

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأدوية والمداواة

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

مقرر علم الأدوية - السنة الثالثة

د. سفير حبيب

مقدمة: التعريف والأهداف

- دراسة مصير الدواء في العضوية

- ٤ مراحل:

- الامتصاص Absorption

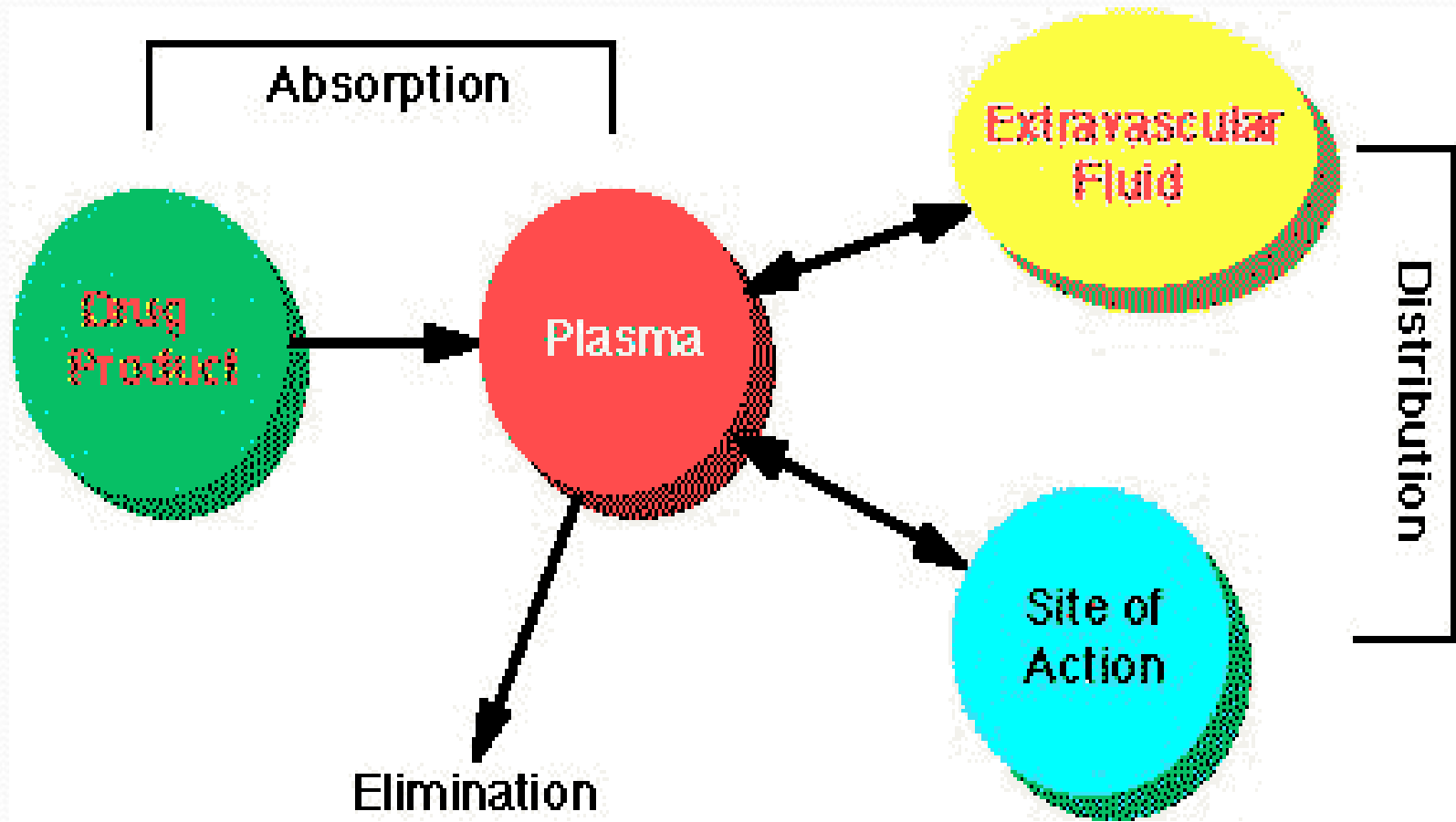
- توزيع الدواء في العضوية Distribution

- الاستقلاب Metabolism

- الإطراح Elimination

- تهدف المعالجة الدوائية إلى الوقاية من الأمراض أو معالجتها أو ضبطها لذلك يجب أن يصل الدواء بجرعات كافية إلى الأنسجة المستهدفة

