الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 /2018

المحاضرة الثانية

الحركية الدوائي: التوزع، الاستقلاب وإطراح المادة الدوائية

توزع الدواء Distribution

توزع الدواء هو العملية التي يغادر فيها الدواء وبشكل عكوس المجرى الدموي ويدخل السوائل الخلالية (السوائل خارج الخلايا) مع/ أو خلايا الأنسجة.

إن ايصال الدواء من البلاسما إلى السوائل الخلالية يعتمد على التدفق الدموي، النفوذية الشعرية، درجة ارتباط الدواء إلى بروتينات البلاسما ودرجة كره الماء للعقار (hydrophobicity).

توزع الدواء Distribution

أ- التدفق الدموي

إن معدل التدفق الدموي إلى الشعيرات الدموية للأنسجة تختلف كثيراً كنتيجة للتوزع غير المتساوي للنتاج القلبي إلى الأعضاء المختلفة.

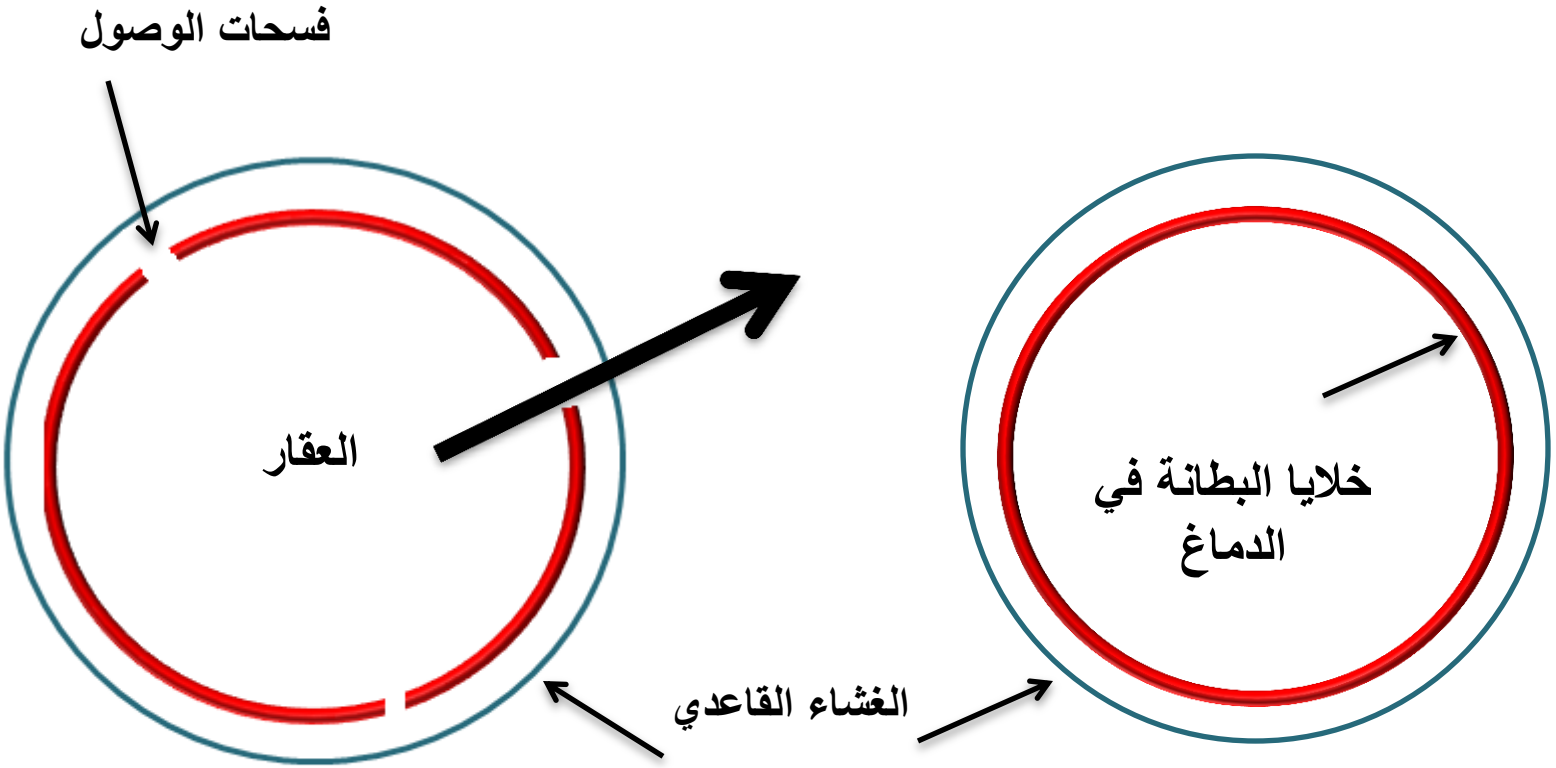
التدفق الدموي إلى الدماغ، الكبد والكلية هو أكثر منه إلى العضلات الهيكلية؛ أما النسج الشحمية فلها المعدل الأقل من التدفق الدموي.

