

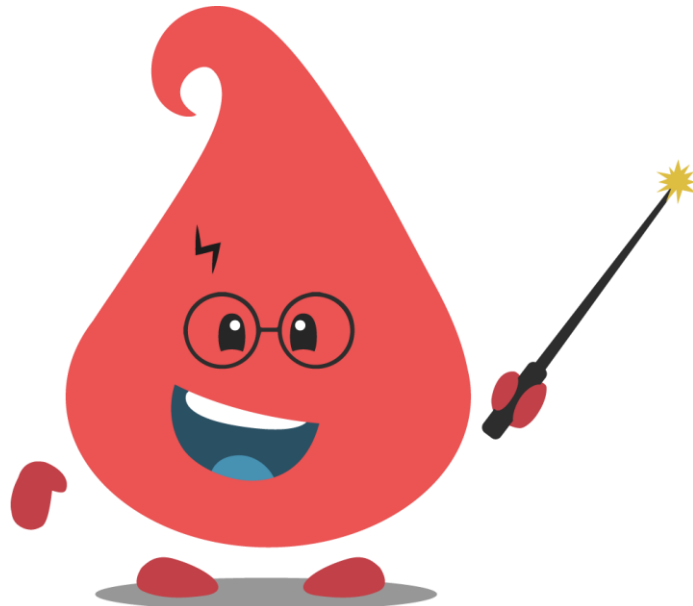
18/3/2020

السلام عليكم ^_^

نكمل معكم أعزاءنا في محاضرتنا الثانية من قسم الحرائك الدوائية، فبعد أن تمّ امتصاص الدواء وتتبعنا مساره وكيفية دخوله إلى الجسم كان لا بدّ أن نتعرف على كيفية انتشاره وتوزعه في أنحاء الجسم وهذا هو محور محاضرتنا هذه..
بسم الله نبدأ..

فهرس المحتويات

رقم الصفحة	العنوان
2	التوزع الدوائي
6	حجم التوزع
14	العوامل المؤثرة بالتوزع الدوائي
15	Overview



تحدّثنا في المحاضرة السابقة عن الامتصاص كأحد عمليات الحرائك الدوائية، والآن سنتابع الحديث عن الحرائك وعملية التوزع الدوائي..

التوزع الدوائي Drug Distribution

❖ يعرف بأنه انتشار وتوزع الدواء من الدوران الجهازى بعد امتصاصه إلى الأعضاء والأنسجة.

خصائص التوزع الدوائي

- هو عملية **عكوسة**، حيث تترك جزيئات الدواء الدوران الدموي لتنتشر في العضوية في الحيز خارج الخلوي (الحيز الخلالي) والحيز الخلوي (الخلايا والأنسجة)، ومن ثم تعود إلى الدوران ليتم طرحها لاحقاً.
- آليات النقل عبر الأغشية النسيجية مشابهة لتلك المستخدمة في الامتصاص (النقل المنفعل والفاعل).
- ترتبط **ألفة الدواء Affinity** تجاه الأنسجة المختلفة بالخواص الفيزيائية والكيميائية لهذا الدواء.

العوامل المؤثرة على التوزع الدوائي

- يرتبط الانتشار النسيجي للدواء بالعديد من العوامل:
 1. جريان الدم Blood Flow.
 2. نفوذية الأوعية الشعرية Capillary Permeability، واجتياز الحواجز الوعائية والخلوية للوصول إلى مكان التأثير (الحاجز الدماغى، الحاجز المشيمى، الحاجز الحليبي¹...).
 3. ارتباط الدواء ببروتينات البلازما والأنسجة.
 4. الذوبانية في الماء أو الدسم Solubility (الخواص الفيزيائية والكيميائية للدواء).
- نبدأ بمناقشة كل من هذه العوامل بشيء من التفصيل...

7. (الصبيب الدموي (الجران الدموي Blood Flow):

○ يختلف الجريان الدموي بشكل كبير نتيجة **التوزع غير المتساوي لنتاج القلب** إلى مختلف الأعضاء حيث:

- ✓ يكون الصبيب الدموي للدماغ والكبد والكليتين **أكبر** من العضلات الهيكلية.
- ✓ ويكون **منخفضاً** في النسيج الشحمى والجلد والعظم.

¹ حيث تعبر بعض الأدوية مع حليب الأم أثناء الإرضاع.

- لذلك تختلف كمية الدواء الواصلة للأعضاء وتأثيرها عليها.
- ↳ مثال: يفسر اختلاف الصيبب الدموي جزئياً فترة التأثير المنوم القصيرة للثيوبنتال Thiopental.