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics



التوزع الدوائي Drug distribution

- عملية **عكوسة** حيث يترك الدواء الدوران الدموي لينتشر في العضوية (السائل خارج الخلوي، الخلايا، الأنسجة)
- ترتبط **ألفة الدواء affinity** تجاه الأنسجة المختلفة بالخواص الفيزيائية والكيميائية لهذا الدواء
- **يعتمد وصول الدواء إلى خلال على:**
 - جريان الدم
 - نفوذية الأوعية الشعرية
 - ارتباط الدواء ببروتينات البلازما والأنسجة
 - ذوبانية الدواء في الماء أو الدسم

الصبيب الدموي Blood flow

- يختلف الجريان الدموي بشكل كبير نتيجة التوزيع غير المتساوي لنتاج القلب إلى مختلف الأعضاء
 - يكون الصبيب الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكلية
 - يكون الصبيب الدموي منخفضاً في النسيج الشحمي
- مثال:** يفسر اختلاف الصبيب الدموي جزئياً فترة التأثير المنوم القصيرة للثيوبنتال thiopental

نفوذية الأوعية الشعرية

- تتحدد **نفوذية الأوعية الشعرية** من خلال بنية الشعريات الدموية والطبيعة الكيميائية للدواء
- **في الدماغ:** تكون الخلايا البطانية المبطنة للغشاء القاعدي للأوعية الشعرية مستمرة ومتصلة بإحكام (**الحاجز الدموي الدماغي**)
- **في الكبد والطحال:** تكون الخلايا البطانية المبطنة للغشاء القاعدي غير متصلة وتترك فيما بينها **فسحات وصلية** الأمر الذي يسهل مرور الأدوية

الحاجز الدموي الدماغي

Blood-brain barrier

- يتوضع بمستوى الاندوتيليوم الوعائي الشديد الرصوصية
- تمر المواد المنحلة بالدم بشكل منفعل (الباربيتورات Barbiturates)
- المواد المنحلة في الماء تمر **بآلية فاعلة active** معتمدة على حوامل (levodopa) أو **بالانتشار المنفعل passive** إذا كان الوزن الجزيئي منخفضاً (كلور الصوديوم)
- هناك العديد من الأدوية التي لا تستطيع عبور هذا الحاجز مثل البنسلين penicillin

الارتباط ببروتينات البلازما (1)

- يوجد الدواء أو مستقلباته في الدم بشكل حر أو مرتبط ببروتينات البلازما
- يكون الارتباط عكوساً في معظم الحالات

بروتين حر + دواء حر \longleftrightarrow معقد: دواء - بروتين

- الشكل الحر هو الشكل الفعال
- يرتبط الدواء في البلازما بشكل أساسي مع **الألبومين**، لكنه يمكن أن يرتبط أيضاً مع بروتينات أخرى (α 1 glycoprotein acid, Gammaglobulins, Lipoproteins)
- يمكن لكمية من الدواء أن تدخل في **الخلايا الدموية** (الكريات الحمر، عديدات النوى، اللمفاويات، الصفائح)

الارتباط ببروتينات البلازما (2)

النمط الأول

حمض ضعيف

الألبومين

قوية

قليل

نعم

ممکن

- طبيعة الدواء

- بروتين الارتباط

- الألفة

- عدد أماكن الارتباط

- إمكانية الإشباع

- إمكانية التداخل

النمط الثاني

أساس ضعيف/مادة غير متشردة

الألبومين

α 1 glycoprotein acid

ضعيفة

كبير

لا

غير محتمل

الارتباط ببروتينات البلاسما (3)