توزع الدواء Distribution

ب- النفوذية الشعرية الوعائية

النفوذية الشعرية يتم تحديدها بواسطة بنية العقار وطبيعته الكيميائية.

1- البنية الوعائية capillary structure: إن البنية الوعائية تختلف كثيراً عند الأخذ بعين الاعتبار أن الغشاء القاعدي يحوي فسحات الوصول (slit junctions) بين الخلايا البطانية. في الدماغ، إن البنية الوعائية مستمرة ومتواصلة، وهذا ما يتناقض مع ما هو موجود في الكبد والطحال. حيث أن الغشاء القاعدي معرض ومكشوف بسبب وجود انقطاعات وعائية كبيرة يمكن لها أن تمرر بروتينات البلاسما.



البنية الوعائية في الكبد

البنية الوعائية الدماغية

الحاجز الدموي الدماغي Blood brain barrier:

حتى يدخل العقار إلى الدماغ، يجب عليه أن يجتاز الخلايا البطانية للأوعية الدموية للجهاز العصبي المركزي أو أن يتم نقله نقلاً فعالاً.

فعلى سبيل المثال، هناك نواقل محددة للحموض الأمينية تحمل عقار levodopa إلى الدماغ.

وعلى النقيض من ذلك، الأدوية المنحلة بالدسم تنفذ بثبات إلى الجملة العصبية المركزية لأنها ستنحل في الغشاء السيتوبلاسمي للخلايا البطانية.

الأدوية المتشردة أو القطبية تفشل في الوصول إلى CNS لأنها غير قابلة للمرور عبر الخلايا البطانية لأوعية الجملة العصبية والتي لا تحوي فسحات وصول.

توزع الدواء Distribution

ب- النفوذية الشعرية الوعائية

2- بنية الدواء: إن البنية الكيميائية للعقار تؤثر وبقوة على قدرته على اختراق الغشاء الخليوي. الدواء الكاره للماء والمتميز بتوزع متساوي للألكترونات وليس لديه شحنات يستطيع عبور الغشاء الخليوي بثبات. هذه الأدوية تستطيع الانحلال في الغشاء الخليوي الدسم ولذلك تدخل عبر كامل سطح الخلية.

وعلى النقيض من ذلك، الأدوية المحبة للماء، والتي لديها توزع غير متساوي للألكترونات، أو مشحونة بشحنات سالبة أو موجبة، لا تستطيع عبور الغشاء الخلوي، ولذلك عليها الدخول عبر فسحات الوصول.

توزع الدواء Distribution

ج- ارتباط الدواء ببروتينات المصل

إن ارتباط الدواء العكوس مع بروتينات البلاسما يعني تخزينه بشكل غير قابل للنفاذ إلى الأنسجة وتبطئ نقله خارج الحجرة الوعائية. والارتباط مع بروتينات البلاسما هو ارتباط غير نوعي.

الألبومين هو البروتين الرئيسي الرابط للدواء، ويعمل بذلك كمستودع للدواء؛ وهذا يعني أنه كلما نقص تركيز الدواء الحر الغير مرتبط نتيجة عمليات الاطراح والاستقلاب، فإن جزيئات الدواء المرتبطة تنفك عن البروتين الرابط.

