

(2)Pharmacokinetics

التوزع الدوائي (Distribution)

د. مأمون سويدان

مقدمة: التعريف والأهداف

- دراسة مسيرة الدواء في العضوية

- ٤ مراحل:

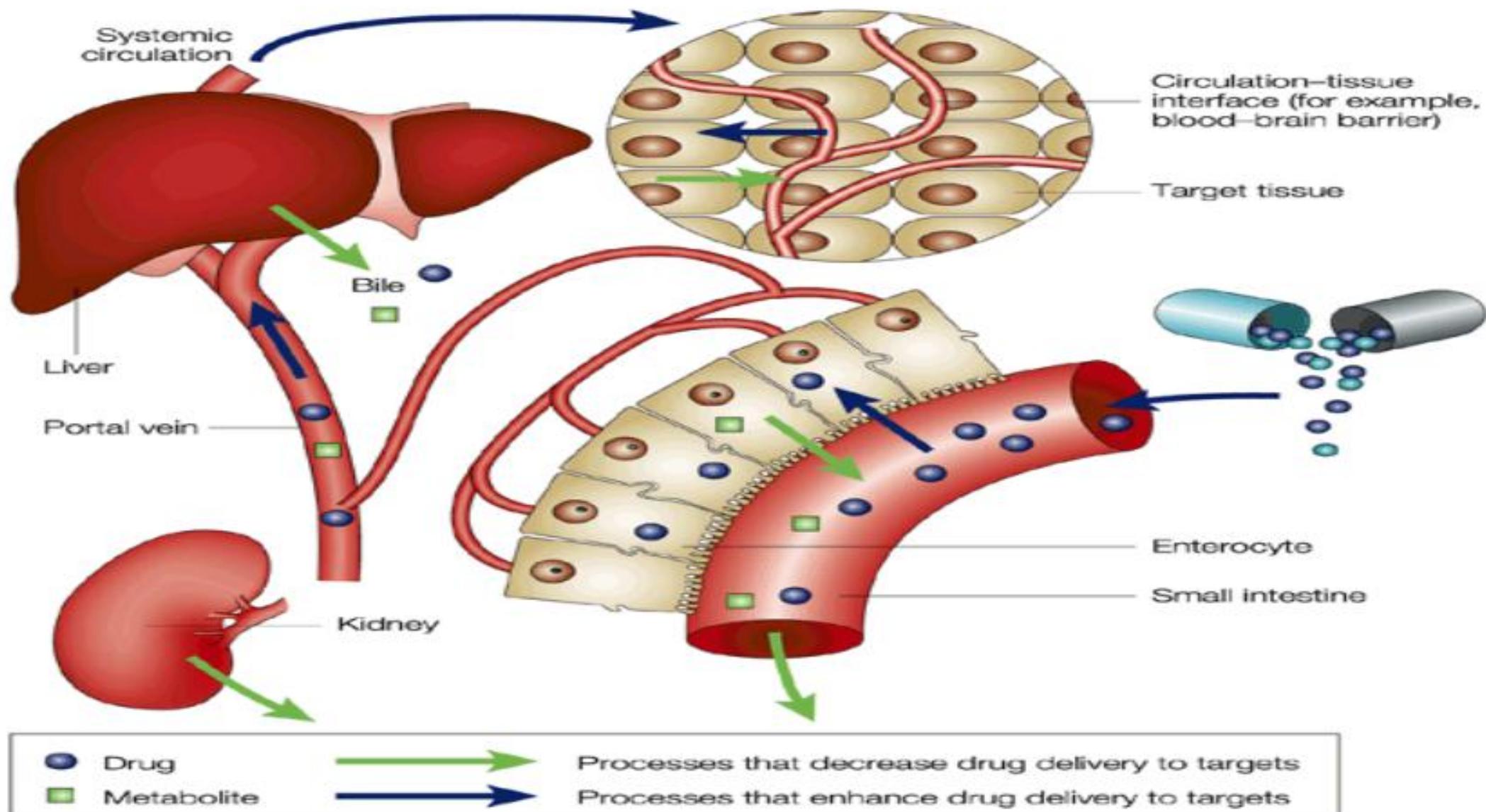
- الامتصاص

- توزع الدواء في العضوية

- الاستقلاب

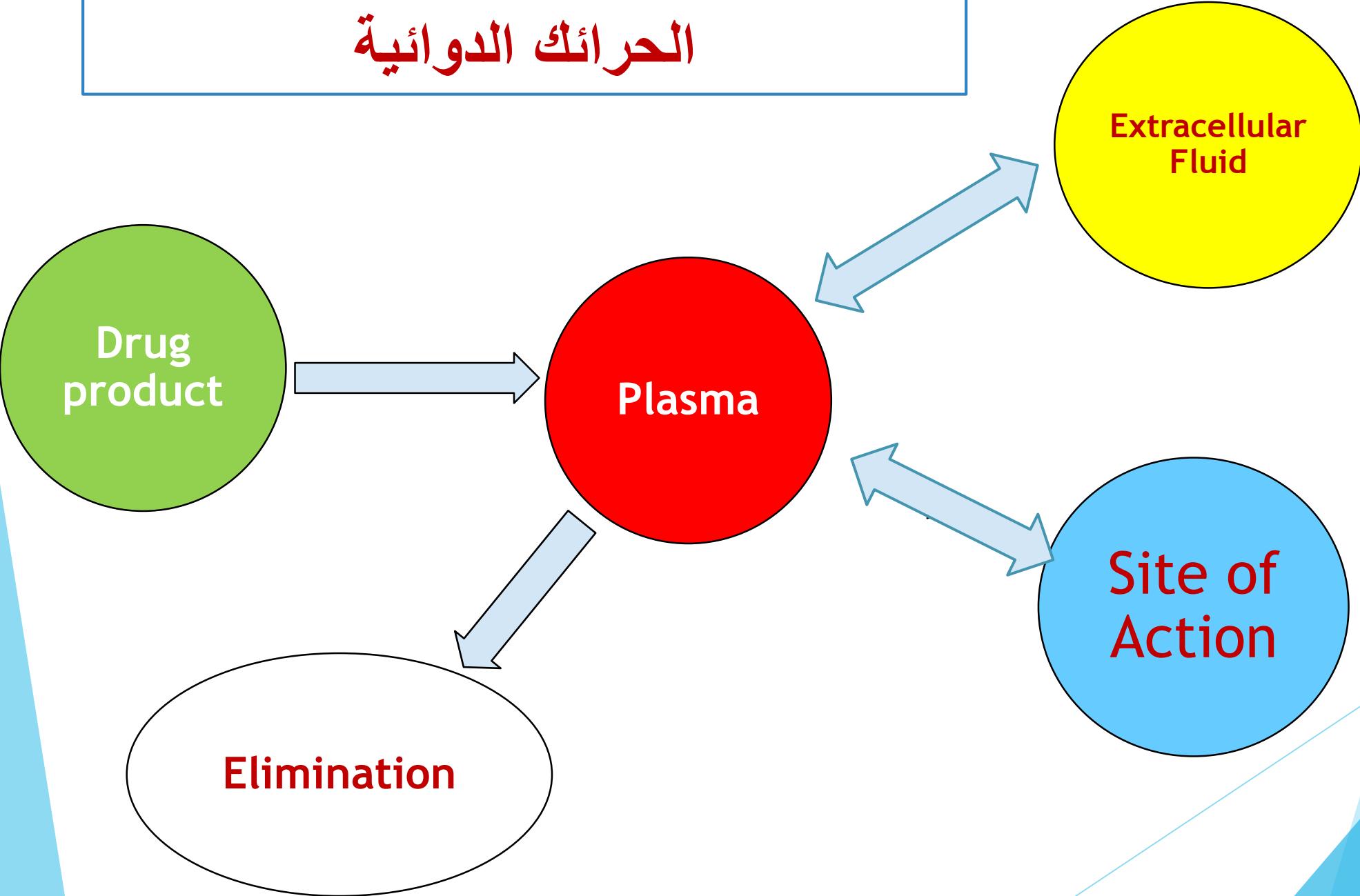
- الإطراح

الحرائق الدوائية



Pharmacokinetics

الحرائق الدوائية



التوزع الدوائي Drug distribution

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

الصيغة الدموية Blood flow

- يختلف الجريان الدموي بشكل كبير نتيجة التوزع غير المتساوي لنتائج القلب إلى مختلف الأعضاء
 - يكون الصبيب الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكالية
 - يكون الصبيب الدموي منخفضاً في النسيج الشحمي
