتصاص بطيئا في حالة المحاليل الزيتية أو مطولة التأثير. من سيئاته أنه يسبب ألم في موقع الحقنة.

- الحقن تحت الجلد(SC) subcutaneous

يتميز الحقن تحت الجلد عن الحقن الوريدي بتقليل مخاطر تحلل الدم أو تخثره، ولكنه يتيح تأثير علاجي أبطأ وأطول. كما قي الحقن العضلي، يحقق امتصاص سريع للمحاليل المائية في حين يكون الامتصاص بطيئا في حالة المحاليل الزيتية أو مطولة التأثير يمتاز بسهولة الاعطاء الذاتي ولكن لا يستعمل للأدوية المهيجة ومن مساوئ الحقن تحت الجلد أنه في حال انخفاض تدفق الدم المحيطي يقل امتصاص الأدوية عبر هذا الطريق، وتكرار الحقن بنفس المكان يسبب حدوث تبدلات في النسيج الشحمي وامتصاص غير منتظم

- الحقن داخل القراب Intrathecal : تستخدم لإدخال الدواء مباشرة إلى السائل الدماغي الشوكي.
- الحقن داخل المفصل Intra-articular : يمكن حقن بعض الأدوية في جوف المفصل لتأمين تركيز عال في حالات مرضية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي Rheumatoid arthritis
- أشكال أخرى للحقن (داخل تجاويف القلب، في الأدمة، داخل العظم).

3. الاستنشاق inhalation:

يؤمن امتصاصا سريعا (مساحة امتصاص واسعة وجريان دموي غزير) وبالتالي تأثير علاجي سريع ويستخدم لاعطاء عدد من المخدرات الجهازية والأدوية الموسعة القصبية .من سلبياته :صعوبة أخذ الدواء من قبل بعض المرضى.

4. التطبيق الموضعي Topical

على الجلد أو الأغشية المخاطية (العين، الأنف، الأذن، المهبل): يؤمن امتصاص أبطأ من الطرق السابقة ويستخدم للحصول على تأثير موضعي.

5. عبر الجلد transdermal

تعطى للحصول على تأثير جهازي مثل اللصاقات Patches ومطول ويعتمد حيث يكون الامتصاص بطيء جدا على انحلالية الدواء بالدسم ولكن الدواء يتجنب المرور الكبدي. أمثلة: مضادات الذبحة القلبية، مضادات الاقياء، مانعات الحمل.

أما عن مبادئ الحرائك الدوائية:

- الامتصاص absorption
- التوزع distribution
- الاستقلاب metabolism
- الاطراح excretion

أولا: الامتصاص absorption:

آليات العبور (الامتصاص) عبر الأغشية الحية:

1. الانتشار المنفعل (البسيط)

كلمة انتشار تعني من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأخفض

بالتالي لا تحتاج للطاقة ولا وجود لنواقل وتمثل عملية غير تنافسية وغير قابلة للاشباع.

تعبر المواد المنحلة بالماء القنوات المائية أو المسام

أما المواد المنحلة بالدسم تعبر مباشرة عبر الغشاء نظرا لقدرتها على الانحلال في الطبقات الدسمة الثنائية لهذه الأغشية.

2. الانتشار المسهل

كلمة انتشار كما سبق ذكرها تعني الانتقال من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأخفض أما كلمة مسهل فتعني أنه يتم بواسطة حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء. يتم بهذة الطريقة امتصاص الجزيئات الضخمة. طالما هو انتشار فبالتأكيد لا تحتاج لطاقة. لكن طالما تستعمل حوامل بروتينية هذا يعني أنها قابلة للاشباع (بسبب وجود عدد محدود من النواقل). يمكن أن يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل.

3. النقل الفعال

يتم عبور المواد بواسطة حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء. كلمة نقل تعني أن المواد تنتقل بعكس تدرج التركيز أي من التركيز المنخفض الى التركيز المرتفع بالتالي تتطلب طاقة, حلمهة ATP. طالما نستخدم حوامل بروتينية هذا يعني أنها عملية قابلة للاشباع وقد يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل.

4. الالتقام الخلوي أو الاحتساء

يتم بواسطته نقل المواد التي تتميز بحجمها الضخم.

