

الحرائك الدوائية & التأثيرات الدوائية

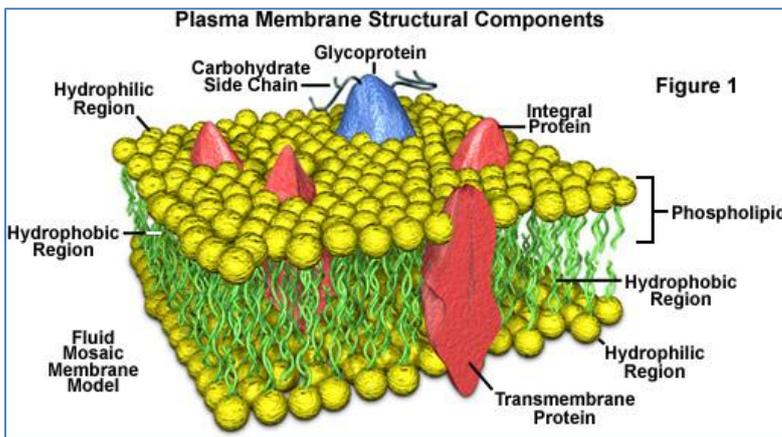
Pharmacokinetics & Pharmacodynamics

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يدرس ماذا يفعل الجسم في الدواء (what the body does to the drug) وهو أحد فروع علم الأدوية الذي يتعامل مع الدواء بدءاً من الامتصاص absorption ثم التوزيع distribution ثم الاستقلاب metabolism وأخيراً الإطراح excretion .

أولاً: امتصاص الدواء Drug absorption

وهي انتقال المادة الدوائية من مكان الإعطاء إلى الدم، حيث يتم نقل الأدوية التي تعطى عبر الفم مثلاً عبر المسلك الهضمي إلى مجرى الدم، أو عند الإعطاء إنشاقاً عبر الأغشية المخاطية للدم وهكذا. على الدواء أن يعبر الأغشية الخلوية للأنسجة لكي يمتص ويصل للدم. ملاحظة: في الإعطاء الوريدي تصل المادة بكليتها للدم، أما بقية المسالك فلا تصل المادة كاملاً للدم لأنها لن تمتص بشكل كامل.



الغشاء الخلوي plasma membrane

ويسمى أيضاً الغشاء البلازمي ويتألف من:

- طبقة ثنائية شحمية من الشحوم الفوسفورية
- الكوليسترول
- شحوم سكرية
- طبقة بروتينية (بروتينات عابرة للغشاء وبروتينات سكرية).

آليات انتقال الدواء عبر الأغشية

1- الانتشار السلبي أو المنفعل Passive diffusion

يكون تدرج التركيز عبر الغشاء الفاصل بين فراغين في الجسم هو القوة المحركة لهذه العملية.

- من التركيز المرتفع إلى المنخفض.
- لا يحتاج طاقة
- لا يشترك فيه أي مادة ناقلة.
- غير نوعي
- غير قابل للإشباع
- لا يوجد منافسة

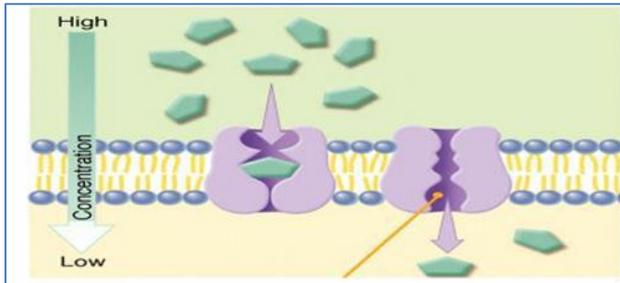
تمتص غالبية الأدوية بهذه الآلية.

- الأدوية القابلة للانحلال في الماء تخترق غشاء الخلية من خلال القنوات المائية aqueous channels أو المسام في الغشاء.
- الأدوية القابلة للانحلال في الدسم تنتقل بسهولة عبر معظم الأغشية الحيوية بسبب قابليتها للانحلال في الغشاء الخلوي ثنائي الطبقة الدسمة.

ويستمر الانتقال حتى الوصول لمرحلة التوازن بين طرفي الغشاء.

2- الانتشار الميسر Facilitated diffusion

يمكن أن تدخل بعض المواد الخلية من خلال بروتينات ناقلة carrier عابرة الغشاء تسهل مرور الجزيئات الكبيرة بعد أن تحدث تغيرات شكلية في الغشاء ، مما يسمح بمرور الأدوية أو الجزيئات داخلية المنشأ endogenous إلى داخل الخلايا.

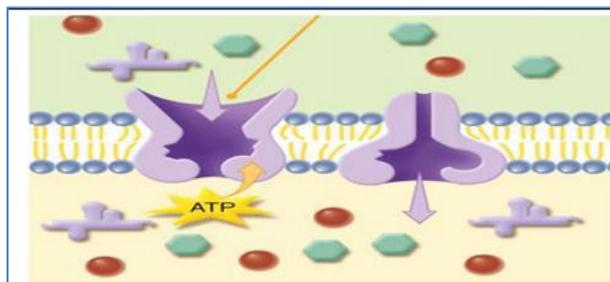


- النقل يتم من منطقة ذات تركيز عالٍ إلى منطقة ذات تركيز منخفض.
- لا تتطلب طاقة.
- نقل نوعي للمادة
- هذه العملية قابلة للإشباع

• يمكن أن يتم تثبيطها بواسطة مركبات تتنافس على الناقل
مثالها نواقل GLUT التي تنقل جزيئة الجلوكوز القطبية عبر الغشاء (من الدم لداخل الخلايا).

3- النقل الفعال Active transport

تشارك في هذا النمط من إدخال الدواء بروتينات خاصة حاملة متواجدة على الغشاء، عدد قليل من الأدوية تنتقل بهذا الأسلوب باستخدام بروتينات ناقلة نوعية specific carrier proteins



- عكس مدروج التركيز من المنخفض إلى المرتفع
- يعتمد على الطاقة Energy-dependent
- نقل نوعي للمادة
- هذه العملية قابلة للإشباع
- يمكن أن يتم تثبيطها بواسطة مركبات تتنافس على الناقل
مثالها نواقل SGLT2 التي تنقل جزيئة الجلوكوز القطبية عبر الغشاء عكس مدروج التركيز (من البول إلى الدم).

4- الالتقام واللفظ الخلوي Endocytosis and exocytosis

يستخدم هذا النوع من الامتصاص لنقل الأدوية ذات الحجم الكبير بشكل استثنائي عبر غشاء الخلية. يتضمن الالتقام إحاطة الأدوية بواسطة الغشاء الخلوي والدخول إلى الخلية عن طريق تشكيل حويصلة فيه. مثال : نقل فيتامين B12 عبر جدار الأمعاء بمساعدة العامل الداخلي.