- إن نسبة الارتباط بالبروتينات ليست كافية لوحدها لفهم تأثير الارتباط على حرائك الدواء
- هناك توازن بين البلاسما والأنسجة وطرق الإطراح: عندما ينفك دواء ذو ارتباط قوي ببروتينات البلاسما فإنه إما أن يطرح أو أن يتوزع في الأنسجة
- إذا كانت الطرق الاستقلابية فعالة فإن فك الارتباط لن يكون له غالباً أية نتائج
- من الناحية العملية فإن الارتباط بالبروتينات ليس له أهمية إلا إذا كان مرتفعاً ($< 90\%$) وكان الدواء يمتلك نافذة علاجية ضيقة (التركيز السمي قريب من التركيز الفعال)

التوزع (الانتشار) النسيجي (1)

- يتم انتشار الدواء عادة في الحيز خارج الخلوي (البلازما والحيز الخلالي) والحيز الخلوي
- يجب على الدواء أن يجتاز الحواجز النسيجية
- في بعض الأنسجة (الكبد مثلاً) يكون الحاجز الوعائي مكوناً من شعريات غير متصلة الأمر الذي يسمح بانتشار الدواء بسهولة
- بالمقابل تتصف بعض الأعضاء (كالدماغ أو الحاجز الدموي الدماغي) بوجود حاجز وعائي مكون من شعريات متصلة تعيق الانتشار الدوائي
- إن آليات النقل عبر الأغشية النسيجية تكون مشابهة لتلك المستخدمة في الامتصاص الدوائي (النقل المنفعل والفاعل)

التوزع (الانتشار) النسيجي (2)

• يرتبط الانتشار النسيجي للدواء بالعديد من العوامل:

- الخواص الفيزيائية والكيميائية للدواء (الانحلال في الدسم)
- قدرة الدواء على اجتياز الحواجز الوعائية والخلوية (الحواجز الدماغية، الحاجز المشيمي placenta، الحاجز الحليبي...)
- الارتباط بالبروتينات (البلاسمية والنسيجية)
- الجريان الدموي بمستوى الأنسجة (مرتفع في الكبد والكلية وضعيف في العظم والجلد)