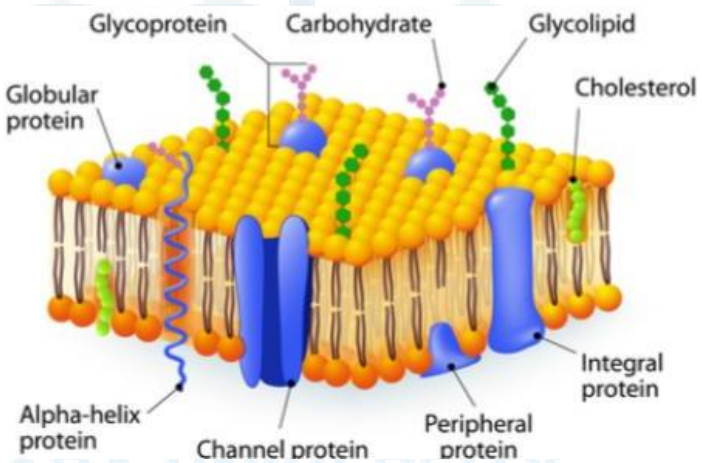
التقام ← تتم إحاطة جزيء الدواء بجزء من الغشاء الخلوي يتشكل حويصل ينقل الدواء إلى داخل الخلية.

مثال: يتم امتصاص فيتامين B12 عبر جدار المعي بهذه العملية.

كطبيعة كيميائية لماذا تكون أغلب الأدوية عبارة عن أسس وأحماض ضعيفة؟

لتمتص المادة يجب أن تنحل في سوائل المتعضية المائية وتعبر الغشاء الخلوي الدسم!

مثال: لتمتص المادة من المعدة الى الدوران, كما نعلم أن الوسط داخل المعدة هو وسط مائي, والمعدة كعضو تتكون من أنسجة والتي بدورها تتكون من خلايا, نعلم جيدا أن الغشاء الخارجي للخلية الحية هو عبارة عن طبقة مزدوجة من الفوسفولبيدات الجزء المحب للماء منها تتجه الى الخارج واما الجزء الكاره للماء فيتجه الى الداخل كما في الشكل:



بالتالي لتمتص مادة ما فيجب أن تنحل في عصارة المعدة المائية وتكون قادرة على عبور الغشاء السيتوبلازمي , أي تكون لهذة المادة خصائص محبة للماء والدسم في آن واحد.

عامل التوزع بين الطورين المائي والدسم يساوي معدل الانحلال في الدسم على معدل الانحلال في الماء. معدل امتصاص المواد الدوائية العضوية مرتبط بعامل التوزع بين الطورين المائي والدسم (يزداد الامتصاص بزيادة معادل التوزع) (البسط أعلى أي الانحلال في الدسم أعلى – اعامل التوزع أكبر - فالامتصاصية أعلى).

تمتص الأدوية شديدة المحبة للماء بصعوبة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالشحوم وكذلك فإن الأدوية شديدة الكره للماء تكون غير قابلة للانحلال في سوائل الجسم المائية. لذلك حتى يتم امتصاص الدواء يجب أن يكون كاره للماء بدرجة جيدة مع وجود قابلية للانحلال في السوائل المائية بدرجة ما، لذلك فإن معظم الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة (تمتلك عامل توزع).

بالنسبة للمواد شديدة الانحلال في الدسم مثل فيتامين A غير منحلة في الماء, تمتص من الأمعاء الدقيقة, بمساعدة أملاح الحموض الصفراوية حيث تعبر معها الى الدوران اللمفي.

التوافر الحيوي Bioavailability:

كمية المادة الفعّالة التي تصل إلى موقع التأثير والسرعة التي يصل بها

لأن قياس تركيز الدواء في موقع التأثير صعب التحقيق ↔ يعبر عن التوافر الحيوي بأنه كمية الدواء الذي تصل دون تعديل إلى الدوران الجهازي.

التوافر الحيوي = الجرعة الموجودة بالدم / الجرعة البدئية المعطاة للمريض.

بالحقن الوريدي يكون التوافر الحيوي 100 %

ينقص التوافر الحيوي عن 100 % بسبب الامتصاص غير كامل (تخرب بسبب حموضة المعدة, سوء امتصاص) أو مرور كبدي أول.

يفيد التوافر الحيوي لدواء معين في تحديد جرعة الدواء الذي سيعطى عن طريق الفم والشكل الصيدلاني المختار, مثلا شكل مغلف معويا لتجنب التخرب بحموضة المعدة وتحقيق توافر حيوي أفضل.