توضيح سريري للمثال السابق على إعادة التوزع Redistribution:

- الثيوبنتال هو مخدر عام من زمرة الباربيتورات Barbiturates، محبٌ للدسم، ذو وزن جزيئي صغير، بطيء الاستقلاب في الكبد ويُعطى وريدياً.
- يصل إلى النسيج العصبي **بسرعة** وبتركيز **عالية** بسبب الصيبب الدموي الغزير له، فهو يستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي بسهولة مُحدثاً التأثير المنوم² خلال ثوانٍ.
- كما ينتشر الدواء **بطيء** إلى النسيج الشحمي لكون صيببه الدموي **قليل**، ويمارس هذا النسيج دور **المخزن** لهذا الدواء (كونه محب للدسم).
- وبعد إيقاف الجرعة ونفاد الثيوبنتال من البلازما يتوقف تأثيره المنوم على المريض ويستعيد وعيه.
- نلاحظ عود التأثير المنوم بالرغم من إيقاف الجرعة، وذلك بسبب حدوث **عود توزع** للثيوبنتال من النسيج الشحمي إلى البلازما (لكون تركيز الثيوبنتال في النسيج الشحمي أصبح أكبر من البلازما) فترتفع التراكيز البلازمية ويظهر التأثير المنوم مرة أخرى.

كما يمكن للامتصاص أن يختلف باختلاف الصيبب الدموي، حيث يُمتص الدواء بشكل أسرع عندما يطبق بالحقنة العضلية مقارنة بالحقنة الوريدية.

2. نفوذية الأوعية الشعرية:

- تتحدد نفوذية الأوعية الشعرية من خلال كل من:
 1. بنية الشعريات الدموية.
 2. الطبيعة الكيميائية للدواء.

1. في الكبد والطحال:

- تكون الخلايا البطانية المبطنّة للغشاء القاعدي للوعاء الشعري غير متصلة وتترك فيما بينها فسحات وصلية (مسافات صغيرة)، مما يسهّل مرور الأدوية.

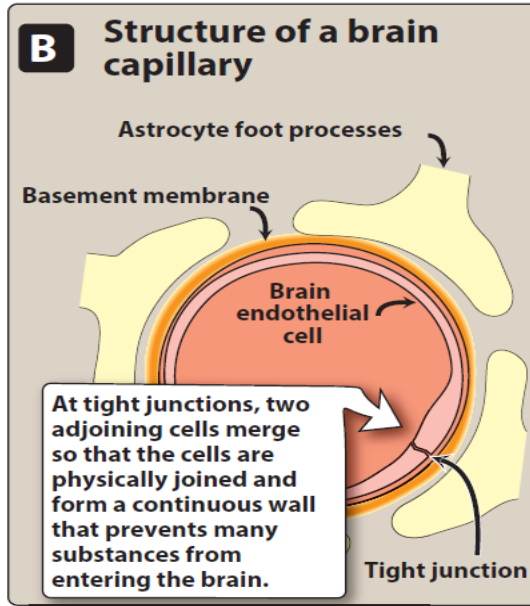
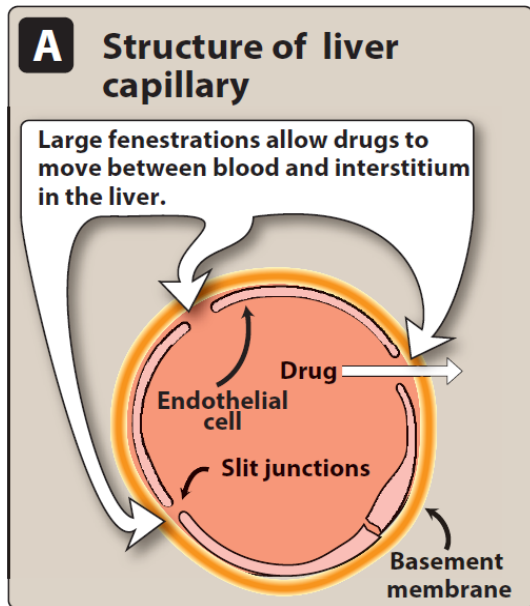
² التأثير المنوم نتيجة ارتباطه مع مستقبلات GABA A فتقوم بفتح قنوات الكلور ويحدث فرط استقطاب ويحدث التأثير خلال 10-30 ثانية.

2. في الدماغ:

- تكون الخلايا البطانية المبطنّة للغشاء القاعدي للأوعية الشعريّة مستمرة ومرصوفة بإحكام مشكلة ما يُسمى بالحاجز الدماغي الدموي BBB.
- تمر المواد المنحلة بالدسم إلى الدماغ عبر مرورها بالغشاء الخلوي بشكل منفعل³ Passive (كالباربيتورات Barbiturates).
- تمر المواد المنحلة بالماء إلى الدماغ بآليتين:
 - ـ فاعلة⁴ Active معتمدةً على حوامل نوعية (Levodopa = L-DOPA).
 - ـ أو بالانتشار المنفعل Passive إذا كان الوزن الجزيئي منخفضاً عبر القنوات المائية (مثل كلور الصوديوم).
- ونتيجة لذلك فإن العديد من الأدوية لا تستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي كالبنيسلين Penicillin وبالتالي لا يُفيد في علاج التهابات السحايا.