حجم التوزع

حجم التوزع هو الحجم المفترض من السوائل الذي يتبعثر فيه الدواء.

المحتوى المائي في الجسم

1) حجرة البلاسما،

2) السوائل خارج الخليوية,

3) المحتوى المائي الكلي للجسم .

1- حجرة البلاسما

إذا كان للعقار حجم جزيئي كبير، فإنه سيكون أكبر من أن ينفذ عبر فسحات الوصول في الشعيرات الدموية، لذلك سيتم احتجازه في حجرة البلاسما (الحجرة الوعائية).

وكنتيجة لذلك فإن العقار سيتوزع في حجم يبلغ 4 لتر (حجم البلاسما).

عقار Heparin يبدي هذا النوع من التوزع.

2- السوائل خارج الخليوية

إذا كان العقار يملك وزن جزيئي صغير ولكنه كان محباً للماء، فإن سيغادر الشرينات عبر فسحات الوصول إلى السوائل الخلالية. ولكن هذا الدواء المحب للماء لن يستطيع عبور الغشاء الخليوي الدسم ليستطيع الدخول إلى المحتوى المائي داخل الخلايا.

لذلك فإن هذه الأدوية تتوزع في حجم هو محصلة جمع حجم البلاسما مع حجم الوسائل الخلالية والتي بمجموعها تشكل السوائل خارج الخليوية. وهذا يقدر بحوالي 14 لتر. الأمينوغليكوزيدات **Aminoglycoside** تبدي هذا النوع من التوزع.

3- المحتوى المائي الكلي للجسم

إذا كان الدواء يملك وزن جزيئي منخفض وكارهاً للماء، فإنه لن يكتفي بالوصول إلى السوائل الخلالية بل سيعبر إلى داخل السوائل الخلوية عبر الغشاء السيتوبلاسمي. هذا الدواء يتوزع في حجم يبلغ 42 لتر تقريباً.

الايتانول **Ethanol** يظهر هذا الحجم من التوزع.

حجم التوزع الظاهري
Apparent volume of distribution (Vd)

نادرا ما نجد أن عقاراً يتوزع بحجرة واحدة من حجرات الجسم المائية. وبدلاً من ذلك فإن غالبية الأدوية تتوزع إلى عدة حجرات.

ندعو الحجم الذي يتوزع فيه الدواء بحجم التوزع الظاهري Vd.

تأثير حجم توزع الدواء على العمر النصفي

حجم التوزع يؤثر كثيراً على العمر النصفي للدواء t1/2 (الزمن اللازم لهبوط تركيز الدواء في البلاسما إلى النصف).

إذا كان حجم الدواء كبيراً فهذا يعني أن جزءاً كبيراً من جزيئات الدواء موجودة في السوائل خارج الوعائية ولن تستطيع آنياً الذهاب إلى أعضاء الاطراح لذلك فإن فترة بقاء الدواء في الجسم وبالتالي عمره النصفي ستزيد.