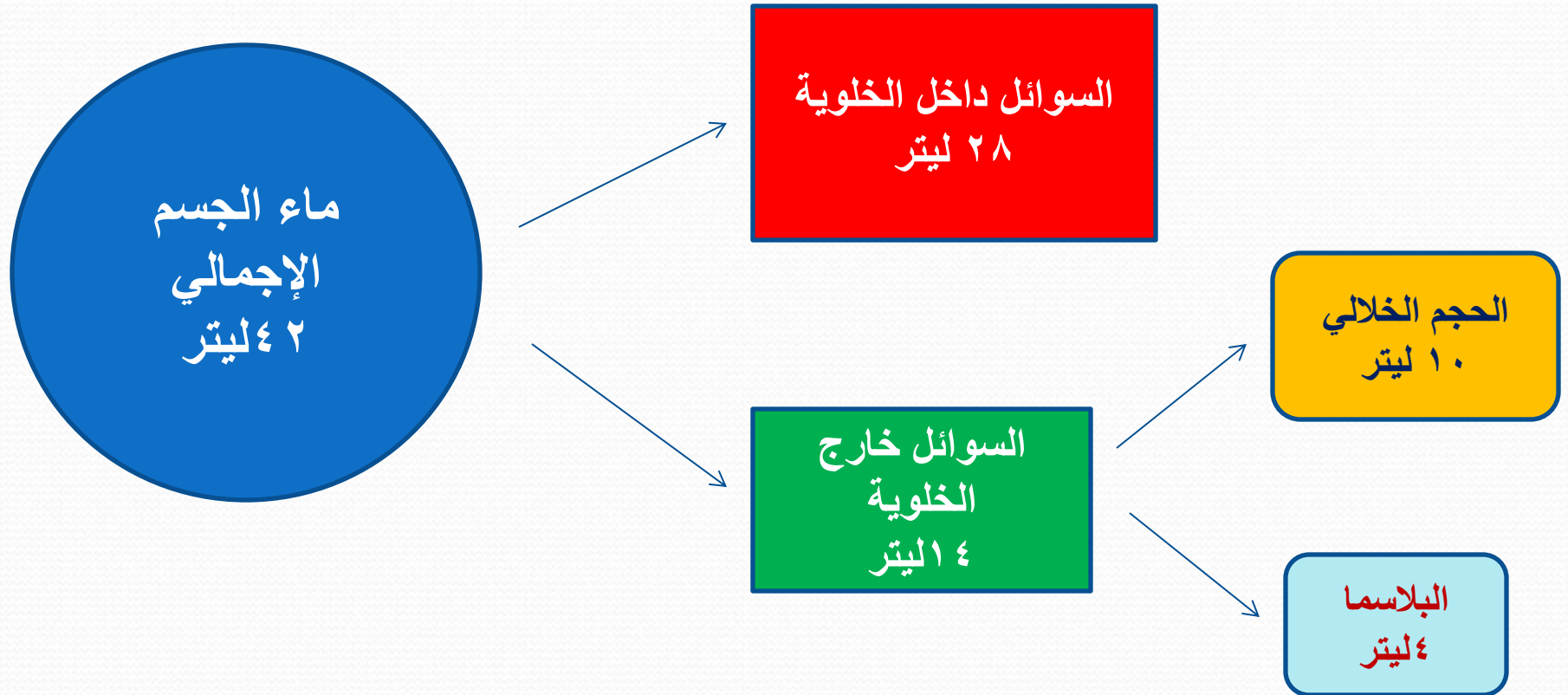
حجم التوزع Volume of distribution

- من الصعب تحديد توزع الدواء كمياً بسبب استحالة قياس التراكيز النسيجية
- يعبر عن العلاقة بين المقدار الكلي للدواء الموجود في العضوية والتراكيز الملاحظة بمستوى البلازما **بحجم التوزع V_d**
- يعبر عن **حجم التوزع V_d** بالمعادلة التالية: $V_d = \text{dose} / C_0$ حيث C_0 هي التركيز البدئي
- إن حساب **V_d** بالمعادلة السابقة يعطي غالباً نتائج خاطئة بسبب عدم الدقة في تقدير C_0 لذلك يفضل استعمال العلاقة الموجودة بين التصفية وثابت الإطار K : $V_d = Cl / k = \text{dose} / (AUC \times k)$

حجم التوزع الظاهري

- إن القيمة التي نحصل عليها بالمعادلة $V_d = \text{dose} / (\text{AUC} \times k)$ تمثل **حجم التوزع الظاهري** الذي يمكن الوصول إليه بافتراض وجود توزع متجانس للدواء بحيث أن تركيز الدواء سيكون متشابهاً في كل الأنسجة ومساوياً للتركيز البلاسمي
- يعبر عن حجم التوزع بالليترات لكل كغ
- تتوزع معظم الأدوية بشكل غير متساو في العديد من القطاعات
- لا يعبر حجم التوزع عن الحجم الفيزيائي الحقيقي ولكنه يعكس نسبة الدواء في القطاعات خارج البلازما بالنسبة إلى الحيز البلاسمي

توزع سوائل الجسم



حجوم توزع الدواء المختلفة (1)

- حالما يدخل الدواء إلى الدوران فإنه يمكن أن يتوزع في أحد القطاعات الثلاثة لماء الجسم أو أن يحتجز في بعض المقرات الخلوية