الحاجز الدماغي الدموي Blood-brain Barrier:

- هو حاجز دفاعي لحماية الدماغ من تأثيرات المواد الضارة التي قد توجد في الدم.
- يتكوّن من الخلايا البطانية بالإضافة لاستطالات أقدام الخلايا النجمية Astrocyte.
- يتوضع بمستوى الإندوتيليوم الوعائي شديد الرصوية.



الفراغات بين الخلايا
الشعيريّة في الكبد A
مقارنة مع الدماغ B

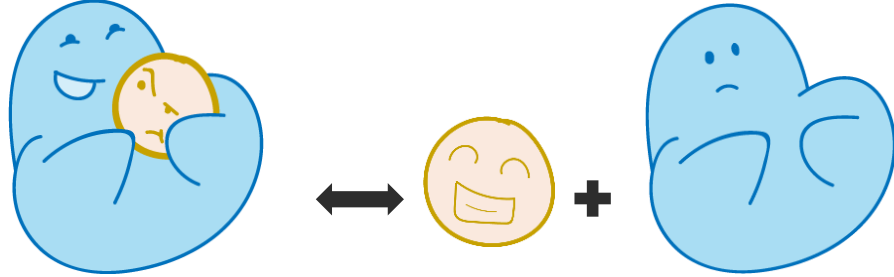
³ تذكّر هذا الشكل لا يحتاج إلى طاقة ولا يحدث فيه إشباع ولا يوجد فيه ناقل.

⁴ تذكّر هذا الشكل يحتاج إلى طاقة ويحدث إشباع ويحتاج إلى ناقل.

3. الارتباط ببروتينات البلازما:

- يوجد الدواء أو مستقلباته في الدم بشكل حر أو مرتبطاً ببروتينات البلازما ويكون هذا الارتباط **عكوساً** في معظم الحالات:

بروتين حر + دواء حر ↔ معقد دواء - بروتين



- الشكل الحرّ هو الشكل الفعال، أما الشكل المرتبط فغير فعال لعدم قدرته على مغادرة البلازما ودخوله الحيز الخلوي أو الخلالي.
- يرتبط الدواء بشكل أساسي مع **الألبومين** لكنّه يمكن أن يرتبط أيضاً مع بروتينات أخرى وهي: (Gamma Globulins, Lipoproteins, α 1Glycoprotien Acid).
- يمكن لكمية قليلة من الدواء أن تدخل في الخلايا الدموية (الكريات الحمر، عديدات النوى، الصفائح واللمفاويات).
- تعتمد فعالية الدواء بوجوده بالشكل الحرّ أو مغادرة البروتينات الرابطة، ولإيضاح ذلك نعرض نمطين من الارتباط في الجدول التالي:

النمط الثاني	النمط الأول	
أساس ضعيف / مادة غير متشردة	حمض ضعيف	طبيعة الدواء
الألبومين أو α 1 Glycoprotein Acid	الألبومين غالباً	بروتين الارتباط
ضعيفة	قوية	الألفة
كبير	قليل	عدد أماكن الارتباط
لا	نعم	إمكانية الإشباع
غير محتمل	ممکن	إمكانية التداخل (المنافسة)

إذا كان الدواء من النمط الأول (حمض ضعيف) يكون متأيناً في أغلب حالاته (ذو شحنة موجبة) فيزداد ارتباطه بالبروتينات البلازمية (ذات الشحنة السالبة)، فتكون ألفة الارتباط بينهم قوية، وعدد الأماكن الحرة في البروتينات (أماكن الارتباط) قليلة، وذلك كله يؤدي إلى إشباع أماكن الارتباط، وتكون منافسة هذا الدواء ممكنة من قبل دواء آخر.

ومنه إذا كانت ألفة الدواء للبروتين الرابط:⁵

- **عالية** عندها يجب أن يأخذ المريض جرعة كبيرة تدعى جرعة التحميل Loading Dose لإشباع مواقع الارتباط ثم نعطي جرعة علاجية (قليلة كافية لإحداث التأثير المرغوب).
- **ضعيفة** عندها يجب أن يأخذ المريض جرعة صغيرة فقط لإحداث التأثير المرغوب.