 - **مثال:** يفسر اختلاف الصبيب الدموي جزئياً فترة التأثير المنوم القصيرة للثيوبينتال 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 الرصووصية
- تمر المواد المنحلة بالدم بشكل منفعل (الباربيتورات (Barbiturates
- المواد المنحلة في الماء تمر **بآلية فاعلة active** معتمدة على حواجز
- (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 البلاسما (1)

- يوجد الدواء أو مستقبلاته في الدم بشكل حر أو مرتبط ببروتينات البلاسما
- يكون الارتباط عكوساً في معظم الحالات
بروتين حر + دواء حر \longleftrightarrow معقد: دواء - بروتين
- الشكل الحر هو الشكل الفعال
- يرتبط الدواء في البلاسما بشكل أساسي مع **الألبومين**، لكنه يمكن أن يرتبط أيضاً مع بروتينات أخرى ($\alpha 1$ glycoprotein acid, Gammaglobulins, Lipoproteins)
- يمكن لكمية من الدواء أن تدخل في **الخلايا الدموية** (الكريات الحمر، عديدات النوى، المفاويات، الصفيحات)

الارتباط ببروتينات البلاسما (2)

<u>النمط الثاني</u>	<u>النمط الأول</u>	
أساس ضعيف/مادة غير متشردة الألبومين	حمض ضعيف الألبومين	- طبيعة الدواء - بروتين الارتباط
$\alpha 1$ glycoprotein acid		
ضعيفة	قوية	- الألفة
كبير	قليل	- عدد أماكن الارتباط
لا	نعم	- إمكانية الإشباع
غير محتمل	ممكناً	- إمكانية التداخل

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** (البلاسما والحيز الخلالي) وال**الحيز الخلوي**
- يجب على الدواء أن يجتاز **الحاجز النسيجي**
- 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 الحاجز الوعائي والخلوية (الحاجز الدماغي، الحاجز المشيمي placenta، الحاجز الحليبي...)
 - الارتباط بالبروتينات (الblasemية والنسيجية)
 - الجريان الدموي بمستوى الأنسجة (مرتفع في الكبد والكلية وضعيف في العظم والجلد)

