الحركية الدوائية Pharmacokientics

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.

بروتوكول الحركية الدوائية:

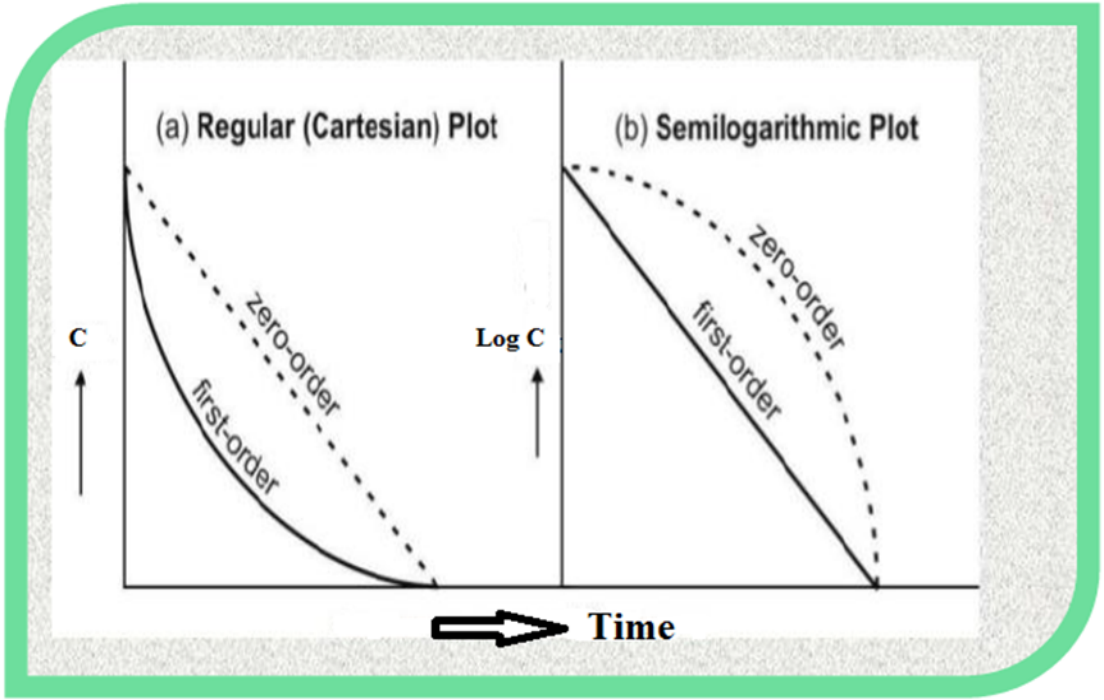
- إعطاء الدواء: نقوم باختيار المرضى، طريقة الإعطاء، الجرعة، مدة الإعطاء
- أخذ العينات : بطرق باضعة أو غير باضعة
- معايرة الدواء في العينات المأخوذة
- جدول المعطيات : مجموعة التراكيز الموافقة لمجموعة من الأزمنة
- رسم منحني التركيز بدلالة الزمن بالإسقاط على أوراق ميليمترية Regular أو أوراق نصف لوغارتمية Semilogarithmic
- نستنتج رتبة حركية الدواء من المنحني البياني

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.



رتب الحركية الدوائية:

- رتبة الدواء هي العلاقة بين سرعة التفاعل أو العملية (المقابلة لأطوار حركية الدواء) و كمية أو تركيز المادة الدوائية
- يعبر عن ذلك بالعلاقة: $dC/dt = \pm K \cdot C$
- رتبة الصفر لا علاقة بين السرعة و الكمية $dC/dt = \pm K$ **علاقة غير خطية**
- رتبة أولى سرعة التفاعل متناسبة مع التركيز $dC/dt = \pm K \cdot C$ **علاقة خطية**

بالتكامل $C = C_0 . e^{-Kt}$

نحسب ميل المستقيم هو حاصل قسمة فرق العينات على فرق السينات أي:

$$Slope = (Log\ C_2 - Log\ C_1)/(t_2 - t_1)$$

ومنه حسب معادلة حساب ثابت سرعة الإطراح وباعتبار Log ln = 2,303 فإن:

$$K = -Slope \times 2.303$$

معاملات الحركية الدوائية:

- معامل الحركية = قيمة تعطي الطور صفة معينة هذه الصفة متعلقة بالدواء و لكل طور معاملاته التي تعبر عنه

- **معاملات أولية: لا تتأثر بالجرعة فقط تعبر عن الطريقة التي يتم بها امتصاص أو توزع أو إطراح الدواء**
- **معاملات ثانوية : تتأثر بالجرعة الدوائية ويمكن حسابها واستنتاجها من المنحني البياني**

1. **العمر النصفي للإطراح** (معامل ثانوي تحسب من معاملات الميل K) هو الزمن اللازم لانخفاض التركيز إلى النصف أي: $C_{1/2} = C_0/2$ من الرسم البياني نأخذ الزمن المقابل ل $C_{1/2}$ و هو العمر النصفي $t_{1/2}$

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

- أو بأخذ عينتين من البلاسما (تركيزين) في طور الإطراح و تسجيل الأزمنة المقابلة لهما

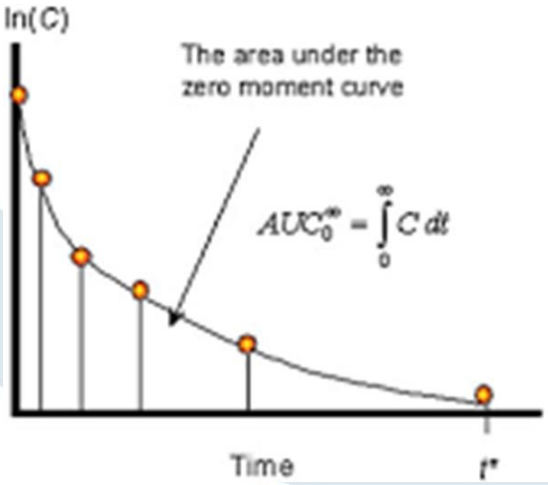
$$t_{1/2} = 0,693\ (t2 - t1) / (lnC1 - lnC2)$$

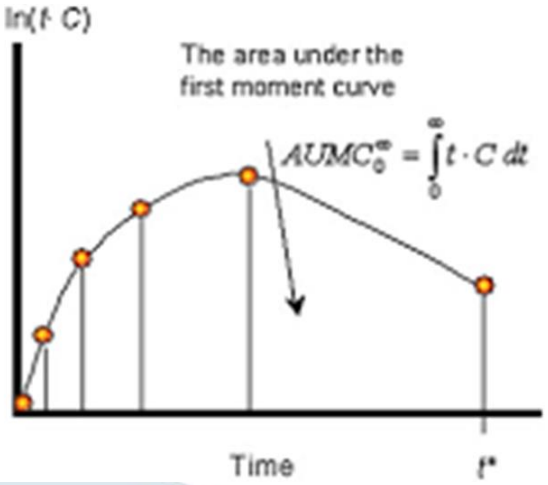
معاملات الحركية الدوائية:

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

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	

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





جَـامعة المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

معاملات الحركية الدوائية:

2. المساحة تحت المنحني AUC : أي تعطي مؤشر عن شدة التوزع و شدة الإطراح و (شدة الامتصاص في الإعطاء خارج وريدي للمادة الدوائية) واحدته: **واحدة التركيز في الزمن** مثال: (µg/ml).h

3. 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: $(\mu g/ml).h^2$

3. 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 لجزيئة الدواء ويحسب من: **MRT = AUMC/AUC**

- **العمر النصفي يعطي فكرة عن زمن الإطراح فقط أما زمن البقاء الوسطي ....**

معاملات الحركية الدوائية (معاملات أولية):

1. التصفية Clearance:

هل تتأثر التصفية بتغير الجرعة!! تعبر عن حجم البلاسما الذي يتم تصفيته من الدواء خلال واحدة الزمن. L/h

لكن سرعة التصفية تعتمد على الجرعة !! لأنها تعبر عن الكمية المنطرحة خلال واحدة الزمن. mg/h

التصفية الكلية عبارة عن مقياس لإطراح الدواء من الجسم بدون تحديد الألية ... أو العضو ... تعبير كمي عن جميع أليات اطراح الدواء الكثيرة و المعقدة ...

هناك أليات مختلفة للإطراح كلوية Renal CL و الخارج كلوية (كبدية مثلا) ER CL ....