أما اللفظ الخلوي فهو عملية عكسية، حيث تستخدم الكثير من الخلايا exocytosis لإفراغ المواد إلى خارج الخلية من خلال عملية مماثلة لتشكل الحويصلة. مثال إفراز الأنسولين من حويصلاته خارج خلايا بيتا.

العوامل المؤثرة على الامتصاص

تدفق الدم إلى موقع الامتصاص

يكون تدفق الدم في الأمعاء مثلاً أكثر منه في المعدة، لذا يكون الامتصاص من الأمعاء أفضل من المعدة . العضلات نسيج غني بالتروية الدموية لذلك خيار الحقن العضلي سريع وفعال.

المساحة الكلية المتاحة للامتصاص

سطح الأمعاء خشن وغني بالزغابات المعوية الصغيرة، وتكون مساحة سطح الأمعاء حوالي 1000 ضعف سطح المعدة، مما يجعل امتصاص الأدوية عبر الأمعاء أكثر كفاءة. الأغشية المخاطية التنفسية ذات سطح امتصاص عالي جداً لذلك هي سبيل مثالي لوصول الأدوية للدم.

زمن التماس مع سطح الامتصاص

إذا تحرك الدواء من خلال الجهاز الهضمي بسرعة كبيرة، كما يحدث في حالة الإسهال الشديد، لا يتم امتصاصه بشكل جيد.

ملاحظة: وجود الطعام في المعدة يبطئ إفراغ المعدة لذلك يكون امتصاص الدواء الذي يتم تناوله مع وجبة بشكل عام أبطأ بكثير كسرعة امتصاص، لكن تأثيره على معدل الامتصاص فهو متغير حسب المادة الدوائية.

خصائص الدواء

- قطبية الدواء

الأدوية المحبة جداً للماء Very hydrophilic drugs يمكن ألا تمتص جيداً حيث أنها لا تستطيع عبور المكون الدسم لغشاء الخلية بسهولة. الأدوية المنحلة بالدسم بشكل مفرط يمكن ألا تتحل بشكل كافٍ في طبقة الماء قرب غشاء الخلية ولا تستطيع الاختلاط بسوائل الجسم المائية. لذلك الأمثل للدواء أن يكون كاره للماء مع بعض الذوبانية في المحاليل المائية لذلك أغلب الأدوية إما حموض أو أسس ضعيفة.

- تشرد الدواء

عبور الدواء عبر الغشاء يكون أسهل بصورة غير مشحونة. لذلك فمثلاً الأدوية الحمضية كالأسبرين تمتص بشكل أفضل في المعدة لأنها في هذا الوسط الحمضي ستكون غير متشردة. أما الأدوية القلوية كالمورفين تمتص بشكل أفضل في الأمعاء (لأنها في المعدة ستكون متشردة).

- ثباتية الدواء تجاه العصارات الهاضمة، فمثلاً البنسلين يتخرب في السبيل الهضمي.

- حجم جزيئات الدواء يلعب دوراً هاماً في الامتصاص (طحن المادة الدوائية وحجمها يؤثر على مدى امتصاصها).

التوافر الحيوي Bioavailability

هو معدل وصول الدواء إلى الدوران الجهازى، ويحسب من خلال حساب الكمية الممتصة مقسومة على الكمية المعطاة من الدواء.

على سبيل المثال، إذا تم تناول 100 ملغ من الأدوية عن طريق الفم يتم امتصاص 70 ملغ دون تغيير، يكون التوافر الحيوي هو 70%، أما الدواء الذي يعطى وردياً فتوافره الحيوي 100%.

إن تحديد التوافر الحيوي مهم بالنسبة لحساب جرعات الدواء للطرق غير الوريدية، لأن الجزء الفعال من الدواء هو الجزء الذي يصل للدم، فبالنسبة للدواء السابق لو فرضنا أن أقل كمية فعالة من الدواء في الجسم هي 80 ملغ،

ووصل منها 70 ملغ فقط فهناك مشكلة، لذلك علينا تعديل الجرعة البدئية «الـ 100 ملغ» وزيادتها بما يتناسب مع التوافر الحيوي.

العوامل الرئيسية التي تؤثر على التوافر الحيوي:

- أي شيء يؤثر على مدى الامتصاص.
- تأثير المرور الأول أي الاستقلاب الكبدي بالنسبة للأدوية الفموية قبل وصول الدواء للدوران الجهازي لأنه يمكن أن يخرب جزء من الدواء الممتص (وهذا خاص بالأدوية الفموية فقط).

مثال عملي لحساب التوافر الحيوي:

دواء يعطى بجرعة 300 ملغ، يمتص منه 70%، ومن ثم يتخرب ضمن الكبد في العبور الأول 60%، فما هو التوافر الحيوي للدواء؟

- ✓ 70 % امتصاص أي 210 ملغ امتصت ووصلت للكبد.
- ✓ 40 % فقط من 210 ملغ نجا من الاستقلاب الكبدي ووصل للدم أي 84 ملغ وهي قيمة التوافر الحيوي أو المادة التي وصلت للدم دون تغيير.

ثانياً: توزع الدواء Drug Distribution

وهو حركة الدواء العكوسة (بعد امتصاصه إلى الدم)، وانتقاله بين الدم والسوائل خارج الخلايا والنسج داخل الخلية المختلفة كالعضلات والشحوم ونسيج الدماغ (وذلك لكي يبدي تأثيراته)، وإن حركته العكوسة بين الدم والسائل خارج الخلوي وداخل الخلايا (الحجيرات الثلاثة) هي حسب مدرج التركيز.
تذكرة: يبلغ حجم السوائل الكلي في جسم شخص يزن 70 كغ ما يقارب 42 ل تتوزع بين الحجرات الثلاثة كالتالي: 28 ل داخل الخلايا - 10 ل سوائل خارج خلوية - 4 ل بلازما

العوامل المؤثرة على توزع الدواء

حجم العضو أو النسيج

ان حجم العضو أو النسيج يحدد مدرج التركيز بين الدم وهذا العضو.
فعلى سبيل المثال يمكن العضلات الهيكلية ان تأخذ كمية ضخمة من الدواء وذلك لان تركيز الدواء داخل النسيج العضلي يبقى منخفضاً وبالتالي يكون مدرج التركيز ما بين الدم وهذا النسيج مرتفع، وعلى العكس من ذلك فان الدماغ عضو اصغر وبالتالي فان توزع كميات اصغر من الدواء اليه سيؤدي لرفع تراكيز الدواء في هذا النسيج الى مستوى يجعل مدرج التركيز بين الدماغ والدم صفر مما يمنع نسيج الدماغ من اخذ كميات أخرى من هذا الدواء.

تدفق الدم Blood flow

يختلف معدل تدفق الدم إلى مختلف الأنسجة بشكل كبير.
مثلا يكون تدفق الدم إلى الأجهزة الغنية بالأوعية الدموية كالدماغ والكبد والكلى كبيراً، أما معدل تدفق الدم في النسيج الدهني Adipose والعظم فهو من أقل المعدلات.