إِنَّ نسبة الارتباط بالبروتينات ليست كافية لوحدها لفهم تأثير الارتباط على حرائك

الدواء، بل هناك عاملين هامين آخرين هما:

- فعالية طرق التصفية.
- التنافس بين دوائين لهما ألفة لمواقع الارتباط ذاتها (وسيتم شرحهما بالتفصيل لاحقاً).

4. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء:

- الانحلال بالدسم أو الماء.
 - قدرة الدواء على اجتياز الحواجز الوعائية والخلوية (حاجز دماغي، مشيمي، حليبي..).
 - ألفة الدواء للارتباط بالبروتينات البلازمية والنسجية.
- من الجدير بالذكر أن الأدوية تنتقل لمواقع متعددة من سوائل جسم الإنسان، ومن هنا ظهر مفهوم حجم التوزع الذي سنخوض في تفاصيله.

حجم التوزع Volume Of Distribution

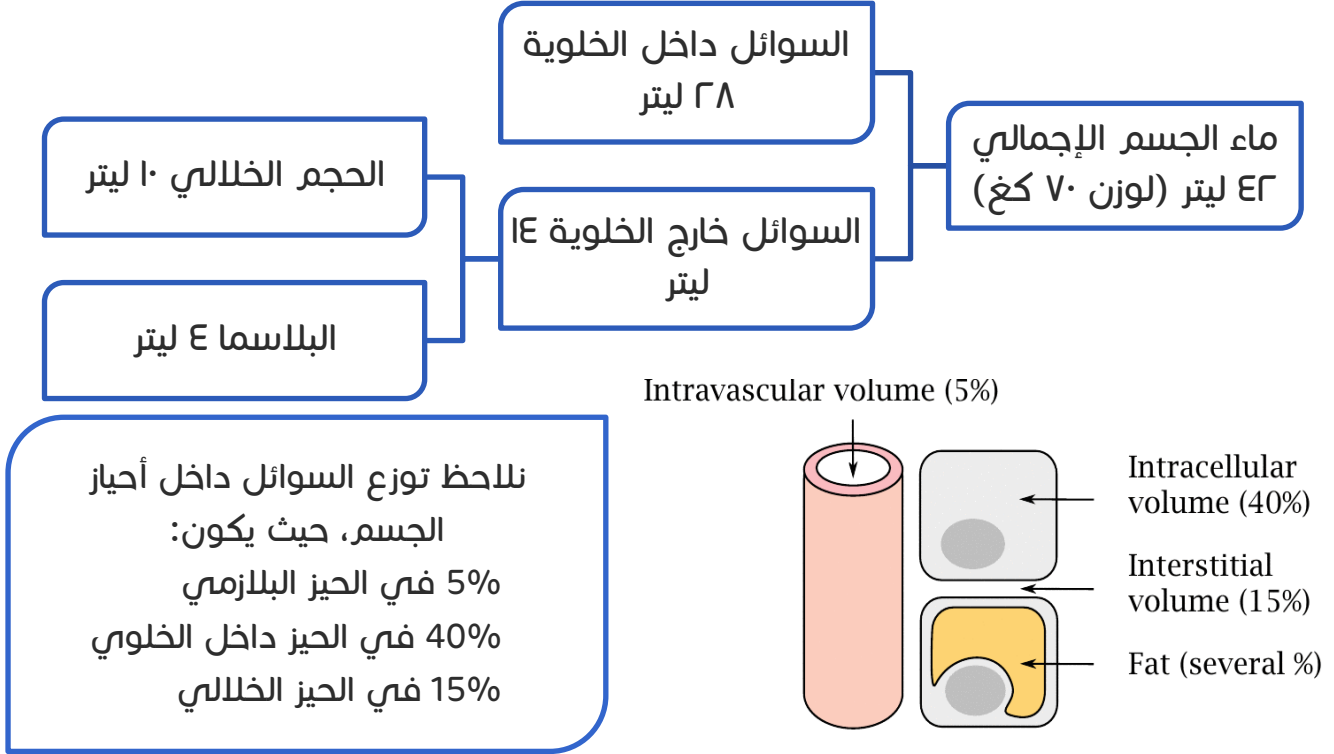
- ❖ هو حجم السوائل في الجسم التي ينتشر فيها الدواء.
- ❖ لقياس تركيز الدواء الموجود بالبلازما، نقوم بسحب عينة من الدم وقياسه كميّاً.
- ❖ نظرياً لمعرفة تركيز الدواء في نسيج عضو ما نقوم بأخذ خزعات نسيجية من هذا العضو.

من الصعب تحديد توزع الدواء كميّاً بسبب استحالة قياس التراكيز النسيجية.



لتوضيح هذا المفهوم سنقوم بدراسة توزع سوائل الجسم وبعدها نتعرف على توزع الدواء فيه..

