

## المحاضرة الأولى: مبادئ الحركة 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 أساسيين، 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 شيوعاً ومن ميزاته أنه لا يحتاج إلى شخص مختص حتى يتم إعطاء 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 الجهازى .

✓ 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 الكبديّة (يتجنب 50 % من الدوران الباي (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 الدوائى تحت اللسان يسمح بامتصاص الأدوية مباشرة إلى الدوران العام مما يعطى تأثيرا سريعا ويجنبه أثر التعرض لإفرازات المعدة والأمعاء ولتأثيرات المرور الكبدي الأول.

2. الحقن أو الطريق الخلالى Parenteral administration

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

• الحقن الوريدي (IV) intravenous injection

وهنا يدخل الدواء مباشرة إلى الدوران ولا يخضع لتأثيرات العبور الأول أو لتأثيرات الحموضة المعدية (توافر حيوي 100 %) وهو يسمح بظهور تأثير 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 لا يصلح 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 في 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 مساوي 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 جهازى مثل اللصاقات Patches ومطول ويعتمد حيث يكون الامتصاص بطيء  
جدا على انحلالية الدواء بالدم 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

أولاً: الامتصاص absorption:

بداية لنحدث عن انتقال المادة بين وسطين عبر غشاء نصف نفوذ:

آليات العبور (الامتصاص) عبر الأغشية الحية:

### 1. الانتشار المنفعل (البسيط)

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

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

تعبّر المواد المنحلة بالماء القنوات المائية أو المسام

أما المواد المنحلة بالدمع تعبّر مباشرة عبر الغشاء نظراً 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 الأقل

أما كلمة مسهل فتعني أنه يتم بواسطة حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء. يتم بهذه الطريقة امتصاص

الجزيئات الضخمة. طالما هو انتشار فبالأكيد 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 إلى 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

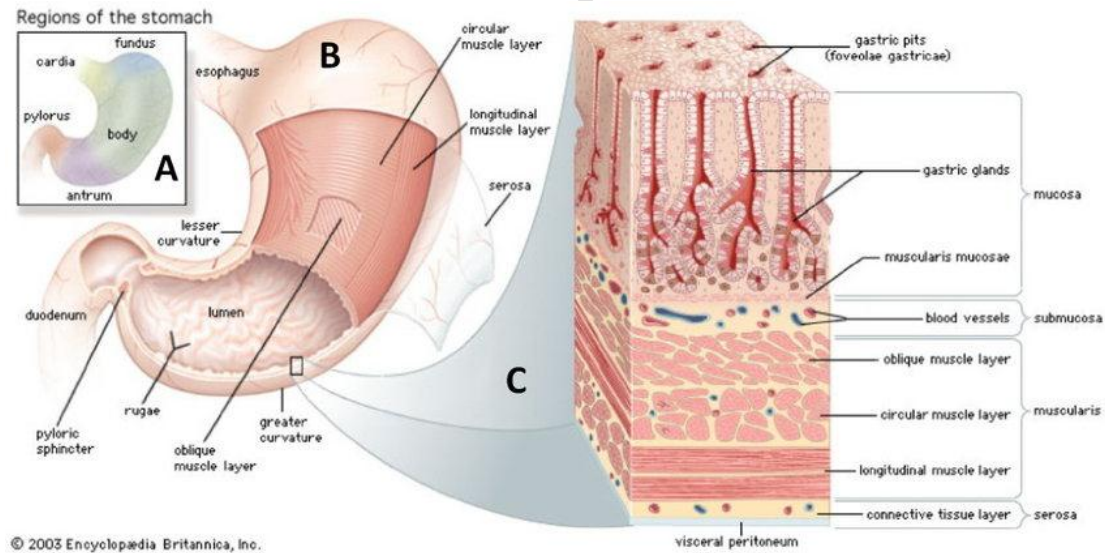
يتم بواسطته نقل المواد التي تتميز بحجمها الضخم.

