الحركية الدوائية – معاملات الحركية الدوائية

تعرف **الحركية الدوائية Pharmacokinetics** على أنها العلم الذي يدرس حركية امتصاص وتوزع و استقلاب و اطراح الدواء أي دراسة مصير الدواء في العضوية الحية أي تأثير الجسم على الدواء.

- **أطوار الحركية الدوائية:**

1. امتصاص Absorption
2. توزع 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 الحركية 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 توزع الدواء إلى عضو التأثير أو عضو الاستقلاب.

- **هدف الحركية الدوائية:**

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

- **بروتوكول الحركية 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 مثلا". **و ذلك خلال مجموعة من الأزمنة التي تعطي مراحل الحركية 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:

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

- **رسم منحني 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.

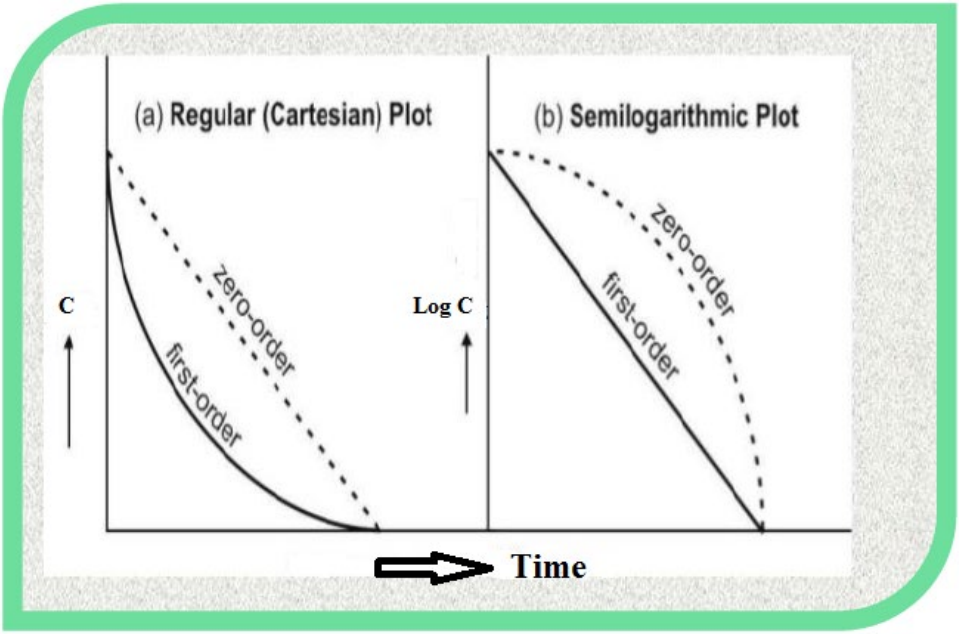
حركية من الرتبة الأولى First Order Kinetics:

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 منحني

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



أي مماسبق 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 :

$\boxed{dA/dt = K.A}$ أي سرعة التفاعل متناسبة مع التركيز C وعليه

$\boxed{dC/dt = \pm K.C}$ حركية دوائية خطية أي امكانية التنبؤ و ضبط تراكيز الدواء

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

من الرتبة صفر:

$\boxed{dA/dt = K}$ أي سرعة التفاعل ثابتة مهما كان التركيز C

$\boxed{dC/dt = \pm K}$ و تترافق مع **اشباع النو اقل 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 : $\boxed{C = C_0 - Kt}$

- **معاملات الحركية الدوائية** تقسم إلى:

<u>معاملات الحركية الثانوية</u>: يمكن استنتاجه من الرسم البياني مباشرة أو حسابه و يتأثر بالجرعة الدوائية

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

<u>معاملات الحركية الأولية</u>: يتم حسابها و لا يمكن استنتاجها مباشرة من الرسم البياني ولا تتأثر بالجرعة الدوائية و تمثل الطريقة التي يتم بها امتصاصه, توزعه, إطراحه و تضم : التوافر الحيوي, حجم التوزع , التصفية.

معاملات الحركية الثانوية:

- **العمر النصفي للإطراح $t_{1/2}$ Half Life Time of Elimination**

يعرف العمر النصفي لمادة دوائية ما بأنه الزمن اللازم لانخفاض التراكيز الدموية للمادة بمقدار النصف **وهي في طور الإطراح** (واحدته : ساعة ، دقيقة ، ثانية). وهو يرتبط بشكل وثيق مع ثابت سرعة إطراح المادة الدوائية (K).

المعادلة الأم الممثلة للحركية الدوائية من الرتبة الأولى: $C = C_0.e^{-Kt}$

<u>عند العمر النصفي الأول</u>:

$$C = C_0 / 2$$

أي $C_0 /2 = C_0 . e^{-kt1/2}$

أي $t_{1/2} = \ln 2 /K$

و منه $\boxed{t_{1/2} = 0{,}693 / K}$

يمكن حساب العمر النصفي للدواء بأخذ أي عينتين من البلاسما (C_1 , C_2) في طور الإطراح و تسجيل الزمن المقابل لهما (t_1 , t_2).