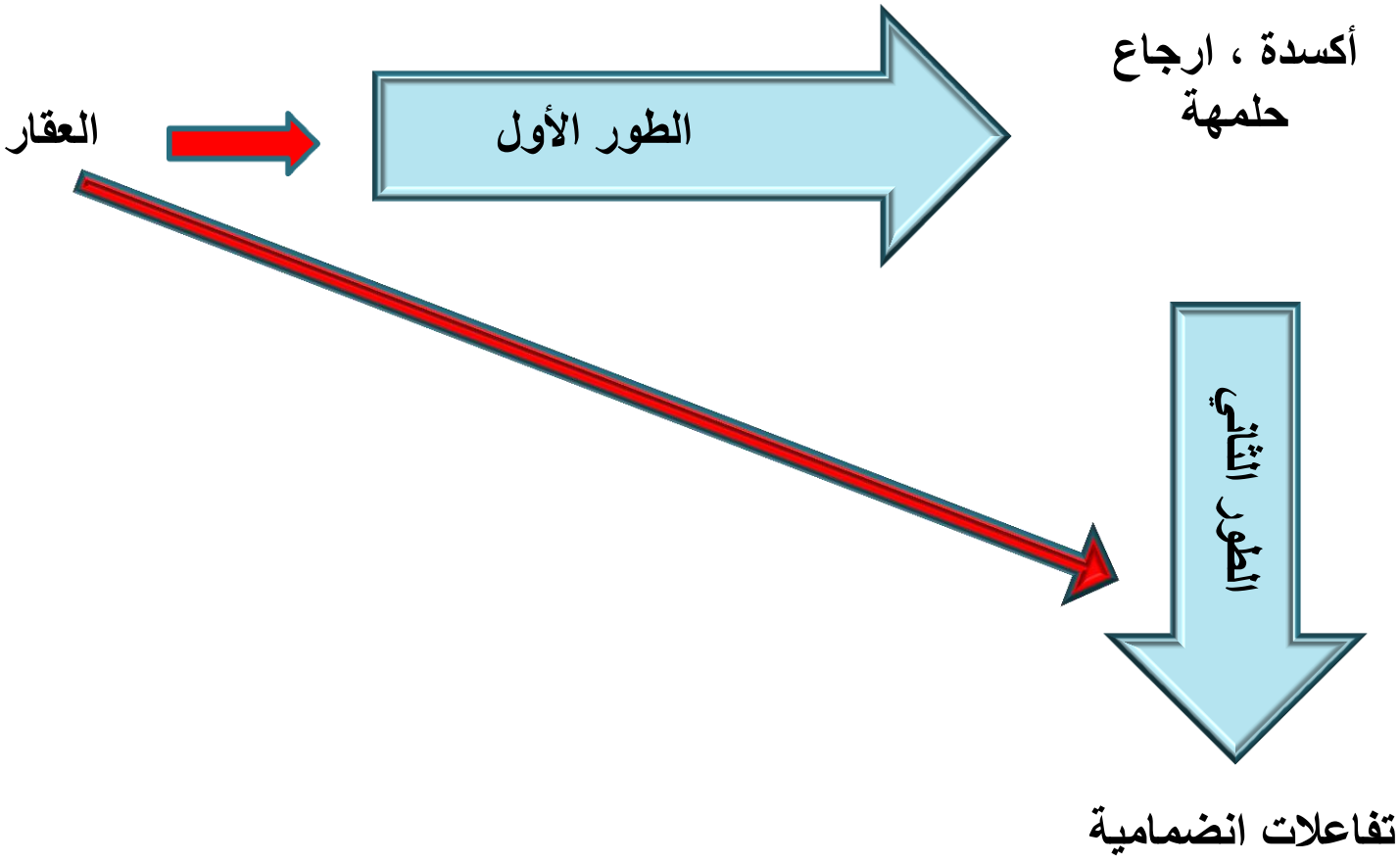
Drug Metabolism
استقلاب الدواء

الدواء غالباً ما يتم اطراحه عبر البول أو الصفراء. عملية الاستقلاب تنقل الدواء المحب للدسم إلى جزئية قطبية أكثر بحيث يسهل اطراحها. الكبد هو المقر الرئيسي للاستقلاب، ولكن هناك أعضاء أخرى يجري فيها الاستقلاب مثل الكلية والأمعاء.

تفاعلات استقلاب الدواء

إن الكلية لا تستطيع التخلص من وإطراح الدواء المحب للدسم لأنه سيعاد امتصاصه في الأنابيب الكلوية.

لذلك يجب على الدواء المنحل بالدسم الدخول في تفاعلات استقلابية بالكبد، وهذه التفاعلات من طورين: طور أول وطور ثاني.


