

المحاضرة الأولى الحرائك الدوائية ١ (الامتصاص)

Pharmacokinetics (Absorption)

مقرر علم الأدوية العام – السنة الثالثة

د. مأمون سويدان

تعريف عامة

١. الدواء : Drug

هو كل مادة ذات بنية محددة (المادة الفعالة) أو وسيلة تعطى للمريض بقصد التخفيف من مرضه أو شفاؤه أو لوقايته من حدوث المرض أو اختلاطاته.

٢. علم تأثير الأدوية : Pharmacology

هو العلم الذي يدرس الدواء بخصائصه المختلفة وتأثيراته على العضوية بكل أشكالها المفيدة منها وغير المرغوبة والضارة.

٣. علم الحرائك الفارماكولوجية : Pharmacokinetics

هو تتبع مسير الدواء في العضوية منذ دخوله (امتصاصه) وحتى خروجه منها (إطراحه) مروراً بتوزعه في النسيج وتحولاته الحيوية (الاستقلاب).

٤. علم التأثيرات الفارماكودينمائية : Pharmacodynamics

هو العلم الذي يدرس آليات تأثير الدواء في العضوية ، أي التبدلات التي يحدثها الدواء في موضع التأثير (المستقبلات النوعية وغير النوعية).

٥. التأثيرات غير المرغوبة Side effects :

ويطلق عليها أيضاً (التأثيرات الجانبية) وهي كل ارتكاس غير مرغوب أو ضار ينتج من استعمال الدواء بالمقادير الدوائية.

٦. التأثيرات السمية للدواء :

هي التأثيرات الضارة التي يحدثها الدواء عندما يعطى بمقادير تفوق المقدار الدوائي أو نتيجة تراكمه في العضوية. ونميز منها الأنواع التالية:

- التأثيرات السمية الحادة ، نتيجة إعطاء جرعة وحيدة بمقدار كبير جداً.
- التأثيرات السمية المزمنة ، نتيجة إعطاء الدواء بمقادير متكررة (تعادل المقدار دوائي أو تفوقه بقليل).
- التأثيرات المشوهة للجنين عند إعطاء الدواء للحامل.

أقسام علم الأدوية

١. علم الأدوية التجريبي : هو علم الفارماكولوجيا عند الحيوان ويدرس مصير الدواء في جسم الحيوان وتأثيراته الدوائية وكذلك التأثيرات الجانبية والسمية للدواء.
٢. علم الأدوية السريري : ويدرس حرائك الدواء في جسم الإنسان وتأثيراته الدوائية التأثيرات الجانبية والضرارة للدواء، والتداخلات الدوائية ومضادات الاستطباب.
٣. علم الأدوية اليقظ : وهو كل عمل أو منهج يهدف للحصول على بيانات موثقة حول العلاقة السببية المحتملة بين الدواء والتأثيرات غير المرغوبة والضرارة.

الحرائك الفارماكولوجية Pharmacokinetics

(تعريف وأهداف)

▶ **تعرف الحرائك الفارماكولوجية** بأنها دراسة لمستقبل الدواء وتتبعه في العضوية أو دراسة **تأثير العضوية في الدواء**. حيث يمكن للعضوية أن تحد من امتصاص الدواء أو تقوم بتعطيله أو إطراحه عن طريق الجهاز البولي أو الهضمي أو الرئوي ..

▶ **هدف دراسة حركية الدواء:** هو معرفة **المقدار المناسب** للحصول على التراكيز البلاسمية الفعالة للدواء أي الوصول إلى فعالية دوائية عظمية وتأثيرات غير مرغوبة دنيا.

▶ إن المتغير الوحيد الذي يمكن الوصول إليه مباشرةً في علم الأدوية السريري هو **التركيز البلاسمي للدواء**، وتعتمد دراسة الحرائك بمجملها على دراسة التغيرات في التركيز البلاسمي للدواء ضمن فترة زمنية محددة والتي يمكن أن تزداد أو تنقص قليلاً أو تبقى ثابتة .