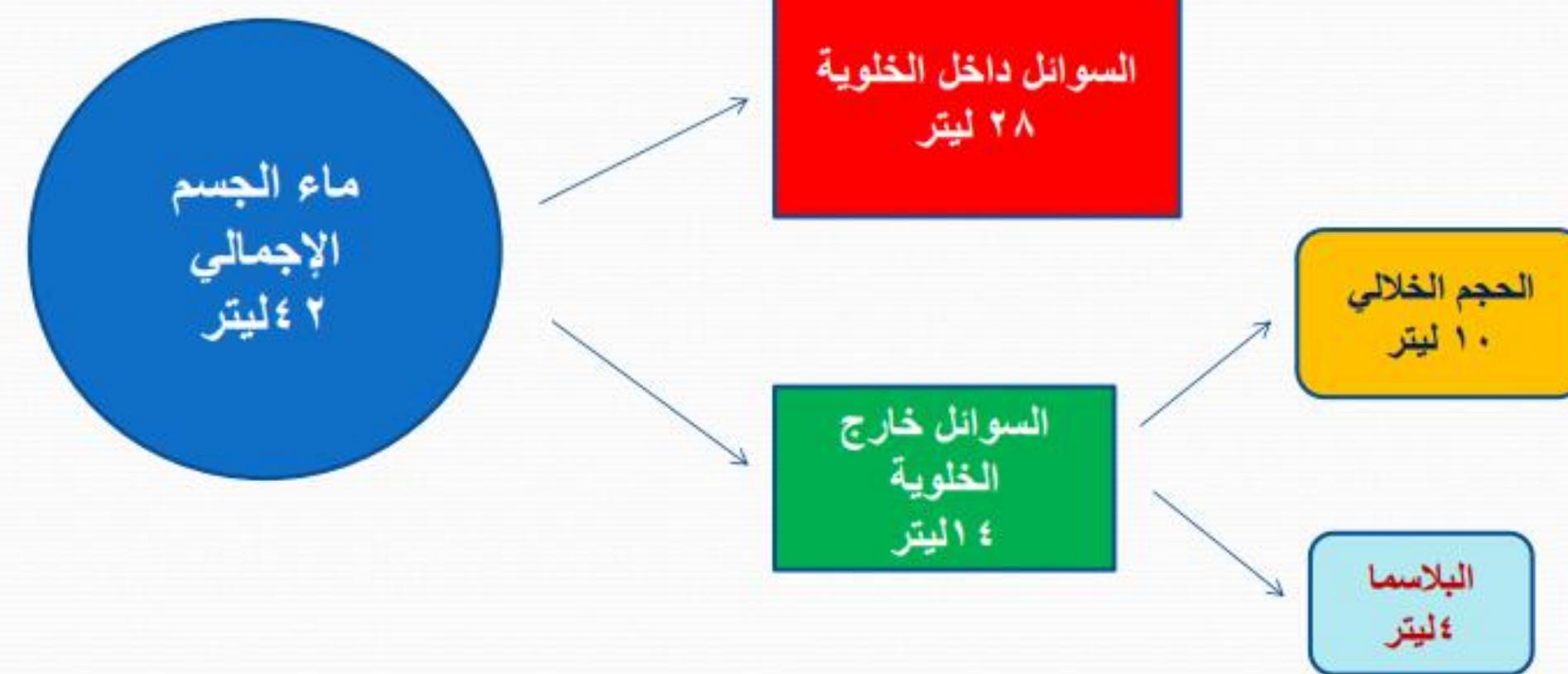
حجم التوزع Volume of distribution

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

حجم التوزع الظاهري

- إن القيمة التي نحصل عليها بالمعادلة $Vd = dose / (AUC \times k)$ 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 باللترات 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 البلاسما بالنسبة إلى الحيز البلاسمي