العقار
الطور الأول
أكسدة ، ارجاع
حلمهة
الطور الثاني
تفاعلات انضمامية

الطور الأول

الطور الأول يهدف إلى جعل جزيئة الدواء أكثر قطبية بواسطة إدخال مجموعات قطبية إليها مثل:

- $-NH_2$,OH

الطور الأول لذا من الممكن أن يزيد أو ينقص أو يترك بدون تغيير الخاصية الدوائية للدواء.

a. **تفاعلات الطور الأول تستخدم جملة السيتوكروم P450:**

إن تفاعلات الطور الأول، التي يجري فيها استقلاب الدواء، يتم تحفيزها غالباً بواسطة الجملة P450 (والتي تدعى وظيفة الأوكسيداز المخلوطة مع الميكروزوم).

حيث تتم عملية الأكسدة بواسطة الارتباط بالشكل المؤكسد من السيتوكروم P450 ومن ثم يتم ادخال الأكسجين عبر خطوة تحفيزية.

ملخص عن نظام السيتوكروم P450:

هذا النظام مهم لاستقلاب العديد من المركبات داخلية المنشأ (مثل الستيروئيدات، الشحوم، .....) وأيضاً لأجل عملية التحول الحيوي للمواد خارجية المنشأ.

يتم الرمز لجملة السيتوكروم P450 بالرمز CYP، وهي مؤلفة من عديد من العوائل وتتموضع في العديد من الخلايا ولكن بشكل رئيسي في الكبد والأمعاء.

المحرضات:

أحياناً تكون جملة السيتوكروم P450 هدفاً مهماً للعديد من الأدوية.

أحد هذه التداخلات هو تحريض لأحد انواع السيتوكروم. فهناك ادوية معينة مثل: **phenobarbital**، **rifampin**، **carbamazepine** تستطيع زيادة تصنيع أحد انواع جملة السيتوكروم. هذا ما ينتج عنه زيادة التحول الحيوي للأدوية الأمر الذي يقود إلى نقص جوهري في التراكيز البلاسمية للدواء الذي يخضع في استقلابه أساساً للسيتوكروم، وبالتالي فقد او نقصان الفعالية الدوائية.

المثبطات:

العديد من الأدوية لها القدرة على تثبيط واحد او أكثر من أنواع السيتوكروم وخاصة تلك التي تدخل في استقلاب عقار **warfarin**.

فعلى سبيل المثالن عقار **omeprazole** مثبط قوي لأحد أنواع السيتوكروم المسؤولة عن استقلاب الوارفارين. فإذا ما تم أخذ الدوائين معاً فإن تراكيز الوارفارين ستزيد، الأمر الذي من الممكن له أن يؤدي إلى تثبيط أكبر لعلية التخثر وبالتالي زيادة خطر حدوث النزوف.

إجمالا يمكن القول أن تثبيط استقلاب الدواء من الممكن له أن يزيد من المستويات البلاسمية للعقار مع الزمن وأن يزيد من تأثيراته الدوائية والسمية.