الحواجز التشريحية (بنية الشعيرات الدموية ونفوذيتها)

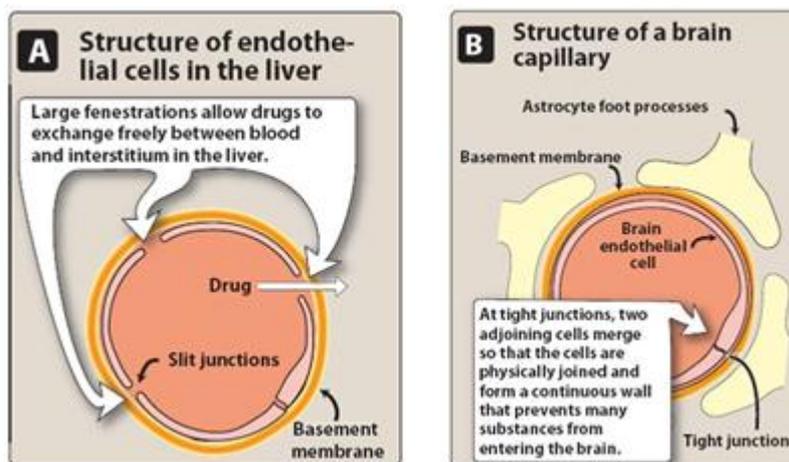
يوجد في الجسم حواجز تشريحية تمنع عبور الكثير من المواد عبرها أهمها الحاجز الدماغي الشوكي والحاجز المشيمي.

- ففي الدماغ تكون الأوعية الدموية الشعرية المغذية له ذات بنية مميزة بحيث أن الخلايا البطانية لا تترك بينها أي فراغات طولية «كما هي العادة» ولدخول الأدوية إلى الدماغ، يجب أن تعبر حصرا عبر الخلايا البطانية لهذه الشعيرات الدموية.

فحسب الطبيعة الكيميائية للدواء يتحدد العبور، حيث تخترق الأدوية المنحلة بالدمس الجملة العصبية المركزية بسهولة لأنها تنحل في غشاء الخلية البطاني وتدخل عبره (مثل النيوينتال والمخدرات)، بينما الأدوية المتشردة أو القطبية لا تدخل إلى الجهاز العصبي المركزي لأنها لا تستطيع المرور عبر الخلايا البطانية التي لا توجد بها تقاطعات طولية، أما الخيار الآخر للعبور هو النقل بطريقة النقل الفعال، مثلا يحمل ناقل نوعي دواء الليفودوبا إلى الدماغ (يستخدم لعلاج داء باركنسون).

- الحاجز الآخر بالجسم هو الحاجز المشيمي لدى الحامل، وإن الأدوية التي تعبر المشيمة هي التي قد تسبب أذيات للجنين تتراوح بين تأثيرات خفيفة إلى تأثيرات مشوهة للأجنة، مثل مثبطات ACE والفينيتوين التي تسبب تأثيرات مشوهة.

لذلك بالعموم دواء لا يستطيع عبور المشيمة هو دواء آمن أثناء الحمل، أما دواء يعبر المشيمة أماته يحدده كمية العبور وتأثير الدواء على الجنين.

الطبيعة الكيميائية للدواء

تؤثر بشكل كبير على قدرته على الانتشار من ناحية حجم الجزيئة وشحنتها. الدواء ذو الوزن الجزيئي المرتفع لن يستطيع العبور عبر مسام الشعيرات ولن يخرج خارج الدوران الدموي، أما الدواء ذو الوزن المنخفض يستطيع الخروج خارج الوعاء الشعري ويصل للحيز خارج الخلوي. ضمن الحيز خارج الخلوي في حال كان الدواء مشحونا أو قطبيا فإنه قد لا يستطيع عبور الغشاء الخلوي بسهولة ويبقى ضمن السائل خارج الخلوي أو يدخل القليل منه عبر فتحات الغشاء الخلوي، أما الأدوية المحبة للدمس وغير المشحونة تعبر معظم الأغشية الحيوية وهي تنحل في أغشية الدهون وتخترق سطح الخلية بالكامل لذلك ستدخل لداخل خلايا النسيج وبكميات كبيرة.

ارتباط الأدوية ببروتينات البلازما والنسج

- الارتباط ببروتينات البلازما :

الارتباط العكوس ببروتينات البلازما يسبب عزل الأدوية فتصبح غير قابلة للنفوذ ولا تستطيع العبور عبر مسام الشعيرات للأوعية الدموية.
الألبومين هو بروتين الربط الدوائي الرئيسي ويمكن أن يعمل كمخزن للأدوية فعندما ينخفض تركيز الدواء الحر بسبب الإطراح مثلا، يتفكك الدواء عن البروتين وبهذا يحافظ على تركيز الدواء الحر free drug كجزء ثابت في البلازما.
مثلا الوارفارين يرتبط بشدة ببروتينات البلازما ما يمنع انتشاره لخارج الأوعية.

ملاحظات:

- ✓ في أمراض الكبد المزمدة ينخفض اصطناع الألبومين وبالتالي يتأثر توزيع الدواء.
- ✓ تختلف الأدوية في ألفتها للارتباط بالألبومين، وهذا له أهمية كبرى عند المشاركة الدوائية، فعند مشاركة دوائين مختلفي الألفة تجاه الألبومين يعمل الدواء الأكثر ألفة على إزاحة الدواء الأقل ألفة ويرتبط هو مع الألبومين، مما يؤدي لزياده التركيز البلازمي الحر للدواء المزاح وبالتالي زياده كل من التأثيرات الدوائية والسمية له لأن الشكل الحر من الدواء هو الشكل الفعال، وكمثال على ذلك إزاحة مركبات السلفاناميد (صاد حيوي) للوارفارين (مضاد تخثر).

- الارتباط ببروتينات الأنسجة:

يمكن أن يتراكم العديد من الأدوية داخل الأنسجة وترتفع تراكيزها في الأنسجة إلى أعلى من التركيز في السائل خارج الخلية والدم نتيجة للارتباط مع الدهون أو البروتينات أو الأحماض النووية داخل هذه الأنسجة، وهكذا تسبب مخازن الأنسجة إطالة تأثير الدواء.
مثلا دواء الكلوروكين (للملاريا) يرتبط بقوة مع بروتينات النسج مما يسبب انخفاضا كبيرا في مستوياته بالدم.