توزيع سوائل الجسم



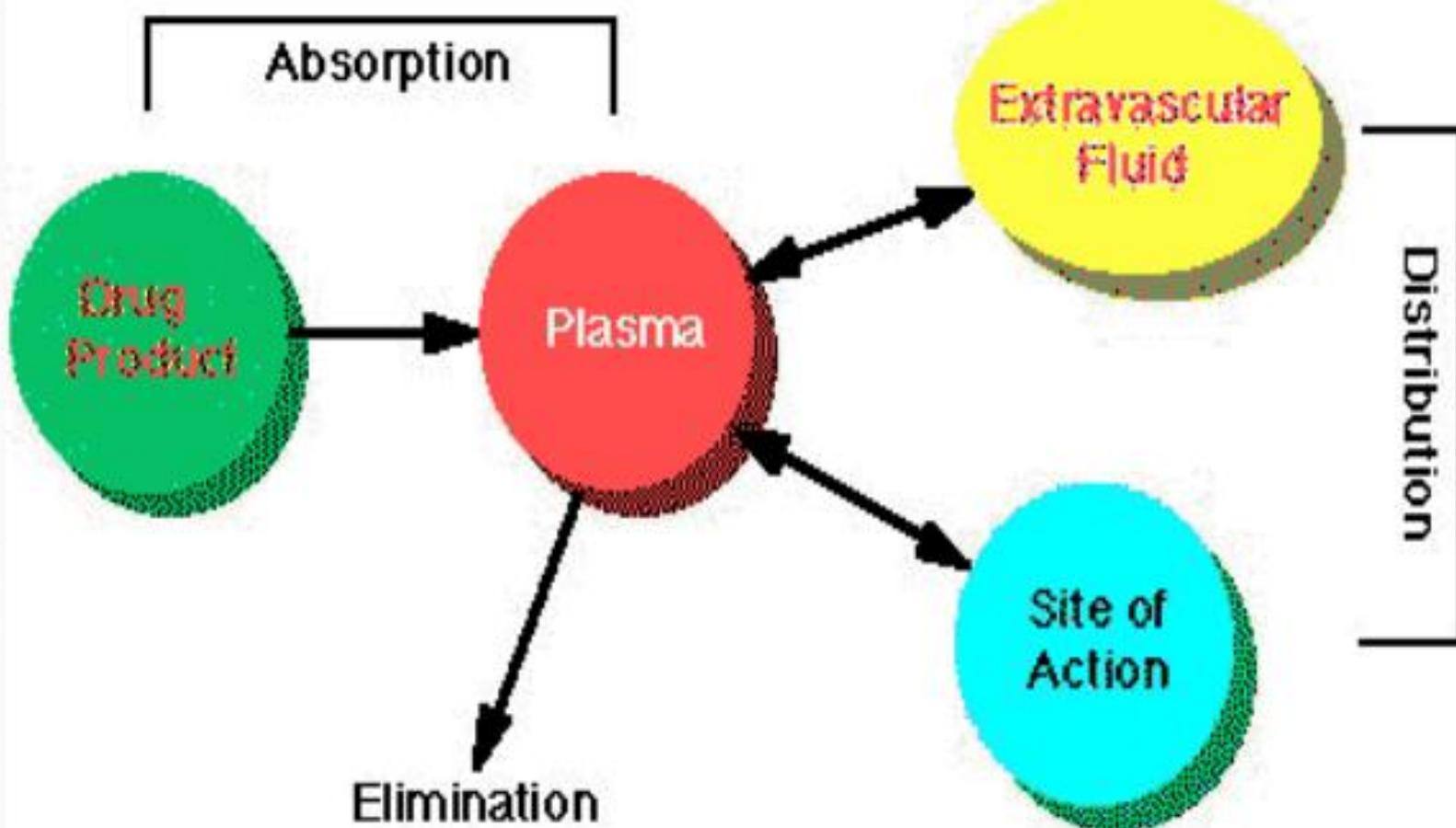
حجوم توزع الدواء المختلفة (1)

- حالما يدخل الدواء إلى الدوران فإنه يمكن أن يتوزع في أحد القطاعات الثلاثة لماء الجسم أو أن يحتجز في بعض المقررات الخلوية
- **الحيز (القطاع) البلاسمى:**
إذا كان **الوزن الجزيئي للدواء كبيراً** أو كان **ارتباطه قوياً** ببروتينات **البلاسما** يصعب عليه الخروج من الفسحات الوصلية للشعريات الدموية ويحتبس بشكل فعال في **البلاسما** التي تمثل حوالي 4 لิتر 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 للشعيريات الدموية، لكن الأدوية المحبة للماء لا تستطيع عبور الأغشية الخلوية والدخول إلى داخل الخلايا. في هذه الحالة يتوزع الدواء في **السائل خارج الخلوي** (البلاسما + السائل الخلالي) الذي يمثل حوالي 20 % من وزن الجسم (مثلاً 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 (مثلاً ethanol)

توزيع الدواء مع وجود الإطراف



توزيع الدواء مع وجود الإطراح

- يوجد طوران لـ توزيع الدواء:
 - **طور التوزع السريع:** ينتقل فيه الدواء من البلاسما إلى الخال وسائل داخل الخلوية
 - **طور الإطراح:** يغادر فيه الدواء القطاع البلاسمي وي فقد من الجسم عن طريق الإطراح الكلوي أو الصفراوي أو التحول الحيوي في الكبد مثلاً
- يتاسب معدل إطراح الدواء مع **تركيزه البلاسمي** الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن وذلك لأن عمليات الإطراح غير قابلة للإشباع