الدواء في مكان الإعطاء

١ : الامتصاص

الدواء في البلازما

٢ : التوزيع

الدواء في النسيج

٣ : الاستقلاب

المستقلبات في النسيج

٤ : الاطراح

الدواء أو مستقلباته في البول أو البراز أو الصفراء

مصير الدواء في الجسم

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

الامتصاص الدوائي Drug absorption (1)

- الامتصاص هو نقل الدواء من مكان الإعطاء إلى الدوران العام
- تتعلق سرعة وكمية الامتصاص بطريق الإعطاء
- يكون الامتصاص كاملاً عند إعطاء الدواء وريدياً
- يتطلب الطريق الفموي مثلاً ذوبان الدواء في السائل المعدي المعوي ومن ثم نفوذه عبر الخلايا الظهارية لمخاطية الأمعاء
- تتأثر هذه العملية بـ : - وجود الطعام في المعدة
- حالات مرضية

الامتصاص الدوائي Drug absorption (2)

يتأثر امتصاص الدواء بعوامل متعددة:

- **خصائص الدواء:** الصفات الفيزيائية والكيميائية (pka)، قابلية الانحلال في الدسم أو الماء، شكل وحجم المركب الدوائي، الشكل الصيدلاني

- **عوامل متعلقة بالمريض:** PH المعدة، سرعة إفراغ المعدة، حركية الأمعاء، التغذية (وجبة غنية بالدسم)، العمر، الأمراض المرافقة (هضمية – قلبية)

طرق الإعطاء

● الطرق العامة:

- الطرق الخلالية (IV, IM, SC, IA, IC)

- الطريق الفموي

- طريق الشرج

- طريق الرئة

● **الطرق الموضعية:** الجلد ، المخاطيات (العين، الأذن، الأنف، الشرج،

المهبل...)، الحقن للتأثير الموضعي (المفاصل، الجنب، ..)

الامتصاص الدوائي (1)

- يجب على الدواء أن يجتاز الحاجز الذي يفصله عن الدوران العام
- استعمال الدواء بالطرق الخلالية (IM, IA, IV) يؤدي في معظم الحالات إلى مرور الدواء إلى الدم كلياً وبسرعة
- زمن الامتصاص هو الزمن الفاصل بين تطبيق الدواء ووصوله إلى الدم الوريدي المحيطي، وهذه الفترة قد تترافق مع حوادث استقلابية بمستوى الأمعاء والكبد والرئتين
- تختلف الحواجز التي يجب على الدواء أن يعبرها باختلاف طريق الإعطاء

الامتصاص الدوائي (2)

• الحاجز الهضمي:

- العبور من تحت اللسان: يعبر القليل من الأدوية (nitroglycerine) هذا الطريق حيث يمر الدواء مباشرة إلى الدوران الدموي عبر مخاطية الفم

- العبور المعدي: الأدوية حامضة التفاعل الضعيفة (aspirine, paracetamol)

- العبور المعوي: يشمل غالبية الأدوية، لكن هناك بعض الأدوية صعبة الامتصاص (aminozides)

يمكن للدواء الذي يعبر المخاطية المعوية أن يخضع لتحويلات أولية استقلابية

- العبور الشرجي: فعال بما فيه الكفاية ويخضع جزئياً للعبور الكبدي الأولي

طرق الامتصاص

- يجب على الدواء أن يجتاز الحاجز الذي يفصله عن الدوران العام: الظهارة الهضمية مثلا بالنسبة للطريق الفموي
- يتم انتقال الدواء من السبيل المعدي المعوي بعدة آليات:
 - النقل **المنفعل** passive diffusion
 - النقل **الفعال** active diffusion
 - الانتشار الميسر
 - البلعمة (الالتقام الخلوي) phagocytosis

النقل المنفعل Passive diffusion

- معظم الأدوية تدخل بهذه الطريقة
- يعتمد على **مدرج التركيز** على جانبي الغشاء
- لا يستهلك الطاقة
- غير نوعي
- لا توجد منافسة competition
- عملية غير قابلة للإشباع saturation
- الأدوية المنحلة في الدسم تتحرك بسهولة عبر معظم الأغشية الحيوية، أما الأدوية المنحلة في الماء فتعبر الغشاء الخلوي عبر القنوات المائية

أنماط العبور بالنقل المنفعل

١. **العبور عبر الخلايا** : عندما تكون الخلايا مرصوفة بشكل جيد كما هو الحال في البطانة الوعائية الدماغية فيجب على الدواء أن يعبر الخلايا من جهة إلى الجهة الأخرى أي يجب أن يعبر الغشاء السيتوبلازمي لداخل الخلية ويخرج من الجانب الآخر.