توزع سوائل الجسم



توزع الدواء في العضوية

❖ حالما يدخل الدواء إلى الدوران فإنه يمكن أن:

1. يتوزع في أحد القطاعات الثلاثة لماء الجسم (الحيز البلازمي، السائل خارج الخلوي أو ماء الجسم الإجمالي).

2. أو يحتجز في بعض المقرات الخلوية.

❖ ومن خلال الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء يمكننا أن **نتنبأ** بأماكن انتشاره:

7. الحيز البلازمي:

- إذا كان **الوزن الجزيئي للدواء كبيراً** أو كان **ارتباطه قوياً ببروتينات البلازما**، فإنه يصعب عليه الخروج من الفسحات الوصلية للشعريات الدموية.
- وبالتالي يُحتبس بشكل فعال في البلازما التي تمثل حوالي 4 لتر من سوائل الجسم (مثل الهيبارين Heparin)⁶.

⁶ الهيبارين له دور في عملية التخثر لذلك مقر عمله الرئيسي هو البلازما، وآلية عمله تكون عبر تثبيط غير مباشر لعوامل التخثر.

2. السائل خارج الخلوي:

- يمكن للأدوية **المحبة للماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض** أن تدخل إلى السائل الخلوي عبر الفسحات الوصلية للشعريات الدموية، لكنها لا تستطيع عبور الأغشية الخلوية والدخول إلى داخل الخلايا.
- في هذه الحالة يتوزع الدواء في السائل خارج الخلوي (البلازما + السائل الخلوي) الذي يمثل حوالي 20% من وزن الجسم (مثل Aminoglycosides).

3. ماء الجسم الإجمالي:

- يمكن للأدوية **الكارهة للماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض** أن تدخل عبر الفسحات الوصلية إلى السائل الخلوي.
- ومن ثمّ عبر الأغشية الخلوية إلى السائل داخل الخلوي، لذلك يتوزع الدواء في كل سوائل الجسم (مثل Ethanol).

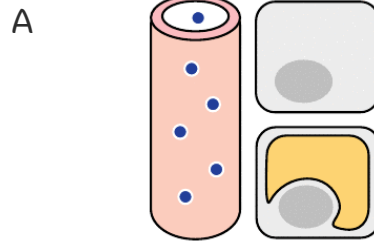
عند دخول دواء إلى العضوية يتوزع في الجسم حسب خصائصه الفيزيائية والكيميائية والصور جانباً توضح ذلك، حيث:

A. الدواء وزنه الجزيئي مرتفع وهو منحل في الماء لذلك يبقى في الحيز البلازمي.

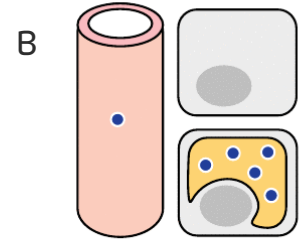
B. الدواء منحل في الدسم لذلك يدخل إلى الحيز الخلوي.

C. الدواء منحل في الماء ذو وزن جزيئي منخفض لذلك يبقى في الحيز خارج الخلوي (البلازما والسائل الخلوي).

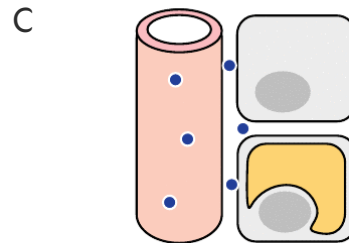
D. الدواء منحل في الدسم ووزنه الجزيئي منخفض فيتوزع في كل سوائل الجسم.



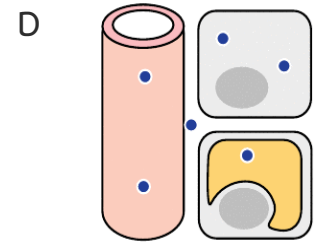
A Drug confined to circulation (very large drug molecules)



B Drug enriched in fat (lipophilic drugs)



C Drug excluded by cell membranes (very polar drug molecules)



D Drug evenly distributed (uncommon)

حساب حجم التوزع

- حجم التوزع هو عبارة عن قيمة غير حقيقية، تمكننا من تحديد توزع الدواء بين البلازما وباقي الجسم، أي يخبرنا عن مكان توزع الدواء، وهي قيمة ثابتة لكل دواء.
- يُعبّر عن العلاقة بين المقدار الكلي للدواء الموجود في العضوية والتراكيز الملاحظة في البلازما

$$V_d = \frac{Dose}{C_o} \text{ ويعطى بالعلاقة:}$$

حيث:

- C_o هي التركيز البدئي فور وصول الدواء إلى البلازما وحسابه ليس بالأمر الهين، ويتعين عليه الكثير من الأخطاء.
- Dose الجرعة الكلية المعطاة من الدواء.