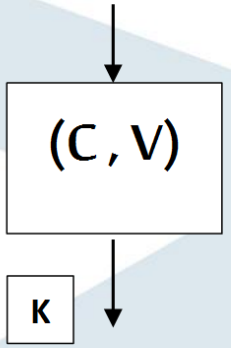
2. حجم التوزع Volume of distribution: هو الحجم اللازم لاحتواء كامل كمية الدواء الداخلة للجسم بحيث يكون تركيزها مماثلا" للتركيز الموجود في البلاسما. واحدته واحدة الحجم (مثال: الليتر)

معاملات الحركية الدوائية (طريقة الحجرات):

- الحجرة في الحركية الدوائية هي فراغ أو مساحة افتراضية للتوزع
- يتوزع فيها الدواء بشكل لحظي سريع و متجانس و من ثم يتم إطراحه من هذه الحجرة أو تبادله مع حجرات أخرى
- حيث تركيز الدواء متجانس في كل نقاط الحجرة أي فراغ متجانس حركيا"
- الحجرة لا تمثل بالضرورة نسيجا" واحدا" و إنما قد تضم عدة أنسجة في أنحاء مختلفة من الجسم.
- يتطلب معادلة رياضية تصف تغيير التراكيز بدلالة الزمن و بالتالي حساب التركيز بأي لحظة من المعادلة.

معاملات الحركية الدوائية (وحيد الحجرة):

مصطلح الموديل المفتوح أو Open Model: هناك مدخل و مخرج



(موديل مفتوح وحيد الحجرة، حقن وريدي I.V.)

$dc/dt = -K \cdot C$

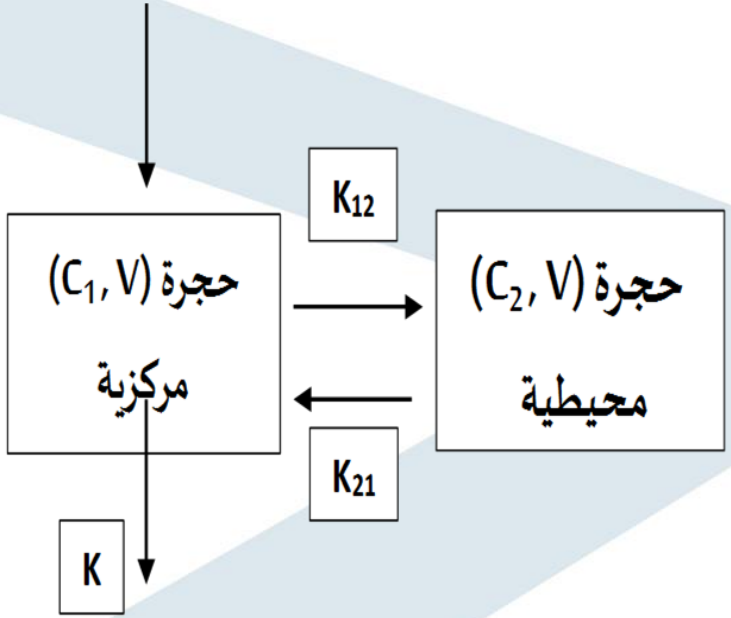
منحني التراكيز (حاصلين عليها في طور الإطراح) بدلالة الزمن هو مستقيم وحيد الطور غير منكسر عند تمثيله على ورق نصف لوغاريتمي.

- مساحة تحت سطح المنحني AUC تحسب من المعادلة الرياضية التالية: $AUC_0^\infty = C_0 / K$
- مساحة تحت سطح منحني اللحظة الأولى AUMC: $AUMC_0^\infty = C_0 / K^2$
- عمر البقاء الوسطي MRT: $MRT = AUMC_0^\infty / AUC_0^\infty = 1 / K$
- حجم التوزع و التصفية الكلية :

$$V_d = Dose / C_0$$

$$CL_T = F.\ Dose / AUC \text{ or } CL_T = K.\ V_d \quad (I.V., F=1)$$

معاملات الحركية الدوائية (ثنائي الحجرة):