٢. **العبور بين الخلايا** : عندما تكون الخلايا البطانية مفصولة عن بعضها ببعض الوصلات الرخوة فإن جزيئات الدواء تمر عبر هذه الوصلات (Gap junction) .

٣. **الرشح المسامي** : بعض الأغشية الخلوية (كالغشاء الكلوية) تكون مثقوبة بمسامات ونتوءات تسمح بمرور الجزيئات الأصغر حجماً من المسامات (مثلاً ذات الوزن الجزيئي أقل من ٦٨٠٠٠) .

بالإضافة للوزن الجزيئي فإن الشحنة الكهربائية والمرونة هي التي تحدد المرور عبر المسامات.

النقل الفعال Active diffusion

- ينتقل الدواء عكس مدروج التركيز
- قابل للإشباع saturation
- نوعي يتطلب وجود نواقل خاصة
- يحتاج إلى طاقة (ATP)
- توجد منافسة competition

أنواع النقل الفاعل

١. النقل الفاعل المباشر :

ويتم بواسطة مضخات أو نواقل بروتينية خاصة ويحتاج إلى وارد طاقي من الـ ATP ناتج من الإستقلاب الخلوي ، ومثال عليه عبور الديجوكسين بمضخة $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$.

٢. النقل الفاعل غير المباشر أو (الانتشار الميسر):

ويحتاج إلى طاقة ناتجة عن المعامل الشاردي على طرفي الغشاء الخلوي ولا يتم هذا النقل عبر الطبقة الدسمة إنما عبر **التراكيب البروتينية** الموجودة في الغشاء السيتوبلازمي . ومثال على هذا الطريق عبور **المواد التالية** (الغلوكوز ، الحموض الأمينية ، وبعض الأدوية المشابهة. وكذلك الشوارد كالصوديوم والبوتاسيوم والكلور ...).

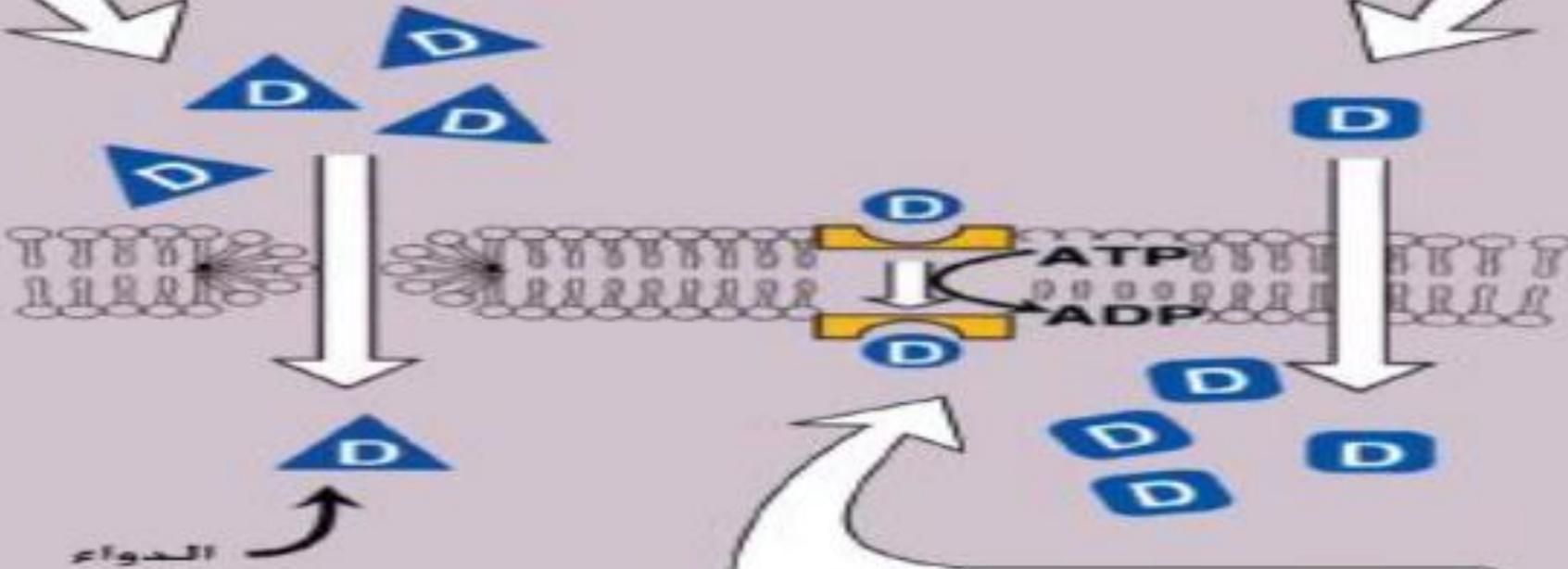
٣. النقل باللفظ أو البلعمة :