ثانيا: التوزع:

- ✓ عملية عكوسة
- ✓ الانتقال من مجرى الدم (البلازما) إلى السائل خارج الخلوي ومن ثم الى خلايا النسيج (السائل داخل الخلوي)

1 . العوامل المؤثرة على توزع الدواء:

- تدفق الدم أو الجريان الدموي إلى النسيج الهدف:

الأعضاء ذات التروية الدموية العالية كالدماغ والقلب والكلية والأحشاء, (أما الأخفض النسج الشحمية والعظام)

- نفوذية الأوعية الشعرية:

الأوعية الدماغية بنية مستمرة وتتصل خلاياها القاعدية بنقاط اتصال محكمة ← لا تسمح للعديد من الأدوية بالمرور عبرها (الحاجز الدماغي الدموي)

في الكبد والطحال ← تتصل خلاياها القاعدية بنقاط اتصال حاوية على فراغات ← تسمح حتى للجزيئات الكبيرة بالعبور عبرها نسبيا

- طبيعة الدواء وقدرته على العبور إلى الخلايا:

تنتشر الأدوية عالية الانحلال بالدسم مباشرة عبر الأغشية الخلوية, المواد المحبة للماء لا تستطيع عبور الغشاء السيتوبلاسمي وإنما عليها العبور من بين الفراغات الموجودة في الأوعية الدموية. كلما كبر حجم الدواء وزاد حبه للماء قل توزع وخروجه من الدوران ..

2. الارتباط بالبروتينات البلازمية

في الدم, جزء من الدواء يرتبط بالبروتينات وجزء آخر يبقى حر.

التركيز الكلي للدواء = الجزء الحر + الجزء المرتبط بالبروتين

الجزء الذي يعبر الى الأنسجة هو الجزء الحر فقط.

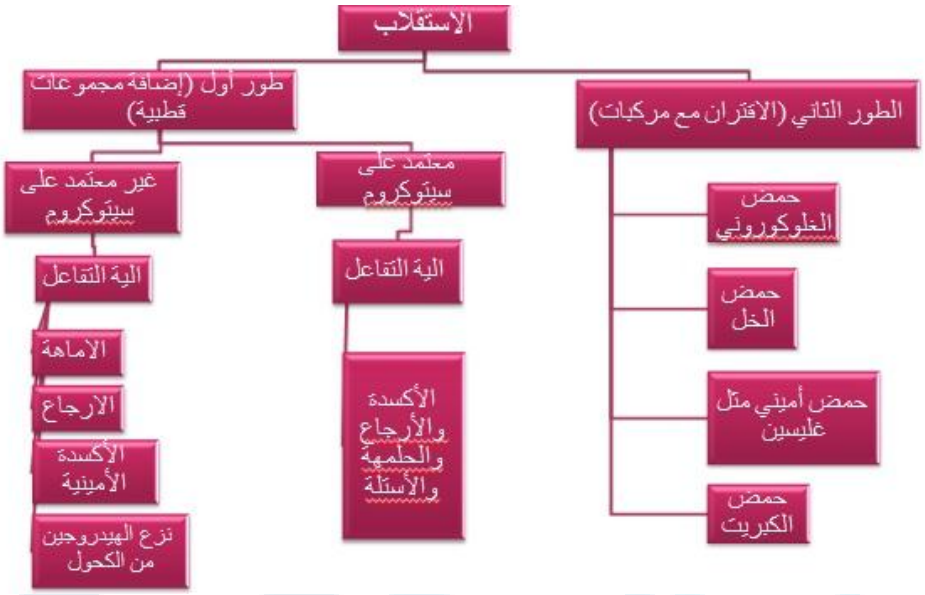
عند عبور هذا الجزء الى النسيج يرتبط هناك ببروتينات النسيج بشكل عكوسي أيضا.

أهم البروتينات الرابطة للأدوية:

- الألبومين: الأدوية ذات الطبيعة الحامضية
- α1-acid glycoprotein الأدوية ذات الطبيعة القلوية
- lipoproteins بعض الأدوية

ثالثا: الاستقلاب Metabolism

- شرط الإطراح خارج الجسم أن تكون المادة محبة للماء وهذا هو دور الاستقلاب.
- بحال بقيت المادة محبة للدسم ستعاود الكلية امتصاصها من الكلية الى الدوران كما سنرى في فقرة الاطراح.
- في البداية تستقلب الأدوية الى مركبات أكثر قطبية (طور أول) ومن ثم **تقترن** نواتج الاستقلاب مع مركبات أخرى لتصبح أكثر انحالا في الماء وأقل انحالا في الدسم (طور ثاني).