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

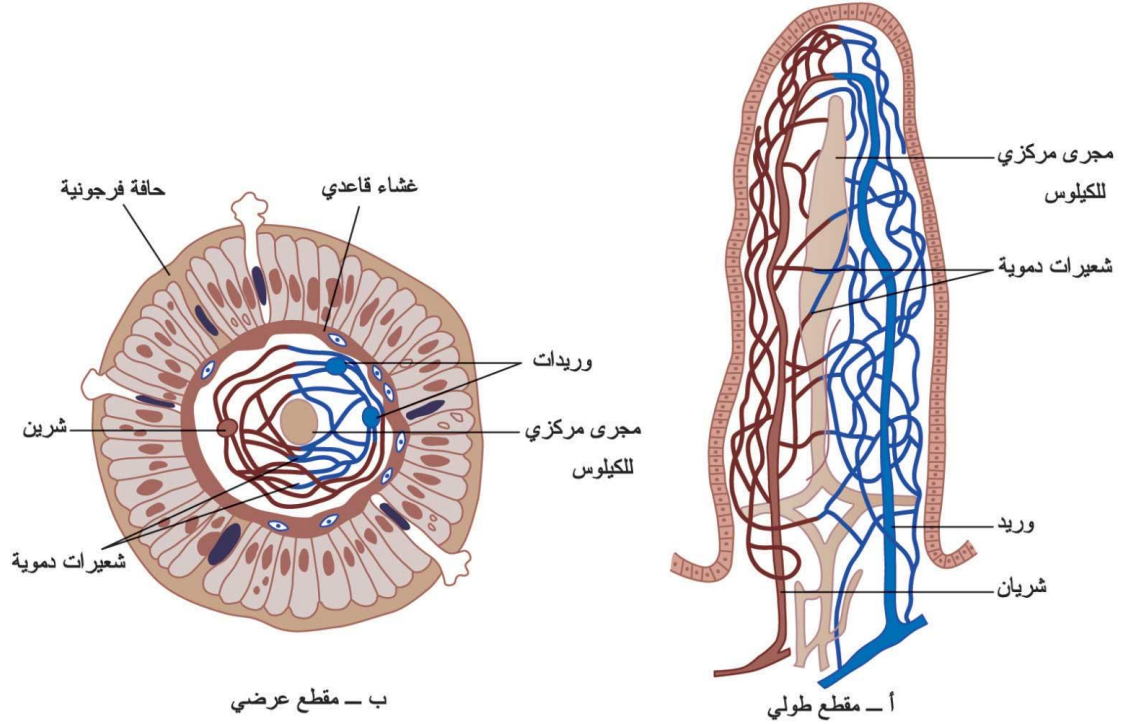
مثال: يتم امتصاص فيتامين B12 عبر جدار المعوي بهذه العملية.

#### امتصاصية المواد:

بالنسبة للامتصاص من الوسط داخل المعدة إلى الأوعية الدموية فشهد الصورة التالية:



بالنسبة للامتصاص من الوسط داخل الأمعاء إلى الأوعية الدموية فلاحظ الصورة التالية:



نلاحظ أن الانتقال يتم من وسط المعدة/الأمعاء المائي غالباً إلى الوسط داخل الأوعية الدموية (البلازما المائية) بعد مروره عبر الخلايا.

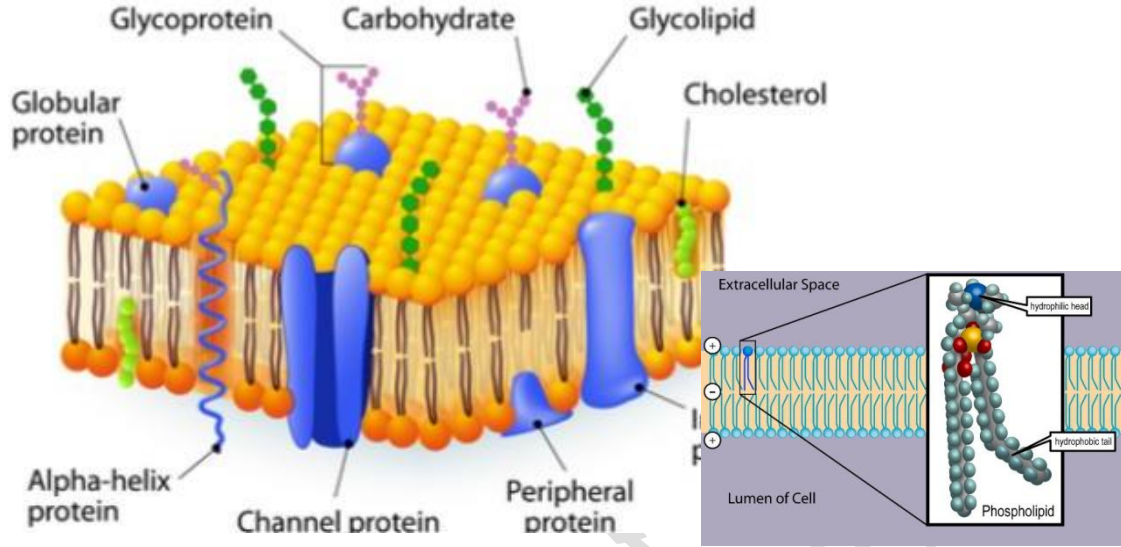
نعلم أن الخلايا الحية هي عبارة عن:

1. غشاء سيتوبلازمي: وهو طبقة مزدوجة من الفوسفوليبيدات يتجه الجزء المحب للماء منها إلى الخارج والجزء الكاره للماء إلى الداخل.

2. سيتوبلازما: وهو الوسط المائي داخل الخلية. (شاهد الصورة التالية لتتعرف على بنيته)

3. نواة

طبعاً نتحدث عن التعريف المبسط للخلية الحية.



أخيراً: يتم امتصاص المادة الدوائية من الوسط داخل المعدة/الأمعاء الى الوسط داخل الأوعية الدموية كالتالي:

لتمتص المادة من المعدة/الأمعاء الى الدوران يجب أن تكون لهذه المادة خصائص محبة للماء كي تنحل في عصارة المعدة/الأمعاء المائية و تكون محبة للدهم لتكون قادرة على عبور الجزء الكاره للماء للغشاء السيتوبلازمي.

عامل التوزع بين الطورين المائي والدهم لمادة ما يساوي معدل الانحلال في الدهم على معدل الانحلال في الماء. معدل امتصاص المواد الدوائية العضوية مرتبط بعامل توزعها بين الطورين المائي والدهم (يزداد الامتصاص بزيادة معادل التوزع) (البسط أعلى أي الانحلال في الدهم 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 منحللة في الماء، تمتص من الأمعاء الدقيقة، بمساعدة أملاح الحموض الصفراوية حيث تعبر معها إلى الدوران اللمفي.

### التوافر الحيوي Bioavailability:

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

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

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

التوافر الحيوي بحالة الحقن الوريدي يساوي 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، مثلاً شكل مغلف معويًا لتجنب التخرب بحموضة المعدة وتحقيق توافر حيوي أفضل.

### ثانياً: التوزع:

✓ عملية عكوسة

✓ الانتقال من مجرى الدم (البلازما) إلى السائل خارج الخلوي ومن ثم إلى خلايا النسيج (السائل

داخل الخلوي)

## 1 . العوامل المؤثرة على توزيع الدواء:

- تدفق الدم أو الجريان الدموي إلى النسيج الهدف:

يتوزع الدواء الى الأعضاء ذات التروية الدموية العالية كالدماع والقلب والكلية والأحشاء بشكل أكبر من الأعضاء ذات التروية الأخفض مثل النسيج 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 بالدم مباشرة عبر الأغشية الخلوية, المواد المحبة للماء لا تستطيع عبور الغشاء السيتوبلازمي وإنما علمها 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.