عن طريق خروج جزيئات موجودة ضمن حويصلات لخارج الخلية وهذه آلية عبور الوسائط العصبية كالأستيل كولين ..

طرق مرور الدواء عبر الغشاء الخلوي

النقل المنفعل للدواء المنحل في الماء
عبر مسام مائية

النقل المنفعل للدواء المنحل في الدهون

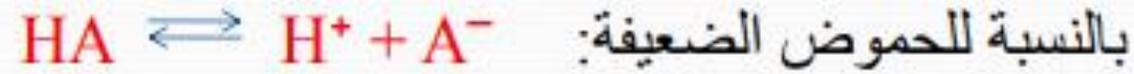


الدواء

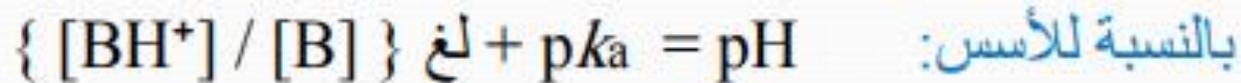
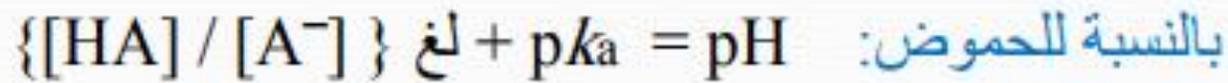
النقل الفعال للدواء

تأثير الباهاء pH على امتصاص الدواء

- تكون معظم الأدوية على شكل حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة



- يعبر عن العلاقة بين ثابت الانحلال pK_a ودرجة الباهاء pH بمعادلة Henderson- Hasselbalch التي تفيد بتحديد كمية الدواء على جانبي الغشاء الخلوي الذي يفصل بين قطاعين مختلفين بالباهاء:
 $\text{pH} = \text{p}k_a + \text{لغ}(\text{الشكل غير المرتبط بالبروتون} / \text{الشكل المرتبط بالبروتون})$



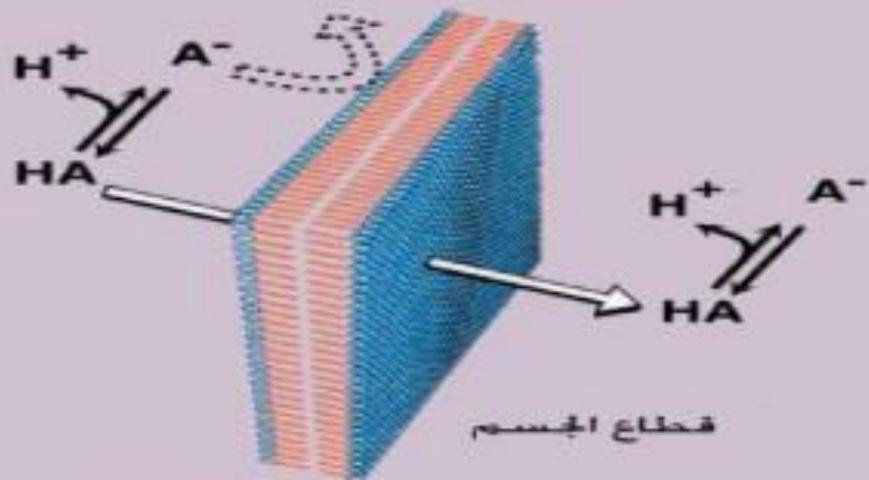
مرور الدواء عبر الغشاء الخلوي (1)