1. قد يؤدي استقلاب الدواء إلى انهاء فعله

2. أو أن الدواء يكون بشكل غير فعال عند تناوله ويتحول بعد الاستقلاب إلى شكله الفعال مثال: الكلوبيدوغريل

3. قد يكون الدواء فعال ويستقلب إلى مستقلبات فعالة أيضا, مثال: دواء venlafaxine الذي يستقلب الى desvenlafaxine.

4. هناك بعض الأدوية التي لا تستقلب في الجسم أبدا مثل الليثيوم ويدوم تأثيرها إلى أن يتم اطراحها كما هو.

الطور الأول للاستقلاب:

عملية ادخال مجموعة وظيفية قطبية مثل NH2 أو OH-

الأدوية التي تمتلك زمر قطبية لا تدخل هذا الطور بل تنتقل فورا للطور الثاني

تشمل تفاعلات الأكسدة والأرجاع والحلمهة والأستلة.

يصبح الدواء بعد المرور بهذا الطور قابل للاطراح (بحالات أخرى قد يصبح مستقلب فعال دوائيا مثل الكلوبيدوغريل الذي يستقلب الى طليعة فعالة).

1. المجموعة التي تعتمد على السيتوكروم P450

وجدت إنزيمات السيتوكروم بي 450 في الخلايا في جميع أنحاء الجسم ولكنها توجد بشكل أساسي في خلايا الكبد.

وجدت الدراسات أن من أهم أدوار أنزيمات cyp دورها في عمليات أيض الأدوية حيث تتحكم في سرعة تحطيم الأدوية ومدة وجودها في الجسم،

- يمكن أن تؤدي حالة النشاط المفرط لهذه الأنزيمات إلى جعل الدواء غير فعال
- أما في حالة عدم نشاطها بما فيه الكفاية فسيبقى الدواء في الجسم لفترة طويلة وقد يؤدي إلى التسمم.
- ويمكن أيضاً أن يتسبب النظام الغذائي بالتأثير على نشاط أنزيمات cyp بالإضافة للتدخين الذي يؤدي إلى زيادة أيض الأدوية وخفض مستوياتها في الجسم.
- السيتوكروم يرمز لها كالاتي:
- № +CYP+№+A

يوجد العديد من أنواع أنزيمات CYP ولكن سته فقط يشاركون في 90% من عمليات أيض الأدوية، وتشمل أهما:

a) CYP1A2

b) CYP2C9

c) CYP2D6

d) CYP3A4

e) CYP3A5

مثال: CYP3A4 سيتوكروم مسؤول عن استقلاب العديد من الأدوية في الكبد مثل الأوميبرازول.

تبدي هذه الأنزيمات تباين في التعبير عنها جينيا بين الأفراد والمجموعات العرقية وهذا يسبب احداث تبدلات في فعالية الدواء أو في تأثيراته الجانبية باختلاف الأفراد والأعراق

مثال: التباين في التعبير عنCYP2C19 ،من الأمور الهامة عند تناول دواء كلوبيدوغريل, نقص هذا الأنزيم , نقص تحول الدواء الى شكله الفعال, حوادث قلبية وعائية ودماغية بسبب الخثرات.

كلوبيدوغريل هو مانع تجلط, مضاد تخثر.

<u>تداخلات الأدوية على مستوى الحرائك - الاستقلاب:</u>

حالة أولى: بعض الأدوية تمتلك تأثير **محفز** لهذه الانزيمات (مثال فينوباربيتال، ريفامبين، وكاربامازبين) تعزز فعالية واحد أو أكثر من هذه النظائر الانزيمية بالتالي,, زيادة استقلاب الأدوية التي تستقلب بواسطة هذة الأنزيمات, بالتالي نقص تراكيزها في الدم.

حالة ثانية: بعض الأدوية تمتلك تأثير **مثبط** لهذة الأنزيمات (الاريترومايسين، كيتوكونازول، ريتونافير)

وأيضا بعض المركبات الطبيعية قد **تثبط** استقلاب بعض الأدوية، مثال الكريفون وعصيره يثبط CYP3A4 بالتالي يزيد فعالية بعض الأدوية مثل نيفيديبين، كلاريثرومايسين وسيمفاستاتين.