تفاعلات الطور الثاني

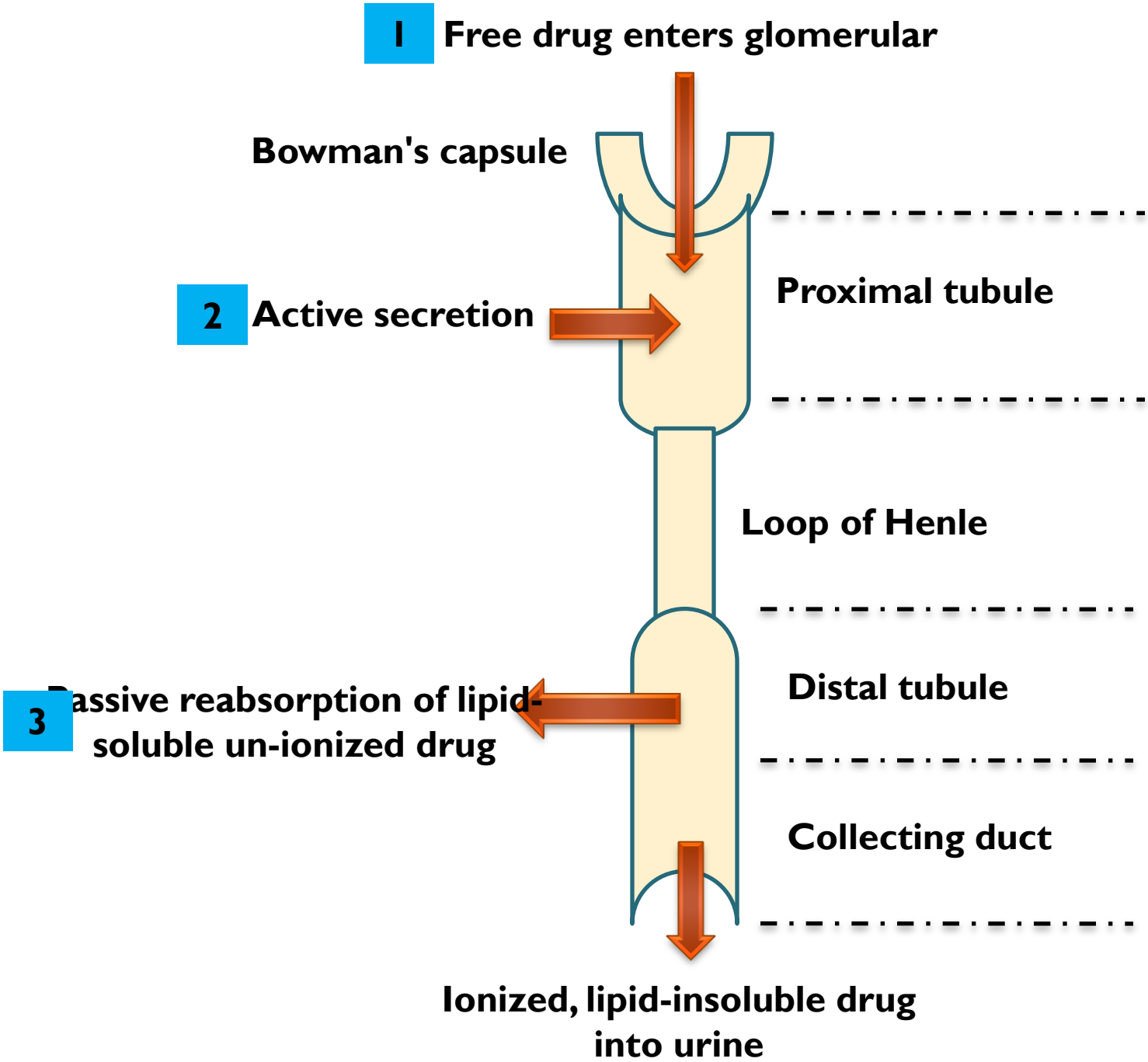
يتألف هذا الطور من تفاعلات انضمامية.

إذا كان المركب الاستقلابي للدواء الناتج من الطور الأول قطبياً بما يكفي فإنه سيتم إطراحه من الكلية.

على أية حال، فإن كثيراً من منتجات الطور الأول الاستقلابية تكون مازالت محبة للدسم بشكل يبقيها في الأنابيب الكلوية، أي أنها لا تنطرح. لذلك فإن انضماماً تالياً سيحدث لها مع مركب داخلي شديد القطبية مثل حمض الخل والغلوكورونيك أسيد.، وبذلك ينتج مركب أكثر قطبية وبذا يسهل اطراحه.

اطراح الدواء Drug Elimination

إطراح الدواء يتم من الجسم عبر عدة طرق، والطريق الأهم هو عبر الكلية إلى البول. من الطرق الأخرى الصفراء، الأمعاء، الرئتين، حليب الارضاع.


1 Free drug enters glomerular
Bowman's capsule
Proximal tubule
2 Active secretion
Loop of Henle
Distal tubule
3 Passive reabsorption of lipid-soluble un-ionized drug
Collecting duct
Ionized, lipid-insoluble drug into urine

A. Renal elimination of a drug
إطراح الدواء من الكلية

1- الرشاحة الكبيبية:

يدخل الدواء إلى الكلية عبر الشريان الكلوي والذي يتقسم ليشكل ما يعرف الضفيرة الشعرية الكبيبية.