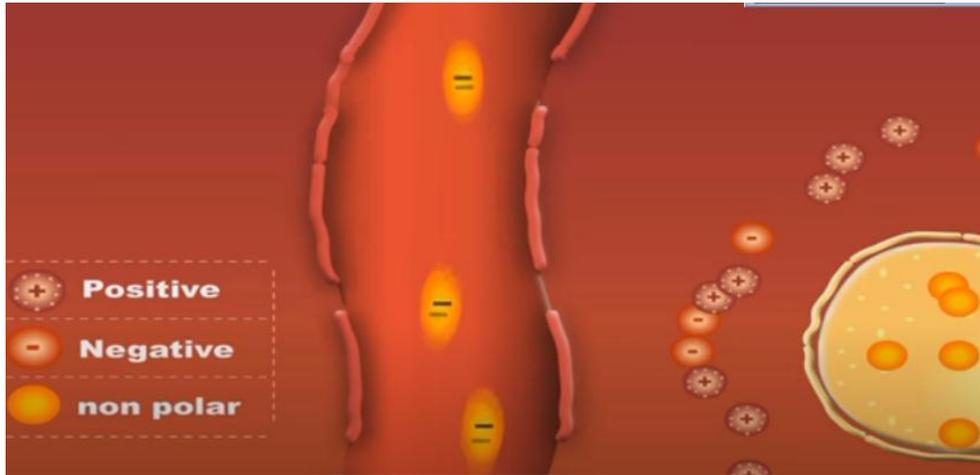
حجم التوزع Volume of distribution Vd

فور دخول الدواء للجسم يمكن أن يتوزع في الحجيرات الثلاثة وهي البلازما والسائل خارج أو داخل الخلوي (حجرة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة).

البلازما: إذا كان الوزن الجزيئي للدواء مرتفع جداً أو مرتبط بالبروتين بكثافة يبقى محتجزاً في البلازما الوعائية لأنه لا يستطيع العبور من مسامات الأوعية الدموية وبالنتيجة يكون له حجم توزع منخفض، (يبلغ حجم البلازما في شخص وزنه 70 كغ 4 ليتر) مثال: الهيبارين.

السائل خارج الخلوي: إذا كان الوزن الجزيئي للدواء منخفض والدواء محب للماء أو مشحون يمكنه أن يمر عبر طريق مسام الأوعية الشعرية و يدخل إلى السائل خارج الخلوي لكن لا يمكنه عبور الأغشية الخلوية للخلايا (بسبب شحنته)، لذا يتوزع في حجم هو مجموع البلازما والسائل خارج الخلايا أي 14 ليتر لشخص وزنه 70 كغ. مثال: المضادات الحيوية من نوع أمينوغلوكونيدات (جنتاميسين وأميكاسين وستربتومايسين).

الماء الكلي في الجسم: في حال كون الدواء ذو وزن جزيئي منخفض ومحب للدم وغير مشحون يمكن أن يتحرك بسهولة عبر السائل الخلالي interstitium ويمر عبر الأغشية الخلوية إلى السائل داخل الخلايا. لذلك يتوزع ضمن حجم حوالي 42 ليتر لشخص وزنه 70 كغ أي يتوزع ضمن الحجرات الثلاثة، مثل الإيتانول.



توزع الأدوية حسب حجمها وشحنتها بين الحجيرات الثلاثة

هل يوجد ألفة لبعض الأدوية للتوزع بشكل أكبر تجاه أنسجة معينة؟

نعم يوجد ذلك.

- فمثلا الكالسيوم ألفته للنسيج العظمي.
- مركبات الديجوكسين المقوية للقلب ألفتها الأكبر للتوزع نحو القلب.
- تيوبنتال مخدر ومنوم يتوزع في الأنسجة الدهنية والدماغ.

حساب حجم التوزع Vd Volume of distribution:

يحسب بقياس نسبة كمية الدواء في الجسم إلى تركيزه في الدم بعد إعطائه وريديا.

حجم التوزع (ل) = كمية الدواء المعطاة (ملغ) / تركيز المادة الدوائية في الدم بعد إعطائه وريديا (ملغ/ل)
مثلا:

- ✓ دواء أعطي منه كمية 100 ملغ وريديا، تم قياس التركيز الدموي منه بعد الحقن (أي بعد أن توزع الدواء على الحجيرات الثلاثة) فكان التركيز 2ملغ/ل، فإن حجم التوزع = $2/100$ أي 50 ل.
- ✓ دواء أعطي منه كمية 10 ملغ وريديا، تم قياس التركيز الدموي منه بعد الحقن فكان التركيز 2.5ملغ/ل، فإن حجم التوزع = $2.5/10$ أي 4 ل

ملاحظات حول حجم التوزع

- ✓ حجم التوزع هو رقم افتراضي فقد يبلغ مثلا 80 ل ومن المعلوم أن الإنسان يحوي فقط 42 ل سوائل.
- ✓ كلما زاد حجم التوزع يعني أن الدواء ينتشر بشدة داخل الجسم والعكس صحيح.
- ✓ كلما زاد تراكم الدواء في الدم كلما نقص حجم التوزع.
- ✓ الدواء الذي يرتبط بشدة ببروتينات الدم يملك حجم توزع منخفض.
- ✓ لكل دواء حجم توزع خاص به.
- ✓ إن انخفاض حجم التوزع لا يعني أن الدواء سيء، بل حسب المراد من الدواء، فمثلا الهيبارين ذكرنا أن حجم توزعه منخفض أي أن تراكيزه في الدم هي المرتفعة وليس بالأنسجة، ومن المعلوم أن مكان عمل الهيبارين كمضاد تخثر هو الدم.

تأثير حجم التوزع على مدة بقاء الدواء في الجسم
يتعلق فترة تأثير الدواء بحجم التوزع لأن إطراره يعتمد على كمية الأدوية التي تصل إلى الكبد أو الكلية في كل وحدة من الزمن.

إذا كان الدواء ذو Vd كبير، يكون معظمه في الفراغ خارج البلازما ويكون غير متوفر لأجهزة الاستقلاب والإطراح، لذلك يمكن لأي عامل يزيد من Vd أن يزيد مدة عمل الدواء.

ثالثا: استقلاب الدواء Drug Metabolism

استقلاب الدواء هو آلية طبيعية لدى الجسم للتخلص من المواد السامة للجسم، وباعتبار أن أغلب الأدوية محبة للدهون فلا بد من وجود آلية تساعد الجسم على التخلص من هذه المادة وأول خطوة هي زيادة قطبية هذه المادة. ذلك لأن المادة الأليفة للدهون عندما ترتشح في الكلية عبر الكبيبة لإطراحها فإنها نتيجة طبيعتها المحبة للدهون ستعود وتعبر عبر الأغشية الخلوية للأنايب الكلوية ويعاد امتصاصها للدم، ولن يستطيع الجسم التخلص منها بسهولة، لذلك لا بد من استقلابها.

إذن هدف عمليات الاستقلاب هو تحويل الدواء إلى مركبات منحلة بالماء من خلال زيادة قطبيتها polarity وبشكل غير عكس لتسهيل التخلص منها.
تحدث معظم عمليات الاستقلاب في الكبد وبعض العمليات في الكلية والأمعاء.