2. المجموعة الطور الأول التي لا تعتمد على السيتوكروم:

الأكسدة الأمينية (أكسدة الكاتيكولامينات أو الهيستامين)، نزع الهيدروجين من الكحول (أكسدة الايتانول)، الارجاع (كلورامفينكول) والاماهة (بروكائين).

الطور الثاني:

ناتج الاستقلاب في الطور الأول قطبي بشكل كاف - يطرح مباشرة عبر الكلية

العديد من مستقلبات الطور الأول تكون محبة للدسم لدرجة تسمح بعود امتصاصها في الكلى ولذلك يتم استقلاب الدواء بالطور الثاني.

تهدف المرحلة الثانية من استقلاب الدواء إلى ربطه مع مجموعة خاصة لجعله مركبا أكثر تشردا وأكثر حبا للماء.

يرتبط مع:

- حمض الغلوكوروني glucuronic acid
- حمض الخل acetic acid
- حمض الكبريت sulfuric acid
- حمض أميني مثل غليسين glycine

العوامل المؤثرة على الاستقلاب:

الوراثة (يختلف حسب العرق), العمر(الأطفال ذوو استقلاب أبطأ), وجود أدوية أخرى (كما سبق ذكره يحفز أو يثبط الاستقلاب)

4 . الإطراح Excretion

مراحل الإطراح:

1. الترشيح الكبيبي (في محفظة بومان): الدواء الحر غير مرتبط ببروتينات الدم يعبر مباشرة الى محفظة بومان.

ضغط الدم يدفع الماء والأملاح والأحماض الأمينية والجلوكوز واليوريا الى محفظة بومان. خلايا الدم والبروتينات لا يمكنها العبور بسبب حجمها الكبير بالتالي تبقى في الدم.

2. الافراز النبيبي الفعال: إفراز الدواء إلى لمعة الأنبوب البولي عبر حوامل تحتاج للطاقة (نقل فعال)

3. عود الامتصاص النبيبي (كلما ابتعدنا عن المحفظة) كلما تحرك الدواء باتجاه النبيب البعيد تزداد تراكيزه في لمعة النفرون بالنسبة لتراكيزه في الدم وإذا كان الدواء يملك خواص انحلال في الدسم عالية فيعاد امتصاصه مرة أخرى إلى الدم بالانتشار المنفعل.

العوامل التي تؤثر على الاطراح:

- ✓ درجة pH البول: تطرح الأدوية المتشردة والقطبية بشكل أكبر حيث لا تتم اعادة امتصاصها في النبيبب البعيد. إعطاء بيكربونات ← يجعل البول قلوي ← يتشرد الدواء الحمضي ← فيقل إعادة امتصاصه من الانبوب البعيد ← فيزداد اطراحة. والعكس عند الpH الحمضي للبول.
- ✓ معدل جريان البول: يزداد اطراح هذه الأدوية بزيادة معدل الجريان (تناول كميات كبيرة من الماء لتحريض الادرار أو استخدام المدرات).
- ✓ الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء: المواد المحبة للدسم ← يعاد امتصاصها ← فيقل اطراحها.
- ✓ ارتباط الدواء ببروتينات البلازما: كما سبق ذكره, الشكل الحر غير المرتبط ببروتينات الدم هو الشكل الذي يتم عبوره الى محفظة بومان.
- ✓ الجريان الدموي إلى الكلية: علاقة طردية.
- ✓ العوامل الحيوية: حيث يكون معدل الاطراح الكلوي أقل ب 10 % عند النساء مقارنة بالرجال وكذلك أقل ب 30 40 % عند حديثي الولادة مقارنة بالبالغين وتقل فعالية الوظيفة الكلوية عند المسنين.
- ✓ التداخلات الدوائية: كما ذكر تداخل الادوية مع إنزيمات السيتوكروم يسبب زيادة او قلة اطراح واستقلاب بعض الادوية.

طرق الاطراح الأخرى:

- الاطراح الصفراوي: الأدوية ذات الوزن الجزيئي الكبير.
- الاطراح الرئوي: المواد الغازية والطيارة مثل المواد المخدرة تدخل الجسم وأيضا تخرج منه عبر الرئتين.
- الاطراح عبر اللعاب: تطرح بعض الأدوية المنحلة بالدسم وغير المتشردة عبر اللعاب مثال: الكافئين والتيوفللين والفنتوئين.
- الاطراح عبر الحليب: المنحلة بالدسم وغير المتشردة عبر الحليب ويمكن تصنيف ذلك ضمن الآثار غير المرغوبة للدواء.

n-gi.com