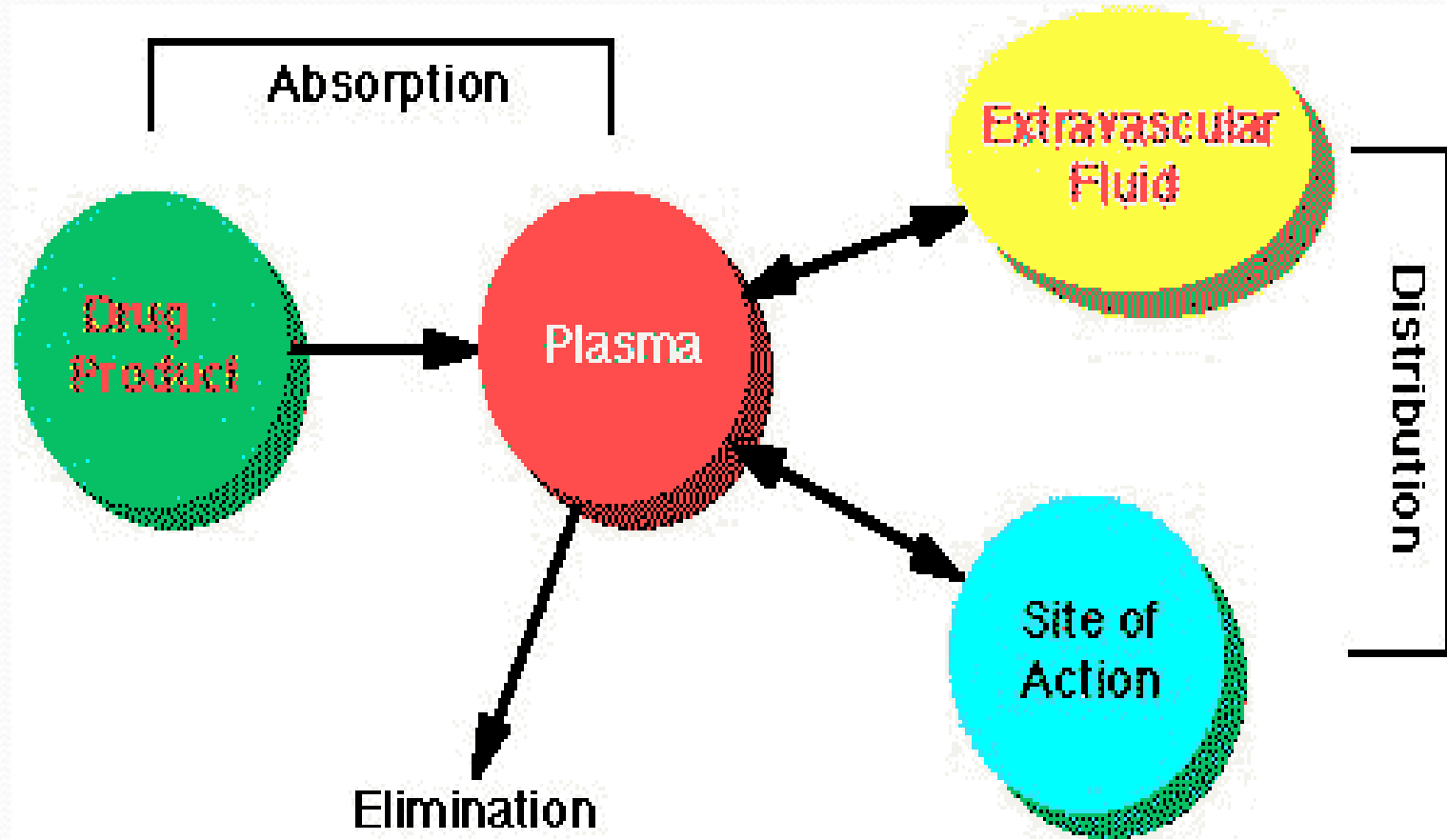
- **الحيز (القطاع) البلاسمي:**

إذا كان **الوزن الجزيئي للدواء كبيراً** أو كان **ارتباطه قوياً ببروتينات البلازما** يصعب عليه الخروج من الفسحات الوصلية للشعريات الدموية ويحتبس بشكل فعال في البلازما التي تمثل حوالي ٤ ليتر من سائل الجسم (**مثال الهيبارين heparin**)

حجوم توزع الدواء المختلفة (2)

- **السائل خارج الخلوي:** يمكن للأدوية المحبة للماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض أن تدخل إلى السائل الخلالي عبر الفسحات الوصلية للشعريات الدموية، لكن الأدوية المحبة للماء لا تستطيع عبور الأغشية الخلوية والدخول إلى داخل الخلايا. في هذه الحالة يتوزع الدواء في **السائل خارج الخلوي** (البلازما + السائل الخلالي) الذي يمثل حوالي 20 % من وزن الجسم (مثال aminoglycosides)
- **ماء الجسم الإجمالي:** يمكن للأدوية الكارهة للماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض أن تدخل عبر الفسحات الوصلية إلى الخلال، وعبر الأغشية الخلوية إلى السائل داخل الخلوي لذلك يتوزع الدواء في كل سوائل الجسم (مثال ethanol)

توزيع الدواء مع وجود الإطار



توزيع الدواء مع وجود الإطار

- يوجد طوران لتوزيع الدواء:

- **طور التوزيع السريع:** ينتقل فيه الدواء من البلازما إلى الخلايا والسوائل داخل الخلوية