- يمر الدواء بسهولة أكبر عبر الأغشية الخلوية إذا لم يكن مشحوناً
الحمض الضعيف: الجزء غير المشحون (HA) يعبر الأغشية بينما
الجزء المشحون (A^-) لا يستطيع العبور
- الأساس الضعيف: الجزء غير المشحون (B) يعبر الأغشية بينما الجزء
المشحون (BH^+) لا يستطيع العبور
- يتعلق التركيز الفعال للشكل النفوذ للدواء في مكان الامتصاص
بالتراكيز النسبية للأشكال المشحونة وغير المشحونة
- تميل الحموض الضعيفة للتراكم في القطاعات التي تتميز بـ pH مرتفع
نسبياً بينما يحدث العكس بالنسبة للأسس الضعيفة

A

حمض ضعيف

غشاء شحمي

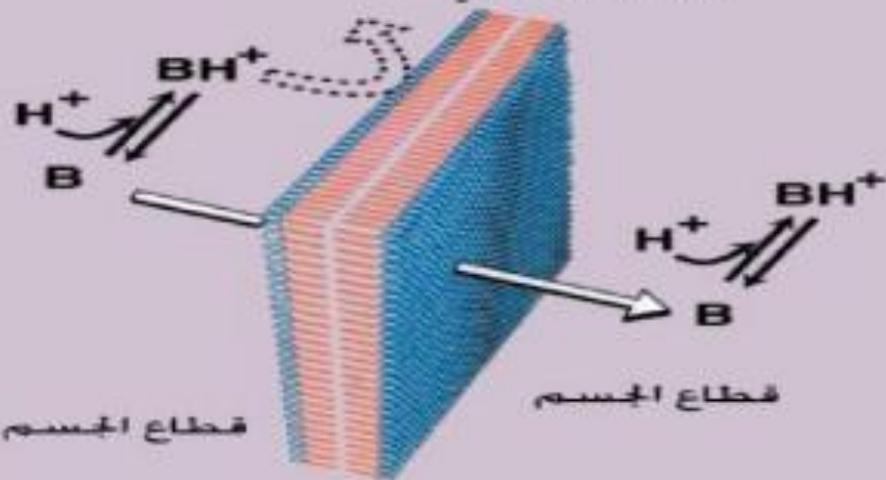


قطع الجسم

B

أساس ضعيف

غشاء شحمي



قطع الجسم

توزع الأشكال
غير المشحونة

مرور الدواء عبر الغشاء الخلوي (2)

- تحدد التراكيز النسبية للأشكال المشحونة وغير المشحونة **بدرجة الباهاء** في مقر الامتصاص وبقوة الحمض أو الأساس الضعيف pK_a (تقيس قوة ارتباط مركب ما بالبروتون)
- كلما كان pK_a لدواء معين منخفضاً يكون الحمض قوياً، وبالعكس كلما كان pK_a مرتفعاً يكون الأساس أقوى
- يحدث **التوازن في انتشار الدواء** عندما يحقق الشكل النفوذ تركيزاً متساوياً في جميع أحياء الجسم المائية
- العامل الرئيسي الذي يحدد معدل انتشار الدواء بالنقل المنفعل هو ذوبانيته في الدسم بينما يكون الوزن الجزيئي أقل أهمية

العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص

- الجريان الدموي في مقر الامتصاص:
 - الجريان الدموي للأمعاء أكبر بكثير من المعدة
 - الصدمة ↓ الصبيب الدموي للجلد
- السطح الإجمالي المتوفر للامتصاص:
 - سطح الأمعاء < بألف مرة من سطح المعدة
- زمن التماس مع سطح الامتصاص:
 - الإسهال ↑ حركية الأمعاء
 - التفعيل نظير الودي ↑ سرعة إفراغ المعدة
 - التفعيل الودي (التمرين، الانفعال) ↓ سرعة إفراغ المعدة
 - وجود الطعام في المعدة يبطئ عموماً امتصاص الأدوية