أنواع الاستقلاب

يتم الاستقلاب عبر طورين أو نمطين:

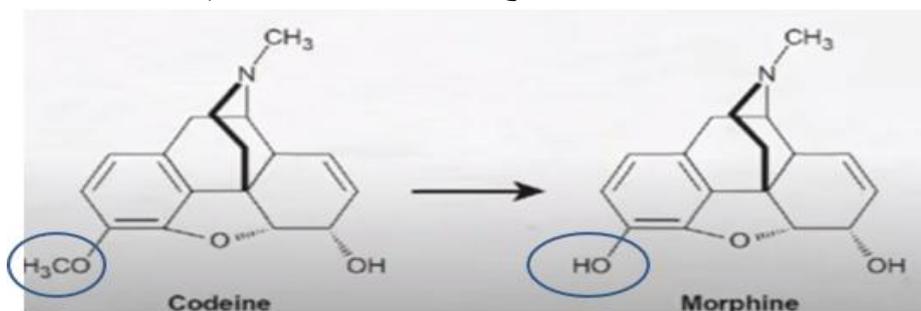
Phase I Metabolism: تفاعلات تهدف زيادة قطبية الدواء عبر إضافة أو كشف وإظهار جذور قطبية معينة مثل OH-SH-NH₂

تشمل تفاعلات أكسدة تتم بتوسط إنزيمات السيتوكروم CYP450 (نزع ألكلة- نزع أمين) بالإضافة لتفاعلات أكسدة (نزع هيدروجين) تتم عبر إنزيمات الديهيدروجيناز وتفاعلات إرجاع (إنزيمات الديرديكتاز)، حلمهة (إنزيمات إستراز أو أميداز).

يوجد عدة نظائر لإنزيمات للسيتوكروم منها:

CYP3A4- CYP1A2 - CYP2C9-CYP2C19 أشهرها وأهمها CYP3A4

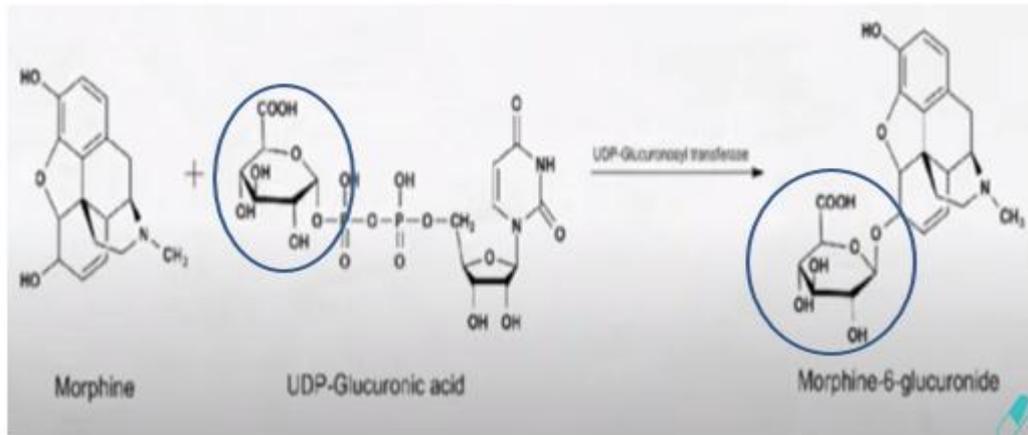
مثال عن تفاعل أكسدة عبر إنزيمات P450 (نزع ألكيل) حيث تم نزع الألكيل (الميثيل) عبر إنزيم سيتوكروم (CYP2D6) وإظهار المجموعة OH القطبية فأصبح المركب أكثر حبا للماء (استقلب من كوديين إلى مورفين).



Phase II Metabolism: تفاعلات هدفها زيادة قطبية المادة عبر اقتران الدواء مع مركبات قطبية.

(قرن حمض غلوكورونيك - غلوتاتيون - غليسين - أستلة - سلفنة)

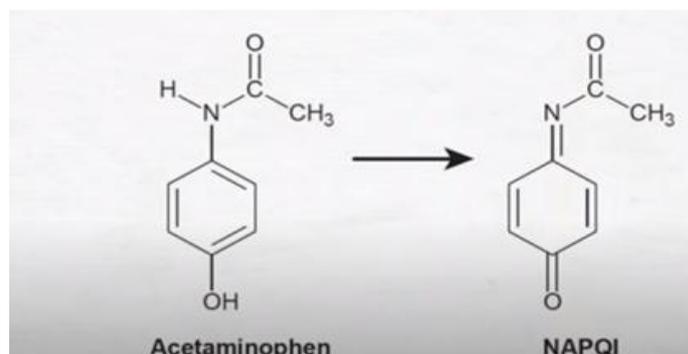
مثال عن تفاعل اقتران غلوكوروني لمركب المورفين:



قد يستقلب الدواء عبر الطور الأول أو عبر الطور الثاني أو كليهما.

دواء الأسيثامينوفين أو الباراسيتامول يصبح سام للخلاية الكبدية ويسبب تخرر كبدى بجرعة تتجاوز 20 حبة، فما الذى يحدث؟

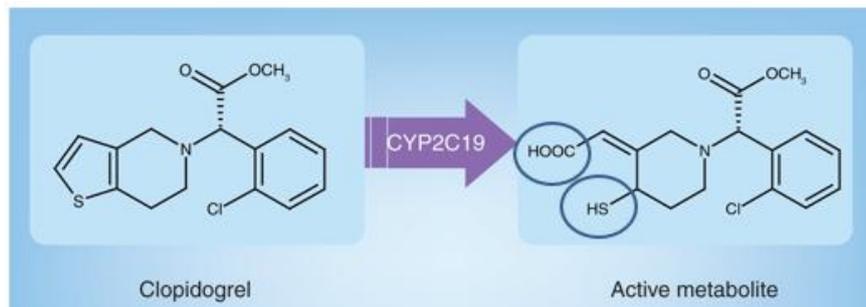
- يستقلب الباراسيتامول عادة عبر تفاعلات الاقتران مثل حمض غلوكورونيك والسلفات ليتكون مستقلب غير ضار (تفاعلات الطور II).
- عند فرط الجرعة يستنفذ حمض غلوكورونيك والسلفات ويتفعل سبيل استقلابي آخر معتمد على السيتوكروم ليتشكل مركب وسطي ارتكاسي (يسمى NAPQI).
- هذا المستقلب يرتبط مع الغلوتاثيون "في حال وجوده" ليشكل مركب غير سام.
- لكن في حال عدم كفاية الغلوتاثيون "نتيجة استنزافه أيضا" فإن هذا المركب الوسطي سيتحد مع البروتينات الأساسية في الكبد ويسبب أذيته وتخرر الخلايا.
- الحل الإسعافي هنا إعطاء مركبات تحوي زمرة الكبريت "مثل أسيتيل سيستئين" سيتفاعل معها المركب الوسطي الارتكاسي ولن يضر بروتينات خلايا الكبد.
- الكحول يحث تفاعلات الطور I الاستقلابي "عبر السيتوكروم" أكثر من الطور II لذلك يزيد سمية السيتامول.
- أيضا في أمراض الكبد المزمنة قد يتم استنزاف حمض غلوكورونيك والسلفات والغلوتاثيون مما قد يحول الجرعة الطبيعية للسيتامول لجرعة سامة.