- **طور الإطار:** يغادر فيه الدواء القطاع البلازمي ويفقد من الجسم عن طريق الإطار الكلوي أو الصفراوي أو التحول الحيوي في الكبد مثلاً

- يتناسب معدل إطار الدواء مع **تركيزه البلازمي** الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن وذلك لأن عمليات الإطار غير قابلة للإشباع

التنافس على الارتباط بين الأدوية

- عند إعطاء دوائين يتميزان **بألفة عالية** تجاه الألبومين فإنهما يتنافسان على **مقرات الارتباط**
- تقسم الأدوية ذات الألفة العالية تجاه الألبومين إلى صنفين حسب الجرعة الدوائية:
 - إذا كانت الجرعة الدوائية أقل من السعة الرابطة للألبومين يكون **الجزء المرتبط** من الدواء عالياً وهي حالة معظم الأدوية
 - إذا كانت الجرعة الدوائية أكبر بكثير من مقرات الارتباط يكون **الجزء الحر** من الدواء عالياً

الأهمية السريرية للانزياح الدوائي

- عند إعطاء دواء من الصنف الأول مثل **tolbutamide** الخافض لسكر الدم (نسبة الارتباط بالألبومين 95 %) ← **دواء خامل**
- إذا أعطي هذا المريض دواء آخر من الصنف الثاني مثل مضاد حيوي سلفوناميدي **sulfonamide** فإن المضاد الحيوي سيزيح **tolbutamide** عن الألبومين ← زيادة الجزء الحر الفعال من **tolbutamide** ← **خطر هبوط سكر الدم**

علاقة انزياح الدواء مع حجم التوزع الظاهري

- يعتمد تأثير انزياح الدواء عن الألبومين على:
 - حجم التوزع الظاهري V_d
 - المنسب العلاجي للدواء
- إذا كان V_d كبيراً فإن الدواء المنزاح سيتوزع إلى المحيط (تبدل بسيط في الجزء الحر)
- إذا كان V_d صغيراً فإن الدواء المنزاح لا ينتقل إلى الأنسجة بشكل كبير (زيادة كبيرة في الجزء الحر)
- قد يسبب انزياح الدواء عن مقدرات ارتباطه البروتينية تأثيرات غير مرغوبة أو سمية خاصة إذا كانت النافذة العلاجية للدواء ضيقة

التوزع الظاهري والعمر النصفى للدواء

- يؤثر حجم التوزع الكبير على العمر النصفى للدواء $t_{1/2}$
- حجم التوزع الظاهري كبير ← معظم الدواء موجود في الحيز خارج البلاسمي الأمر الذي يعني أن:
 - الدواء غير متوافر للإطراح
 - زيادة العمر النصفى للدواء
- أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النصفى للدواء
$$t_{1/2} = (V_d \times 0.693) / Cl$$

العوامل المؤثرة في التوزع الدوائي (1)

- نسبة السوائل في العضوية:

- العمر (الرضع)

- التجفاف

- نسبة النسيج الشحمي:

- البدانة

- العمر

- العوامل الهيموديناميكية:

- حالة الصدمة

- قصور القلب المزمن

العوامل المؤثرة في التوزيع الدوائي (2)

• اضطراب بروتينات الدم:

- نقص تركيز الألبومين albuminemia
- نقص تركيز α 1 glycoprotein acid
- زيادة تركيز α 1 glycoprotein acid

اضطراب بروتينات الدم (1)

● نقص تركيز الألبومين:

- الحمل pregnancy
- التناذر النفروزي nephrotic syndrome
- سوء التغذية malnutrition
- الحروق الكبيرة burns
- تشمع الكبد cirrhosis

اضطراب بروتينات الدم (2)

- نقص تركيز $\alpha 1$ glycoprotein acid:

- الحمل pregnancy
- مانعات الحمل الفموية oral contraceptives
- العمر (حديثي الولادة)
- تشمع الكبد cirrhosis

- زيادة تركيز $\alpha 1$ glycoprotein acid:

- الحالات الالتهابية inflammatory states
- الحالات الإنتانية الشديدة severe infectious states
- الإصابات المفصلية rheumatologic affections