المعالم الرئيسية في الحرائك الدوائية

- التوافر الحيوي **bioavailability**: هو الجزء من الدواء المعطى الذي يصل إلى الدوران العام بالشكل الكيميائي غير المتبدل
- العمر النصفى للدواء **$t_{1/2}$** : الزمن اللازم ليتناقص تركيز الدواء إلى النصف
- التركيز الأعظمي **Cmax**: تركيز الدواء الأعظمي في البلازما بعد استعماله عند الإنسان
- الزمن الأعظمي **Tmax**: الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الأعظمي للدواء في البلازما

Bioavailability التوافر الحيوي

- القياس الكمي :

- التوافر الحيوي المطلق
- التوافر الحيوي النسبي

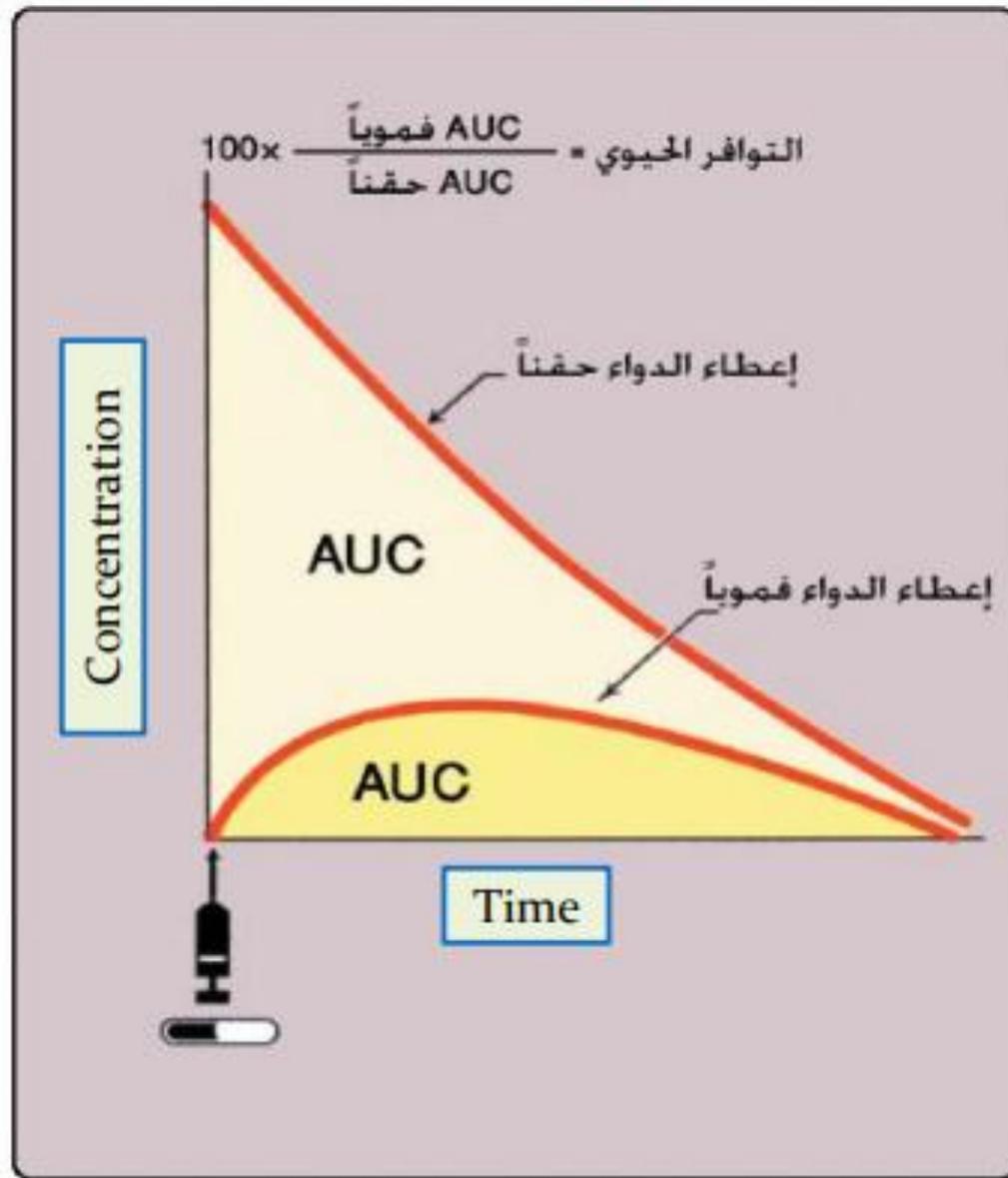
- سرعة التوافر الحيوي:

يمكن تقديرها بواسطة ثابت سرعة الامتصاص Ka أو بشكل أسهل بالتركيز الأعظمي C_{max} و الزمن اللازم للوصول إلى هذا التركيز الأعظمي (T_{max})

القياس الكمي للتوافر الحيوي

- لا يمكن تحديد التوافر الحيوي إلا بالاستناد إلى **قيمة مرجعية**
 - التوافر الحيوي المطلق: القيمة المرجعية هي **تركيز الدواء في البلازما بعد إعطائه بالحقن الوريدي**
 - التوافر الحيوي النسبي : القيمة المرجعية قد تكون شكلاً دوائياً آخر غير الحقن الوريدي كما يمكن مقارنة شكلين صيدلانيين مختلفين يعطيان بنفس الطريق (محلول مائي، محلول معلق) أو مقارنة مركب دوائي جديد مع دواء آخر متوافر منذ وقت طويل (الأدوية العامة generic)
- يرسم مخطط التراكيز البلاسمية للدواء بالنسبة للزمن الأمر الذي يمكننا من قياس **المساحة تحت المنحني AUC** الذي يعكس مدى امتصاص الدواء

Area under curve المساحة تحت المنحني



العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي

يرتبط التوافر الحيوي للدواء بعوامل متعددة:

- الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي
- ذوبانية الدواء
- عدم الاستقرار الكيميائي لبعض الأدوية:
 - البنسلين غير مستقر في باهاء محتويات المعدة
 - يتخرب الأنسولين بالأنزيمات الهاضمة في السبيل المعدي المعوي
- طبيعة المستحضر الدوائي: الحجم الجزيئي، شكل الملح، الشكل البلوري، السواغات

الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي

- إذا كان الدواء يتميز بألفة قوية تجاه الخلايا والأنزيمات الكبدية فإن قسماً من الدواء الممتص يتم التقاطه خلال العبور الكبدي الأولي ←
نقص التوافر الحيوي
- تخضع العديد من الأدوية لتحويلات حيوية مهمة أثناء مرورها الأولي في الكبد (propranolol, lidocaine)
- طرق الإعطاء التي تسمح بتجنب التأثير الناجم عن العبور الكبدي الأولي: IV، تحت اللسان، عبر الأدمة، الاستنشاق، الأنف

ذوبانية الدواء والتوافر الحيوي

- الأدوية المحبة للماء بشدة تمتص بشكل ضئيل بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدهن

- الأدوية الكارهة للماء بشدة تمتص أيضاً بشكل ضئيل لأنها لا تنحل نهائياً بسوائل الجسم المائية وبالتالي لا تستطيع الوصول إلى سطح الخلايا