المركب الارتكاسي الناتج عن أكسدة السيتوكروم

مرحلة ما بعد الاستقلاب

- قد يتم تفعيل الدواء: مثلا دواء كلوبيدوغريل عبارة عن طليعة دواء Prodrug غير فعالة عندما يستقلب في الكبد عبر إنزيم CYP2C19 فإنه يتحول للشكل الفعال.



- قد يستقلب جزء من الدواء إلى مستقلبات فعالة، وهنا يصبح التأثير متآزر بين جزء الدواء الباقي ومستقلباته الفعالة مثل خافض السكر غليبورايد يدوم فعله مع مستقلباته لأكثر من 24 ساعة ويخشى من هبوط السكر معه، وكذلك مضادات القلق ديازيبام.
- قد ينقص فعل الدواء نتيجة استقلاب جزء منه لمستقلبات غير فعالة مثلا 50 أو 80% من الدواء يتخرب كما حال أغلب الأدوية.
- قد يترك الدواء دون تبدل، أي هذه الأدوية لا نستطيع التخلص من فعلها إلا عبر إطراحها.

أنواع العبور الكبدي

- الأدوية التي تعطى فمويا عبر المسلك الهضمي لها عبورين للكبد، أولهما من الأمعاء للكبد عبر وريد الباب أي قبل دخولها الدم الجهازى، ثم عبور آخر بعد دخولها الدم الجهازى، وإن العبور الأول من أسباب انخفاض التوافر الحيوى للأدوية الفموية.
- الأدوية التي تعطى عبر الطرق الأخرى دون المسلك الهضمي ستتجنب العبور الكبدي الأول ويبقى لها العبور الكبدي بعد أن تدخل الدم الجهازى.
- لنفرض دواء سيتخرب بالكامل أو بشكل شبه كامل نتيجة أول استقلاب كبدي فلو أعطي هذا الدواء فمويا لتخرب بالكامل في الكبد قبل وصوله للدم الجهازى نتيجة المرور الكبدي الأول ولن نستفيد منه، أما طرق الإعطاء غير الفموية ستمر المادة لاحقا للكبد بعد أن تكون أعطت تأثيرها الدوائى في الجسم وليس بالبده.
- مادة النتروغليسرين مثال على مادة تتخرب نتيجة المرور الكبدي الأول لذا نعطيها بطرق أخرى غير المسلك الهضمي.
- لو كان يتخرب من الدواء 70% فيجب أن نأخذ هذا بالحسبان لتحديد الجرعة المتناولة بحيث تكون الجرعة التي تصل للدم فعالة.

محرضات ومثبطات إنزيمات P450

- محرضات إنزيمات P450 هي المواد التي تزيد من انتاج الأنزيمات وتسرع الاستقلاب وبالتالي يحتاج الجسم إلى جرعات أعلى من الدواء للحصول على نفس التأثير العلاجي ومثالها التدخين.
- بعض الأدوية تثبط انتاج هذه الأنزيمات وبالتالي يتراكم الدواء في الجسم مما قد يسبب سمية.
- كما أنه يوجد اختلافات وراثية بين الأشخاص تؤثر على كفاءة عمل هذه الإنزيمات.

أمثلة تداخلات دوائية ناتجة عن تفاعلات الاستقلاب

- الأدوية المضادة للفطور زمرة الأزول مثل الفلوكونازول والإتراكونازول أو مضادات الجراثيم مثل الكلاريثرومايسين تثبط إنزيمات CYP3A4 بشدة، في حين على العكس فإن دواء مضاد للصرع فينيتوين سيحفز إنزيمات CYP3A4، لذلك أي دواء يستقلب عبر هذا الإنزيم سيتأثر استقلابه وهذا يسمى تداخل دوائي. مثلاً دواء خافض للكوليسترول أتورفاستاتين يستقلب ويتخرب عبر إنزيم CYP3A4 لذلك إعطاء الإتراكونازول مع الأتورفاستاتين المتزامن سيزيد تأثيرات الأتورفاستاتين نتيجة انخفاض استقلابه، وعلى العكس سينقص تأثير أتورفاستاتين عند إعطائه مع الفينيتوين نتيجة زيادة استقلابه.

- دواء الكلوبيدو غريل ذكرنا أنه يتفعل عبر CYP2C19، لذلك أي دواء يثبط CYP2C19 يعني أن الكلوبيدو غريل سيبقى طليعة دواء ولن يتفعل، أدوية مضادة للحموضة مثل أوميبرازول تثبط الإنزيم جزئياً، أي أن الإعطاء المتزامن لـ أوميبرازول مع الكلوبيدو غريل سيؤدي لإنخفاض فعالية الكلوبيدو غريل. - مضاد تخثر وارفارين يتم التخلص منه عبر إنزيم CYP2C9، دواء مهدئ فينوباربيتال يحفز الإنزيم، لذلك إعطاء فينوباربيتال مع الوارفارين سويًا ينقص تأثيرات الوارفارين.

رابعاً: الإطراح Excretion

الإطراح عملية إزالة الدواء أو مستقلباته من الجسم، وإن الوسيلة الوحيدة للتخلص من الأدوية التي لا تستقلب أو أن مستقلباتها فعالة هي عبر إطراحها. الإطراح يتم بشكل أساسي في البول urine أو مع الصفراء bile، لذلك فالمرضى المصابين بمشاكل كلوية أو كبدية يمكن أن يكون لديهم مستويات مرتفعة من الدواء، لذلك عليهم مراقبة الجرعة الدوائية لتجنب حدوث سمية دوائية لذلك يوجد تعديل جرعة كبدية وآخر كلوي. يتم الإطراح من الجسم بطرق أخرى كالدموع tears و العرق sweat و النفس breath واللعاب saliva والحليب عند المرضعات.