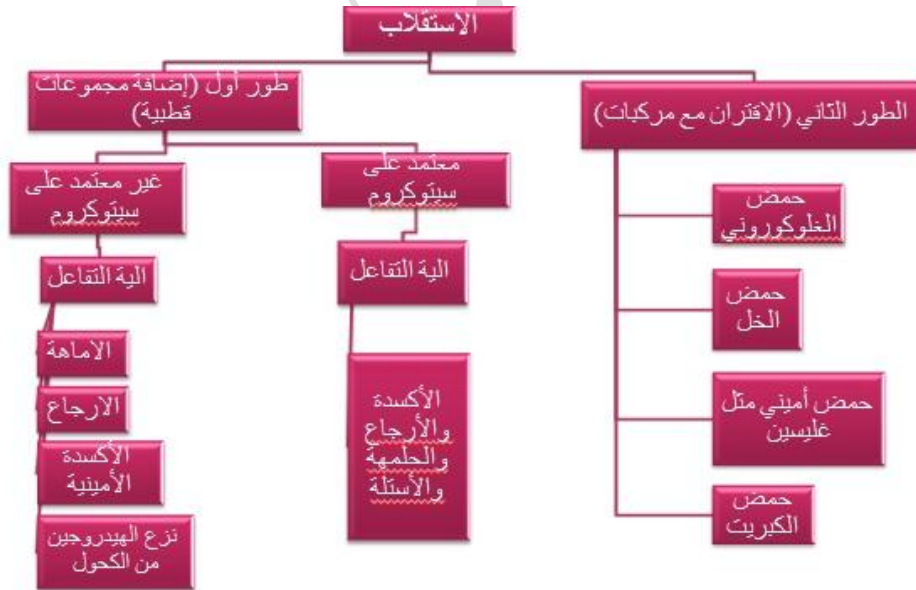
عند عبور هذا الجزء الى النسيج يرتبط هناك ببروتينات النسيج بشكل عكوسي أيضا.

أهم البروتينات الرابطة للأدوية:

- الألبومين: تنقل الأدوية ذات الطبيعة الحامضية
- $\alpha$ 1-acid glycoprotein تنقل الأدوية ذات الطبيعة القلوية
- lipoproteins تنقل الأدوية المحبة للدهن

### ثالثا: الاستقلاب Metabolism

- شرط الإطراح خارج الجسم أن تكون المادة محبة للماء وهذا هو دور الاستقلاب.
- بحال بقيت المادة محبة للدهن ستعاود الكلية امتصاصها من 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 انحلالا في الماء وأقل انحلالا في الدهن (طور ثاني).



1. قد يؤدي استقلاب الدواء إلى إنهاء 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 مستقبلات فعالة أيضا، مثال: دواء venlafaxine الذي يستقلب إلى 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 NH<sub>2</sub> أو OH-

الأدوية التي تمتلك زمرة 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 إلى 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 إنزيمات 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.
- ❖ السيوكروم يرمز لها كالاتي:

CYP+N<sub>0</sub>+A+N<sub>0</sub>

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

- (a) CYP1A2
- (b) CYP2C9
- (c) CYP2D6
- (d) CYP3A4
- (e) CYP3A5

مثال: CYP3A4 سيوكروم 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 عن CYP2C19، من الأمور الهامة عند تناول دواء كلوبيدوغريل، نقص هذا الأنزيم، نقص تحول الدواء الى شكله الفعال، حوادث قلبية وعائية ودماعية بسبب الخثرات.

كلوبيدوغريل هو مانع تجلط، مضاد تخثر.

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

حالة ثانية: بعض الأدوية تمتلك تأثير مثبط لهذه 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)، الأرجاع (كلورامفينيكول) 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 الكبيري (في محفظة بومان): الدواء الحر غير مرتبط ببروتينات الدم يعبر مباشرة الى محفظة بومان.
2. الافراز النبيبي الفعال: إفراز الدواء إلى لمعة النبيب البولي القريب عبر حوامل تحتاج للطاقة (نقل فعال)
3. عود الامتصاص النبيبي: 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 إعادة امتصاصها في النبيب البعيد. إعطاء بيكربونات ← يجعل البول قلوي ← يتشرد الدواء الحمضي ← فيقل إعادة امتصاصه من الأنبوب البعيد ← فيزداد اطراحه. والعكس عند الـ pH 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 بسبب 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 وأيضاً تخرج منه عبر الرئتين.
- الاطراح عبر اللعاب: تطرح بعض الأدوية المنحلة بالدم وغير المتشردة عبر اللعاب مثال: الكافئين والتيوفيلين والفتوتين.
- الاطراح عبر الحليب: المنحلة بالدم وغير المتشردة عبر الحليب ويمكن تصنيف ذلك ضمن الآثار غير المرغوبة للدواء.