• توضيح للعلاقة السابقة:

- ✓ نلاحظ أن العلاقة ما بين V_d و C_o عبارة عن علاقة عكسية، فعندما يكون الدواء ذي تركيز بدئي عالي في البلازما، يكون حجم التوزع للأنسجة و الخلايا منخفض والعكس صحيح.
- ✓ إن حساب حجم التوزع V_d بالعلاقة السابقة يُعطي غالباً نتائج خاطئة، وذلك بسبب عدم الدقة في تقدير التركيز البدئي للدواء.
- ✓ لذلك يُفضّل استعمال العلاقة الموجودة بين التصفية CL وثابت الإطراح K حيث أنه:

$$V_d = \frac{CL^7}{K} = \frac{Dose}{AUC^8 \times K} \quad :K=0.693$$

حجم التوزع الظاهري

- إن القيمة التي نحصل عليها في المعادلة السابقة تمثل حجم التوزع الظاهري الذي يمكن الوصول إليه بافتراض وجود توزع متجانس للدواء، حيث أن تركيز الدواء سيكون متشابهاً في كل الأنسجة ومساوياً للتركيز البلازمي وهذه حالة مثالية غير موجودة في الحقيقة.

⁷ هكذا ورد قانون في سلايدات ولكن الصحيح حسب ليبينكوت وكابلان هو كما سيرد في الصفحة 12 في فقرة التوزع الظاهري والعمر النصف للدواء.

⁸ تذكر AUC=Area Under Curve

- لا يعبر حجم التوزع عن الحجم الفيزيائي الحقيقي ولكنه يعكس نسبة الدواء في القطاعات خارج البلازما بالنسبة إلى الحيز البلازمي (أي أنه حجم غير حقيقي).
 - يعبر عن حجم التوزع بالليتر أو الليترات لكل كغ وهو الأدق.
 - تتوزع معظم الأدوية بشكل غير متساو في العديد من القطاعات.
- سنكلم الآن عن علاقة حجم التوزع بكل من الإطراح، العمر النصفى للدواء وانزياح الدواء..

توزع الدواء مع وجود الإطراح

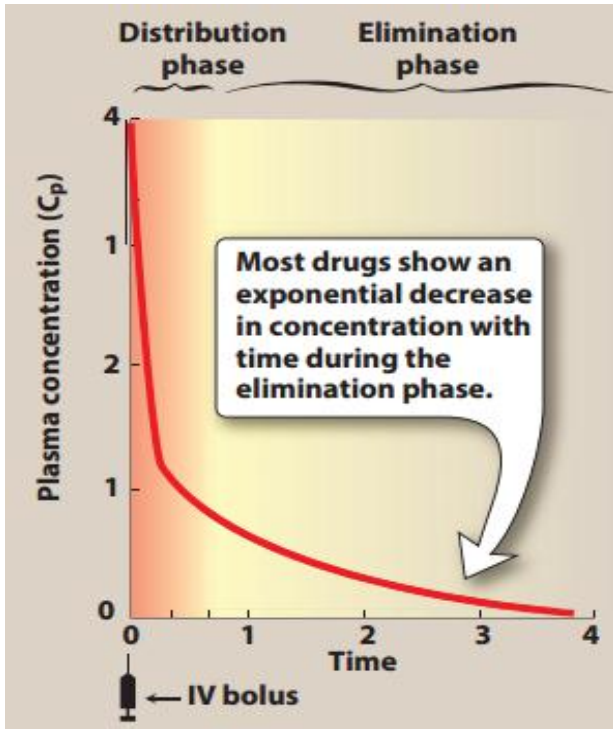
❖ بما أن عمليات التوزع والاستقلاب والإطراح تتم بنفس الوقت، فيوجد طوران لتوزع الدواء:

1. طور التوزع السريع:

- ينتقل فيه الدواء من البلازما إلى الخلال والسوائل داخل الخلية.

2. طور الإطراح:

- يغادر فيه الدواء القطاع البلازمي ويُفقد من الجسم عن طريق الإطراح الكلوي أو الصفراوي أو التحول الحيوي في الكبد مثلاً.
- ❖ يتناسب معدل إطراح الدواء مع تركيزه البلازمي الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن.
- ❖ حيث يتناقص تركيز الدواء مع الزمن بشكل خطي، وذلك لأن عمليات الإطراح غير قابلة للإشباع (وسنتوسع في شرح الإطراح في المحاضرة القادمة).