الإطراح عبر الكلية:

ترتشح بعض الأدوية غير المرتبطة مع البروتين بالبدا عبر الكلية لتصل إلى الأنابيب. كما أن بعض الأدوية التي لم ترتشح عبر الكلية تطرح في البول من قبل النبيب القريب عبر النقل الفعال «من التركيز المنخفض للدواء في الدم إلى التركيز المرتفع في البول». عندما تصل بعض الأدوية إلى الأنبوب البعيد فإنها في حال كانت ذات طبيعة غير متشردة أو محبة للدهون يمكن أن تعود عبر الأغشية الخلوية للأنابيب ومع مدروج التركيز إلى الدم (من المرتفع إلى المنخفض) وبالتالي يصعب إطراحها. كقاعدة عامة: نتخلص من الأدوية ذات الطبيعة الحامضية بقلونة البول (لكي نحول المادة لصفة متشردة ونمنعها من عبور الغشاء الخلوي للأنابيب) فمثلاً للتخلص من الفينوباربيتال الحامضي نعطي بيكربونات لقلونة البول، وبالعكس لمادة كلوية نحضن البول. يدعى ذلك بالمصيدة الأيونية.

العمر النصف للدواء drug half-life

هو الزمن اللازم لانخفاض كمية أو تركيز الدواء إلى 50% من قيمتها السابقة.

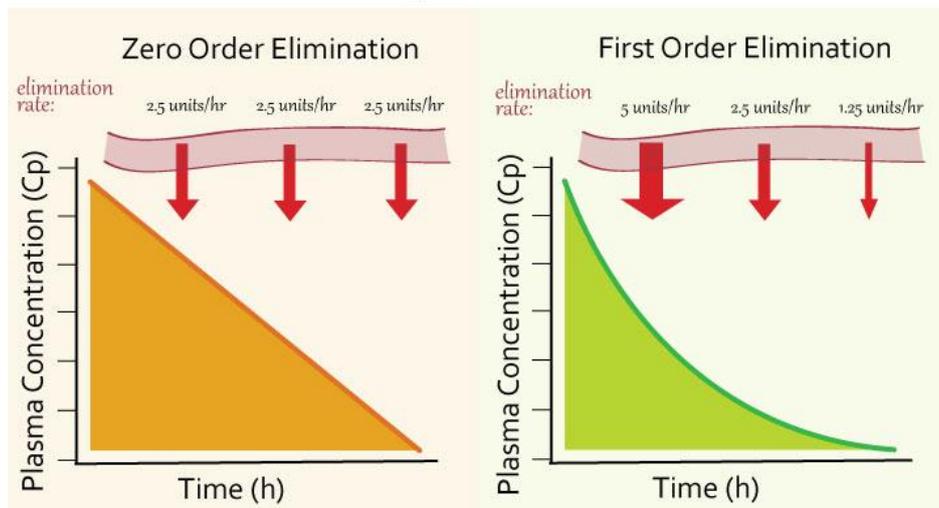
الحالات السريرية التي تؤدي لتغيير نصف العمر

- حالات شذوذ معينة تسبب زيادة في نصف عمر الأدوية نحتاج معها لضبط الجرعة:
 - (1) تناقص في تدفق الدم في الكلية أو الكبد، مثال في حالة الصدمة القلبية أو قصور القلب أو النزف.
 - (2) انخفاض القدرة على استخراج الدواء من البلازما كأمراض الكلى.
 - (3) انخفاض الاستقلاب كما في تشمع الكبد أو القصور الكبدي يحتاج هؤلاء المرضى لتخفيض الجرعة أو إنقاص تواتر الجرعات.
- بالعكس يمكن أن يتناقص نصف عمر الدواء بسبب تناقص ارتباط البروتين مما يتطلب جرعات أعلى أو زيادة تواتر الجرعات.

التخلص من الدواء Elimination of drug

- نتخلص من فعل الدواء إما عبر استقلابه أو إطراحه.
- أغلب الأدوية تتبع في التخلص منها لحركية الدرجة واحد.
- أي تتناسب سرعة التخلص منها طردا مع تركيزها الأولي، أي كلما كان التركيز أعلى كلما كانت كمية الدواء التي نتخلص منها في واحدة الزمن أعلى.
- وإن لهذه الأدوية نصف عمر إطراحي ثابت بغض النظر عن كمية الدواء في الجسم.
- وإن تركيز الدواء في الدم سينخفض بمقدار 50% مع كل انقضاء لزمان يساوي نصف العمر الحيوي للدواء، مثلا 5 وحدة/ ساعة ثم 2.5 وحدة / ساعة ثم 1.25 وحدة/ ساعة.
- تسمى هذه حركية الدرجة الأولى.

- قلة من الأدوية تتبع لحركية الدرجة صفر.
- حيث أن سرعة التخلص من الدواء ثابتة بغض النظر عن التركيز، أي أن آليات التخلص من الدواء تصل للإشباع مبكرا حتى في ظل تراكيز منخفضة من الدواء، مثلا 2.5 وحدة/ساعة ثم 2.5 وحدة/ساعة ثم 2.5 وحدة/ساعة.
- هنا نصف العمر الإطراحي متغير حسب تركيز الدواء البدئي لذلك لا معنى له ومثال على ذلك الإيتانول.

Drug Elimination

مثال عملي:

دواء X عمر نصفه 4 ساعة يتبع بالتخلص منه حركية الدرجة الأولى.

لجرعة 200 ملغ من دواء X:

• بعد 4 ساعة يصبح: 100 ملغ ثم بعد 4 ساعة 50 ثم 25 ثم 12.5 ثم 6.25 وهكذا لجرعة 50 ملغ من نفس الدواء X:

• بعد 4 ساعة يصبح: 25 ملغ – ثم بعد 4 ساعة: 12.5 ثم 6.25 وهكذا

أي كل 4 ساعة تنقص نصف جرعة الدواء للنصف مهما كان عياره البدئي وهنا زمن النصف ثابت 4 ساعة.

دواء Y يتبع بالتخلص منه حركية الدرجة صفر.

نفرض كل ساعة ينقص فقط 25 ملغ من دواء Y

لو كان عياره الدواء Y البدئي 200 ملغ:

• بعد ساعة يصبح 175 ملغ، بعد ساعتين 150، بعد 3 ساعة 125، بعد 4 ساعة 100 وهكذا

أي احتجنا 4 ساعة للوصول لنصف كمية الدواء أي عمر النصف.

لو كان عيار نفس الدواء Y البدئي 100 ملغ:

• بعد ساعة يصبح 75، بعد ساعتين 50 أي وصلنا لعمر النصف خلال ساعتين.

بمعنى آخر يتغير عمر النصف بتغير كمية الدواء البدئية لذلك قيمة عمر النصف هنا متغيرة وغير مهمة.

أي بالمحصلة فإن زمن النصف يبقى ثابتا بغض النظر عن التركيز البدئي بالنسبة للأدوية التي يتم التخلص منها

عبر حركية الدرجة الأولى، في حين يتغير مع الأدوية التي نتخلص منها عبر حركية الدرجة صفر ويكون لا

معنى له.

التأثيرات الدوائية Pharmacodynamics

تدرس ماذا يفعل الدواء في الجسم (what the drug does to the body)

هو الفرع من علم الأدوية الذي يتعامل مع آلية تأثير الأدوية mechanism of action والتأثيرات الدوائية

pharmacological effects والاستطباب indication ومضادات الاستطباب contraindication

والتأثيرات الجانبية للدواء Adverse effects .