أي $C_2 = C_1. e^{-K(t2-t1)}$

أي $\ln C_2 = \ln C_1 - K(t_2-t_1)$

أي $K = (\ln C_1 - \ln C_2)/(t_2-t_1)$

ومن علاقة العمر النصفي مع ثابت سرعة الإطراح : $t_{1/2} = 0{,}693(t_2-t_1)/(\ln C_1 - \ln C_2)$

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

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

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

- **معاملات الارتفاع:** و تعبر عن التراكيز (البلاسمية, البولية, النسيجية) العظمى التي يتم الوصول إليها في الجسم بعد إعطاء الدواء، واحدته: **واحدة التركيز** مثال µg/ml

- **المساحة تحت سطح المنحني AUC:** و هي تمثل المساحة تحت سطح منحني 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) واحدته: **واحدة التركيز في الزمن** مثال: h (mg/ml)

- **المساحة تحت منحني اللحظة الأولى AUMC:** و هو معامل يعبر عن المساحة تحت المنحني باللحظة الأولى و يعبر عن مفهوم أو ميزة العشوائية لعمليات حركية الدواء و يعكس فكرة أنه ليس لجزيئات الدواء كلها المصير نفسه في الجسم. واحدته: وحدة التركيز × مربع الزمن مثال: $(\mu g/ml).h^2$

نظرية اللحظات الإحصائية:

حيث كل لحظة تساوي زمن مرفوع لقيمة بتركيز

$$Mn = \int_0^\infty t^n.C.dt$$

$(n = 0) \quad AUC = \int_0^\infty C.dt$
$(n = 1) \quad AUMC = \int_0^\infty t.\ C.\ dt$

- **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 ويحسب من:

$$MRT = AUMC/AUC$$

معاملات الحركية الدوائية الأولى:

- **التصفية CL = Clearance :** حجم البلاسما الذي يتم تصفيته من الدواء خلال واحدة الزمن (((مهما 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. **التصفية الكلية Total Clearance = CL_T**
  2. **التصفية الكلوية Renal Clearance = CL_R**
  3. **التصفية الخارج كلوية ExtraRenal Clearance = CL_{ER}**

  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 التوزع Volume of Distribution:** هو الحجم اللازم لاحتواء كامل كمية الدواء الداخلة للجسم بحيث يكون تركيزها مماثلا" للتركيز الموجود في البلاسما. واحدته واحدة الحجم (مثال: الليتر)

1. **حجم التوزع الاستقرائي $V_d$ext** (طريقة اللاحجرة)
2. **حجم التوزع من مساحة السطح تحت المنحني V_d area**
3. **حجم التوزع في حالة التوازن Steady State V_dSS**
4. **حجم ظاهري Apparent** هو حجم تخيلي لا يعكس قيمة فيزيولوجية حقيقية فقط يعطي مدلول عن تمركز الدواء في الجسم: إما في الدم (البلاسما) يكون صغير (3 – 5 ليترات) أو في الأنسجة يكون كبير بحجمه (حتى ألاف الليترات)

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

<u>حساب معاملات الحركية الدوائية وفقا" لطرق مختلفة:</u>

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 كميا" علاقة ما. (مثال: علاقة التركيز بالزمن)

والمقصود **بالحجرة فيزيولوجيا"** هو النسيج أو مجموعة النسج التي تملك الصبيب الدموي نفسه و الألفة للدواء نفسها تقريبا".

- **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 الحركية الثانوية و من ثم حساب المعاملات الأولية بدءا" من المعاملات الثانوية. ((لا حاجة لمعرفة عدد الحجرات حيث يدخل الدواء للجسم و يتوزع و يطرح دون معرفة عدد الحجرات)) <u>وهي أكثر ملاءمة للحقن الوريدي المباشر كجرعة واحدة ، طور واحد.</u>

حساب معاملات الحركية الدوائية بطريقة اللاحجرة- حالة الحقن الوريدي المباشر IV Bolus – طوروحيد:

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 الحركية الدوائية الثانوية:

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

الطريقة الأولى	الطريقة الثانية
العمر النصفي 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 النصفي $t_{1/2}$	نحسب ميل المستقيم هو حاصل قسمة فرق العينات على فرق السينات أي: $Slope = (Log\ C_2 - Log\ C_1)/(t_2-t_1)$ و منه **حسب معادلة حساب ثابت سرعة الإطراح** سابقا" و باعتبار $\ln = 2{,}303\ Log$ فإن: $K = -Slope \times 2.303$
حساب ثابت السرعة للإطراح من العلاقة: $t_{1/2} = \ln 2/K =$ 0.693/K	حساب العمر النصفي من العلاقة: $t_{1/2} = 0.693/K$

- 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

حيث مساحة شبه المنحرف : $AUC \int_{T1}^{T2} = (C1+C2)(t2-t1)/2$

حيث: $AUC \int_{0}^{\infty} = AUC \int_{0}^{T1} + AUC \int_{T1}^{T2} + ... + AUC \int_{Tn}^{\infty}$

حساب ال AUC بالاستقراء حيث: $AUC \int_{T}^{\infty} = C_T / K$

- معاملات المساحة: المساحة تحت منحني اللحظة الأولى AUMC

حساب مساحة تحت منحني المتشكل من مجموعة التراكيز البلاسمية مضروبة بالزمن الموافق لسحب العينة أي الموافقة للأزمنة المقابلة لها أي **C.T vs T**) وبعد رسم المنحني المتشكل نتبع طريقة أشباه المنحرفات كما في الفقرة السابقة حيث:

$$AUMC \int_{T}^{\infty} = C_T.T / K + C_T / K^2$$

$$AUMC \int_{T1}^{T2} = (t1 .C1 + t2 .C2)(t2-t1)/2$$

$$AUMC \int_{0}^{\infty} = AUMC \int_{0}^{T1} + AUMC \int_{T1}^{T2} + ... + AUMC \int_{Tn}^{\infty}$$

معاملات الحركية الدوائية الأولية:

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

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

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

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

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

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

$$dA = Cl_T . C\ dt$$

$$A = Cl_T . AUC$$

$$A = F. Dose;\ F = 1\ in\ IV\ Bolus$$

$$Cl_T = Dose / AUC$$

بطريقة ثانية : $Cl_T = (dA/dt) / C$

حيث:

$$dA / dt = K.A$$

و :

$$Vd = A / C$$

بالتعويض:

$$Cl_T = K. Vd$$