يتدفق الدواء الحر (غير المرتبط ببروتينات المصل) عبر فسحات الشرايين إلى داخل محفظة بومان عبر فراغاتها ويشكل جزءاً من الرشاحة الكبيبية.

2- الإفراز الأنبوبي القريب:

إن الدواء الذي لم يدخل عبر محفظة بومان إلى داخل الرشاحة الكبيبية، سيغادر مع الدوران الضفيرة الكبيبية عبر الشريان الصادر والذي يتقسم ويلتف حول لمعة النفرون في الأنبوب القريب (proximal tubule).

يحدث الإفراز بواسطة عمليتي نقل فعال معتمدة على الطاقة، واحدة للحموض الضعيفة وأخرى للأسس الضعيفة.

إن كلا من العمليتين تبدي نوعية منخفضة وبالتالي تستطيع نقل أي مركب، لذلك قد يحدث تنافس ما بين عدة أدوية على النقل الفعال وذلك على مستوى الناقل الخاص بهم.

3- إعادة الامتصاص في الأنبوب الكلوي البعيد:

عندما يتحرك العقار إلى الأنبوب البعيد، يزداد تركيزه، وبالتالي فإن كان غير متشرد فإنه من الممكن له النفاذ رجوعاً خارج لمعة النفرون وإلى الدوران ثانية (إعادة الامتصاص).

إن تغيير الـ PH للسائل البولي بحيث يؤدي إلى زيادة الشكل الشاردي من الدواء يضمن بقاءه ضمن البول وعدم نفوذه ثانية إلى الدوران وبالتالي إطراحه.

كقاعدة عامة، الحموض الضعيفة يمكن أن نزيد إطراحها بواسطة قلونة البول (زيادة درجة الـ PH). اما الأسس الضعيفة فيمكن ذلك عبر زيادة حموضة البول (تخفيض درجة الـ PH).

هذه العملية تدعى بالحجز الأيوني. فعلى سبيل المثال يمكن التغلب على فرط جرعة الفينوباربيتال (حمض ضعيف) عبر تقديم البيكاربونات التي تجعل البول قلوياً وبالتالي زيادة تشرد الدواء وانقاص عملية اعادة الامتصاص وزيادة إطراحه.

تصفية البلاسما Plasma clearance يتم التعبير عنها بواسطة حجم من البلاسما والذي تم إزاحة الدواء منه خلال وقت معين. ويعبر عنه مل/ دقيقة.

وتعادل التصفية مقدار التدفق الدموي الكلوي مضروباً بنسبة الاستخلاص، ولأن هذه العوامل السابقة ثابتة مع الزمن فإن التصفية ثابتة.

نسبة الاستخلاص: هذه النسبة عبارة عن تناقص تركيز الدواء في البلاسما من الشريان الوارد إلى الكلية مقارنة مع الوريد الصادر.

الدواء يدخل إلى الكلية (عبر الشريان) بتركيز C1 ويخرج بتركيز (عبر الوريد) C2، لذا فإن:

نسبة الاستخلاص= C_2/C_1

إن إطراح الدواء عادة يتبع الحركية من المرتبة الأولى، لذا فإن تركيز الدواء في البلاسما يتناقص بشكل أسي مع الزمن.

وهذا ما يمكن من القيام بحساب العمر النصفي للدواء ($t_{1/2}$) (الزمن اللازم لينقص التركيز البلاسمي للدواء من تركيز C إلى تركيز C1/2)، وذلك عبر المعادلة التالية:

$$t_{1/2} = 0.693\, V_d / CL$$

الحالات السريرية التي تؤدي إلى تغيرات في العمر النصفي للدواء

العمر النصفي للدواء يزداد عند:

1- تناقص التدفق الدموي إلى الكلية، مثلاً قصور القلب أو النزف.

2- تناقص نسبة الاستخلاص (كما في أمراض الكلية).

3- تناقص معدل الاستقلاب.

العمر النصفي للدواء ينقص عندما:

1- زيادة التدفق الدموي الكبدي.

2- نقص الارتباط ببروتينات المصل.

3- زيادة عملية الاستقلاب.