- **يمتص الدواء بسهولة:**

- إذا كان كارهاً للماء بشكل كبير

- مع بعض الذوبانية في السوائل المائية

التكافؤ البيولوجي والتكافؤ العلاجي

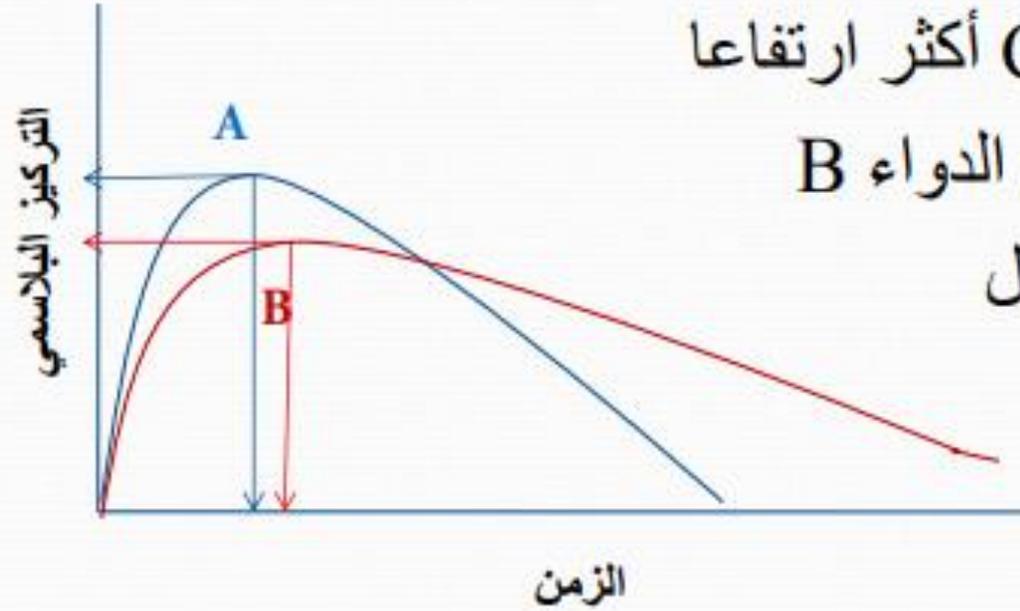
• التكافؤ البيولوجي Bioequivalence:

- التوافر الحيوي
- التركيز الأعظمي C_{max}
- الزمن الأعظمي T_{max}

• التكافؤ العلاجي:

- الكفاءة (الفعالية) **efficacy**
- السلامة **safety**

مقارنة الحرائك الدوائية



الدواء A يتميز ب C_{max} أكثر ارتفاعا
و T_{max} أسرع بقليل من الدواء B
الذي يتميز بمدة تأثير أطول

ملاحظات عامة حول التوافر الحيوي (1)

- يتم تحديد التوافر الحيوي المطلق عند دراسة دواء جديد
- يستعمل التوافر الحيوي النسبي من أجل مقارنة أشكال غالينية مختلفة وهو إلزامي عند تغيير التركيب الدوائي (تغيير السواغ) وقبل تسويق أي دواء عام generic
- مثال: حدوث حالات تسمم بالديجيتالين في انكلترا عام 1972 نتيجة تغيير طريقة تصنيع الديجوكسين (Lanoxine®) الأمر الذي أدى إلى زيادة توافره الحيوي بمقدار الضعف

ملاحظات عامة حول التوافر الحيوي (2)

• إن التوافر الحيوي المنخفض لا يعني بالضرورة أن فعالية الدواء ضعيفة فقد يكون نقص التوافر الحيوي ناجماً عن الالتقاط الكبدي أثناء العبور الأولي الأمر الذي يؤدي إلى ظهور مستقلبات جديدة قد تكون فعالة:

- **Propranolol**: توافره الحيوي 30%، يستقلب إلى 4-OH propranolol (فعالية مشابهة للمركب الأصلي)

- **Verapamil**: توافره الحيوي 15%، لكن مستقلباته أقل فعالية بكثير من المركب الأصلي

ملاحظات عامة حول التوافر الحيوي (3)

- إن التوافر الحيوي المنخفض ليس مزعجاً بحد ذاته إذا كان ثابتاً عند نفس الشخص أو بين شخص وآخر، لكن الأمر ليس كذلك في واقع الحال
- كلما كان التوافر الحيوي للدواء ضعيفاً فإن هذه التغيرات سيكون لها أثر أكبر على حرائكه
- مثال: التوافر الحيوي لدواء معين يتغير بين شخص وآخر بنسبة 5% كحد أقصى
 - إذا كان التوافر الحيوي ضعيفاً (10%) فإنه يمكن أن يتغير بنسبة 50%
 - إذا كان التوافر الحيوي مرتفعاً (90%) فإنه يمكن أن يتغير بشكل طفيف