لا يتوزع الدواء بشكل سريع و متجانس في كافة أنحاء الجسم بل يأخذ وقت للوصول إلى توازن التوزع Equilibrium of Distribution بين الحجرة المركزية (التي تمثل الدوران الدموي و الأنسجة عالية التروية كالقلب و الكبد و الكلية و العضلات و فيها يتوزع الدواء بسرعة و بشكل متجانس) و بين الحجرة المحيطية (التي تمثل النسج ذات التروية الأقل كالنسيج الدهني و العظم و الغضاريف و الشعر و الأسنان و فيها يتوزع الدواء و يتجانس بسرعة أقل) يتوزع الدواء بين الحجرتين و يطرح من الحجرة المركزية بعمليات حركية من الرتبة الأولى

- الحجرة المركزية: $dC_1/dt = K_{21} . C_2 - K . C_1 - K_{12} . C_1$

$$C_1(t) = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$

- الحجرة المحيطية : $dC_2/dt = - K_{21} . C_2 + K_{12} . C_1$

$$C_2(t) = C\ (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

منحني تغير التراكيز مع الزمن على ورق نصف لوغاريتمي ينحدر كخط مستقيم منكسر أي ثنائي الطور كمجموع لعمليتين من الرتبة الأولى التوزع و الإطراح.

A, B : تعتبر معاملات الارتفاع التقاطعات مع محور التراكيز في البلاسما بالنسبة لطوري التوزع و الإطراح حيث A (يعبر عن التركيز الأعلى في طور التوزع) و B (يعبر عن التركيز الأعلى في طور الإطراح).

C: هي معامل الارتفاع في الحجرة المحيطية

α, β : هي ثوابت السرعة للتوزع α و للإطراح β

معاملات الارتفاع A, B, C و ثوابت السرعة للتوزع و الإطراح α, β مرتبطةب K , K12, K21 بالعلاقات التالية:

$$K21 = (A\beta + B\alpha) / (A+B)$$

$$K12 = \alpha + \beta - K - K21$$

$$K = \alpha\,\beta / K21$$

تحدد A, B من الرسم البياني و α (من ميل المستقيم المعبر عن طور التوزع حيث Slope = - $\alpha/2.303$) و β (من ميل المستقيم المعبر عن طور الإطراح حيث Slope = - $\beta/2.303$) مع الانتباه لطريقة استنتاج الخط المستقيم المعبر عن طور التوزع.

العمر النصفي للتوزع (تجانس التوزع) هو الزمن اللازم للوصول إلى نصف تجانس التوزع ($t_{1/2\alpha}$)

العمر النصفي لطور الإطراح النهائي ويمكن استخدامه في حال تعذر حساب K ($t_{1/2\beta}$)

- حساب معاملات المساحة واللحظة:

$$AUC = A/\alpha + B/\beta$$

$$AUMC = A/\alpha^2 + B/\beta^2$$

$$MRT = AUMC/AUC$$

- **حساب المعاملات الأولية (حجم التوزع و التصفية):**

الحجم البدئي هو حجم التوزع للحجرة المركزية $V_C = F \cdot Dose / A + B$

عند الزمن صفر بالتعويض في العلاقة المعبرة عن الحركية الدوائية بالحجرة المركزية نجد أن: $C_0 = A + B$

بعد تجانس التوزع:

حجم التوزع الاستقرائي: $V_{ext} = Dose / B$

حجم التوزع من المساحة تحت سطح المنحني: $V_{area} = F \cdot Dose / AUC \cdot \beta = CL / \beta = K.V_C / \beta$

حجم التوزع في حالة التوزع: $V_{dss} = F \cdot Dose \cdot AUMC / AUC^2$

التصفية:

بالاعتماد على المساحة تحت المنحني يتوجب أخذ قيم مبكرة تغطي طور التوزع السريع ألفا من أجل الحساب الصحيح لل AUC و بالتالي التصفية: $Cl = F. Dose / AUC$

بالاعتماد على حجم التوزع من المساحة تحت المنحني: $Cl = V_{area} \cdot \beta = V_C \cdot K$

معاملات الحركية الدوائية (ثنائي الحجرة):

- **العوامل المؤثرة في تحديد نمط موديل الحجرة:**
- طريقة الإعطاء للدواء
- سرعة امتصاص الدواء (نمط إعطاء خارج وريدي)
- الزمن الكلي لأخذ العينات
- عدد العينات المأخوذة خلال الزمن (أن لا يقل عن 4 عينات في الطور الواحد)
- حساسية الطريقة المعيارية المعتمدة