نلاحظ في الصورة A أن معظم الأدوية تُظهر انخفاضاً في التركيز مع الوقت خلال مرحلة الإطراح، وكلما كان التركيز البلازمي للدواء أكبر (أي حجم التوزع أصغر) كان الإطراح أكثر لأن الأخير لا يخضع للإشباع، بينما في حال التراكم البلازمي الصغيرة يكون الإطراح أقل لأن الدواء يوجد في الأنسجة والخلايا المجاورة

التوزع الظاهري والعمر النصفى للدواء

- ❖ يؤثر حجم التوزع على العمر النصفى للدواء $t_{1/2}$ وتكون العلاقة بينهما طرديّة.
- ❖ فإذا كان حجم التوزع الظاهري كبير فإن معظم الدواء يكون موجوداً في الحيز خارج البلازما وهذا الأمر يعني أنّ الدواء غير متوافر للإطراح فيزداد العمر النصفى للدواء وتزداد مدة فعل الدواء.
- ❖ إذاً أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النصفى للدواء:

$$t_{1/2} = \frac{V_d \times K}{CL} = \frac{V_d \times 0.693}{CL}$$

التنافس⁹ 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:

1. الصنف 1:

إذا كانت الجرعة الدوائية أقل من السعة الرابطة للألبومين يكون الجزء المرتبط من الدواء عالياً وهي حالة معظم الأدوية¹⁰.

2. الصنف 2:

إذا كانت الجرعة الدوائية أكبر بكثير من مقرات ارتباط 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%) حيث يكون الدواء خاملاً، فنعطي جرعة كبيرة يتم من خلالها تعبئة مواقع الارتباط، ثم الإكمال بجرعة تناسب وضع المريض للحصول على النتائج المرجوة.

⁹ إن التنافس بين الأدوية أو بين دواء وغذاء يمكن أن يتم بأي مرحلة إما الامتصاص في الأمعاء أو الاستقلاب أو الارتباط مع البروتينات.

¹⁰ توضيح: في هذه الحالة تكون الأماكن الشاغرة في الألبومين أكثر من كمية الدواء لذلك لا يظهر التأثير الدوائي لغياب الجزء الحر من الدواء والحل هو أن نعطي جرعة عالية من البداية كالوارفارين والديجوكسين فتتشغل مواقع الارتباط، ثم نعطي بعدها جرعة حسب التأثيرات التي نريد الحصول عليها.

- وإذا أعطي المريض دواءً من **الصف الثاني** مثل المضاد الحيوي سلفوناميد Sulfonamide (لإصابته بالتهاب مجاري بولية مثلاً)، فإنّ المضاد الحيوي سيزيخ Tolbutamide عن الألبومين مما يزيد من الجزء الحر الفعال من Tolbutamide، فيزداد خطر هبوط سكر الدم.
- **من كابلان:** إعطاء الوارفارين مع المضاد الحيوي سلفوناميد، فإنّ الأخير يزيح الوارفارين عن مواقع ارتباطه بالألبومين، فيزيد نسبته الحرّة في البلازما مما يؤدي لظهور أعراض غير مرغوبة كالنزف.

إذا نستنتج أنّ التنافس بين دواءين أحدهما ينتمي للصف الأول والآخر ينتمي للثاني يعزّز ظهور الأعراض السميّة للدواء المنتمي للصف الأوّل.

تأثير انزياح الدواء عن البروتين الرابط

❖ يعتمد تأثير انزياح الدواء عن بروتينات البلازما (الألبومين مثلاً) على:

7. حجم التوزع الظاهري V_d :

- إذا كان V_d **كبيراً** فإنّ الدواء المنزاح سيتوزع إلى المحيط (تبدل بسيط في الجزء الحر).
- إذا كان V_d **صغيراً** فإنّ الدواء المنزاح لا ينتقل إلى الأنسجة بشكل كبير (زيادة كبيرة في الجزء الحر).

لزيادة وضوح الفكرة السابقة:

- ◀ عند تناول دواءين أحدهما ينتمي للصف الأول والآخر ينتمي للصف الثاني، يقوم الأخير بإزاحة الأول عن موقع ارتباطه بالألبومين فتزداد كميته ونلاحظ عندها حالتين:
1. عندما يكون **حجم التوزع الظاهري** لهذا الدواء **كبيراً**، فإنّ الدواء سينتشر للمحيط بنسبة أكبر من وجوده بالبلازما، لذلك تكون التبدلات التي تطرأ على الجزء الحر الموجود في البلازما بسيطة (لأنه ذو تركيز منخفض في البلازما).
 2. أما عندما يكون **حجم التوزع الظاهري** للدواء **صغيراً**، فإنّ تركيزه بالبلازما سيكون أكبر من تركيزه في النسيج المحيطة لذلك انزياحه عن الارتباط يؤدي إلى ارتفاع الجزء الحر بشكل كبير في البلازما.