التنافس على الإرتباط 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 عاليًا وهي حالة معظم الأدوية
 - إذا كانت الجرعة الدوائية أكبر بكثير من مقرات الارتباط يكون **الجزء الحر** من الدواء عاليًا

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 سيزدح 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
 - المنسوب العلاجي للدواء
- إذا كان V_d كبيراً فإن الدواء المنزاح سيتوزع إلى المحيط (تبعد 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 مقررات ارتباطه البروتينية تأثيرات غير مرغوبة أو سمية خاصة إذا كانت النافذة العلاجية للدواء ضيقة

التوزع الظاهري وال عمر النصفي للدواء

- يؤثر حجم التوزع الكبير على العمر النصفي 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 النصفي للدواء
 - أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النصفي للدواء
- $$t_{1/2} = \frac{V_d \times 0.693}{Cl}$$

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 التوزع 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

- تشمغ الكبد cirrhosis

اضطراب بروتينات الدم (2)

- نقص تركيز α_1 glycoprotein acid

- الحمل pregnancy

- مانعات الحمل الفموية oral contraceptives

- العمر (حديثي الولادة)

- تشمع الكبد cirrhosis

- زيادة تركيز α_1 glycoprotein acid

- الحالات التهابية inflammatory states

- الحالات الإنتانية الشديدة severe infectious states

- الإصابات المفصلية rheumatologic affections

حرايئك الرتبة الأولى (1) First-order kinetics

- يتناسب معدل استقلاب الدواء (التخلص من الدواء) طرداً مع مستوىه البلاسمى
- كلما كان التركيز البلاسمى للدواء أكبر كانت كمية الدواء التي يتم التخلص منها أكبر في وحدة الزمن، حيث يستقلب جزء ثابت (%) من الدواء خلال وحدة من الزمن
- ينقص تركيز الدواء من البلاسما بشكل أسى exponentially (خطى) مع مرور الزمن
- يُعرف **العمر النصفي الاطراحي** ($t_{1/2}$) half-life of elimination بالזמן لينقص تركيز الدواء البلاسمى إلى النصف (50%) من المستوى السابق

حرائك الرتبة الأولى (2) First-order kinetics

- تتميز الأدوية بنصف عمر إطراحي ثابت بغض النظر عن كمية الدواء في الجسم (مستوى الدواء البلاسمى سينخفض بمقدار 50% بعد انقضاء زمن يساوى العمر النصفي لهذا الدواء)
- تبدي معظم الأدوية المستخدمة سريرياً حرائك المرتبة الأولى
- إذا كان تركيز الدواء 80 ملغم/ل، وعمره النصفي 4 ساعات، فإن الم██اق الزمني للتخلص من الدواء يكون على الشكل الآتى:

الزمن (ساعات)	التركيز البلاسمى (ملغم/ل)
16	5
12	10
8	20
4	40
0	80

حرائق الرتبة صفر (1) Zero-order kinetics

- لا يتناسب معدل استقلاب الدواء (التخلص من الدواء) مع مستوى البلاسمى (كمية ثابتة من الدواء سوف تطرح خلال وحدة من الزمن وليس لها علاقة مع المستوى البلاسمى للدواء) وبالتالي ينقص تركيز الدواء من البلاسما بشكل غير خطى مع مرور الزمن
- تشاهد مثل هذه الحالة باستعمال الـ phenytoin ، الـ ethanol ، والـ salicylates بتركيز العلاجية العالية أو السمية

حرائق الرتبة صفر (2) Zero-order kinetics

- إذا كان تركيز الدواء 80 ملغم/ل، ويطرح منه 10 ملغم كل 4 ساعات، فإن المساق الزمني للتخلص من الدواء يكون على الشكل الآتي:

الزمن (ساعات)	التركيز البلاسمي (ملغم/ل)
16	40
12	50
8	60
4	70
0	80