آلية التأثير (MOA) Mechanism of action

هو التأثير الكيميائي الحيوي المحدد الذي من خلاله تحدث مادة دوائية تأثيرا دوائيا.

• التأثير الدوائي بالاعتماد على الخواص الفيزيوكيميائية للدواء :

مثلا مضادات الحموضة تعدل الحمض في المعدة لأنها قلويات ضعيفة، مادة EDTA ترتبط مع شوارد

السيانيد السامة وتشكل معقد غير فعال معها للتخلص منها.

• التأثير على الأنزيمات (معظم الأدوية تثبط الأنزيمات بشكل تنافسي أو غير تنافسي مثل مثبطات إنزيم

ACE) أو تؤثر على أفضية الشوارد (مثل المخدرات الموضعية التي تثبط أفضية شوارد الصوديوم) أو على

المستقبلات ويكون التأثير إما تنبيهه agonist أو تثبيط (antagonist).

Pharmacological effects التأثيرات الفارماكولوجية

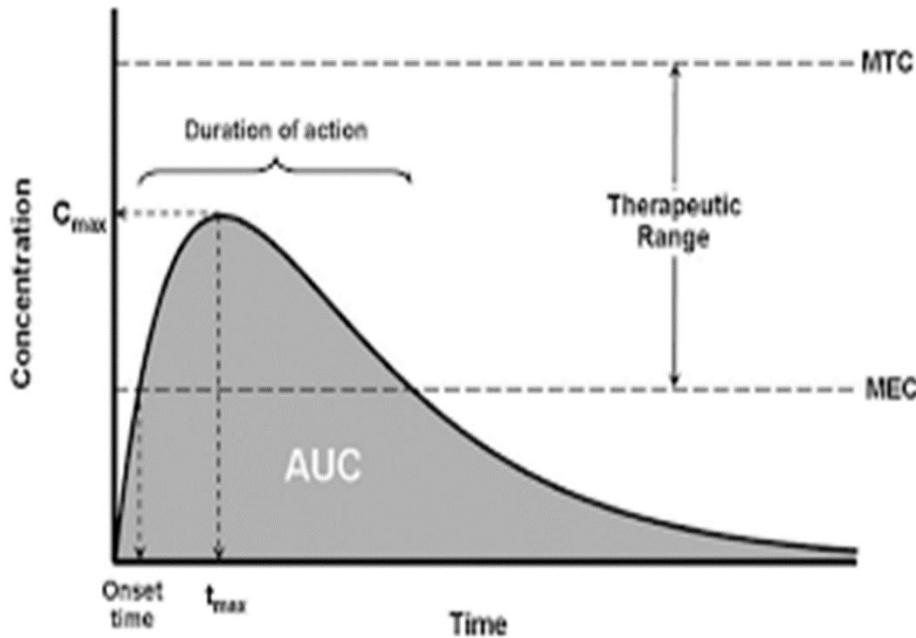
هو التغير الكيميائي الحيوي والفيزيولوجي في الجسم الناتج عن الدواء بتركيزه العلاجي المحدد ويكون للدواء عادة أكثر من تأثير. مثلا دواء من تأثيراته بطئ القلب وخفض الضغط ورفع سكر الدم.

مصطلحات خاصة بتأثير الدواء

- MEC Minimum effective concentration وهو أدنى تركيز فعال وبالتركيز الأقل منه لا يوجد تأثير علاجي (التركيز العلاجي الأدنى).
- MTC Minimum toxic concentration وهو أدنى تركيز يظهر فيه التأثير السمي للدواء (التركيز السمي الأدنى).
- Onset of action زمن بدء التأثير أو الزمن اللازم لوصول الدواء لأقل تركيز فعال.
- (T max) Peak Action: الزمن الذي يصل الدواء فيه لأعلى تركيز في الدم (Cmax).
- Duration of action الزمن الذي يكون فيه تأثير الدواء.

Therapeutic Window النافذة العلاجية

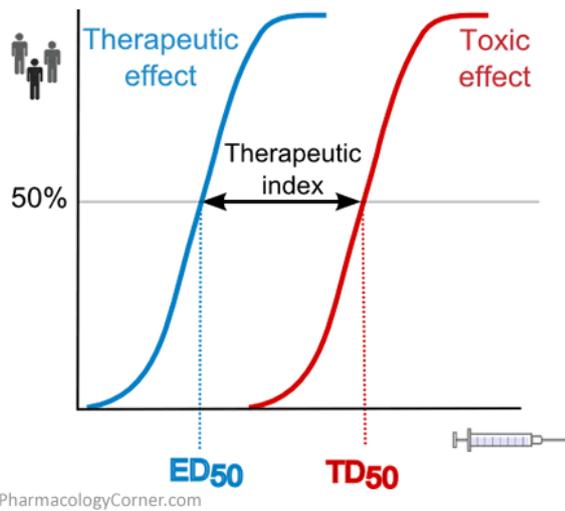
- هي المسافة الأمانة التي تفصل التركيز العلاجي الأدنى عن التركيز السمي الأدنى للدواء.
- بشكل عام النافذة العلاجية هي نسبة التركيز الفعال الأدنى (MEC) إلى التركيز السمي الأدنى (MTC).
- مستويات الدواء يجب أن تكون عادة بين MEC و MTC لتوفير تأثيرات علاجية خالية من المخاطر.
- مثلا دواء النيو فيللين تتراوح نافذته العلاجية بتركيز دموية بين 8 إلى 18 ملغ/ل.



Therapeutic Index (TI) الهامش العلاجي

يصف الهامش العلاجي العلاقة بين جرعة الدواء الفعالة والجرعة التي تسبب تأثير قاتل أو سمي lethal or toxic effects لدى نصف حيوانات التجربة.

- ED50 (Effective dose 50) الجرعة الفعالة للنصف وهي جرعة الدواء التي تعطي التأثيرات المرغوبة لدى 50% من حيوانات التجارب.
- TD50 (Toxic dose 50) الجرعة السامة للنصف وهي جرعة الدواء التي تعطي تأثيرات سمية لدى 50% من حيوانات التجارب.
- LD50 (Lethal dose 50) جرعة الدواء التي تسبب تأثيرات قاتلة في 50% من حيوانات التجارب ويمكن أن تستبدل بالجرعة السامة (TD50).



يمكن حساب الهامش العلاجي بالطريقة التالية:

Therapeutic Index: $LD50/ED50$

أو

Therapeutic Index: $TD50/ED50$

كلما زاد الهامش العلاجي كان الدواء آمناً. فمثلاً البنسلين هامشه كبير على عكس دواء الوارفارين. لذلك إعطاء جرعة زائدة من الوارفارين هو أمر خطر على عكس البنسلين.