2. حالة التوازن بين البلازما والأنسجة وطرق الإطراح (فعالية طرق التصفية):

- عند انفكك دواء ذو ارتباط قوي بروتينات البلازما فإنه إما أن يُطرح أو أن يتوزع في الأنسجة.
 - ← إذا كانت الطرق الاستقلابية **فعالة** فإن فك الارتباط لن يكون له غالباً أية نتائج.
 - ← إذا كانت الطرق الاستقلابية **بطيئة** يبقى الدواء في الدوران ويمكن أن يُعطي فعالية.

كلما كانت فعالية طرق التصفية أكبر كلما قلّ تأثير انزياح الدواء عن مواقع ارتباطه بروتينات البلازما.

3. حالة التنافس بين دوائين لهما ألفة لمواقع الارتباط ذاتها:

- من الناحية العلمية، فإن التنافس بين دوائين لهما ألفة عالية لمواقع الارتباط ذاتها ليس له أهمية إلا إذا كان **الارتباط بالبروتينات مرتفعاً** (أكثر من 90%) وكان الدواء يمتلك **نافذة علاجية ضيقة** (التركيز السمي قريب من التركيز الفعال) أي:
 - ← إما أن يزيح أحدهما الآخر وبالتالي يزداد تركيز الشكل الحر للدواء المنزاح ومن ثم حدوث تأثيرات غير مرغوبة للدواء في حال كان ذو **منسب علاجي¹¹ صغير** كالوارفارين¹² (مميع للدم) تؤدي التراكيز المرتفعة منه إلى حدوث نزوفات.
 - ← أو أن يكون الدواء ذو **منسب علاجي كبير** فلا يحدث تأثيرات غير مرغوبة كالبنسلين.

ملاحظة عن المنسب العلاجي للدواء (هامش الأمان):

- إذا كان الدواء له هامش أمان واسع (كالبنسلين مثلاً)، فحتى لو ازدادت الجرعة عشرة أضعاف لا يصل للتأثير السمي.
- أما في حالة دواء له هامش أمان ضعيف كالثيوفيلين (موسع قصبي) أو الوارفارين أو الديجوكسين تكون إمكانية حدوث التسمم كبيرة جداً.



¹¹ تذكر يمكن تشبيه المنسب العلاجي بهامش الأمان الذي كلما انخفض كانت احتمالية سمية هذا الدواء أكبر (أي ظهور الأعراض غير المرغوبة).

¹² من مضادات تخثر الدم الفعوية.

4. اجتماع العاملان الأخيران معاً¹³:

- لفهم ذلك سنعرض المثال التالي:
← عندما يكون لدينا مشاركة بين **الديجوكسين** (مقوي لعضلة القلب) و**الفيراباميل** (حاصرات الكلس).
← يزيح الفيراباميل الديجوكسين عن مواقع ارتباطه.
← فتظهر تأثيرات سمية للديجوكسين لأن استقلابه بطيء فيكون عمره النصفى طويلاً، وبذلك يكون قد اجتمع العاملان معاً؛ منسب علاجي صغير و استقلاب بطيء.
← أما لو كان استقلابه سريع فسيزيل الكبد سمية الدواء المنزاح فيخفف من التأثير السمي. سنختم محاضرتنا بالحديث عن العوامل المؤثرة في التوزع الدوائي..

العوامل المؤثرة في التوزع الدوائي

7. نسبة السوائل في العضوية:

1. العمر: تختلف نسبة السوائل بين الرضيع والشاب والمسن. 2. التجفاف.

2. نسبة النسيج الشحمي:

1. العمر: كلما تقدمنا بالسن زادت نسبة النسيج الشحمي. 2. البدانة.

3. (العوامل الهيموديناميكية:

1. حالة الصدمة. 2. قصور القلب المزمن.

4. اضطراب بروتينات الدم:

← ويشمل ثلاث حالات:

1. نقص تركيز الألبومين Albuminemia ويصادف في:

1. الحمل Pregnancy.
2. التناذر النفروزي Nephrotic Syndrome.
3. سوء التغذية Malnutrition.
4. الحروق الكبيرة Burns.
5. تشمع الكبد Hepatic Cirrhosis.

2. نقص تركيز $\alpha 1$ Glycoprotein Acid:

1. الحمل وموانع الحمل الفموية Oral Contraceptive. 2. العمر (حديثي الولادة).
3. تشمع الكبد.

3. زيادة تركيز $\alpha 1$ Glycoprotein Acid:

1. الإصابات المفصلية Rheumatologic. 2. الحالات الالتهابية Inflammatory States.
3. الحالات الإنتانية الشديدة Severe Infectious States.

فيديوهات مفيدة للمحاضرة:



فيديو من Osmosis
عن الامتصاص والتوزع



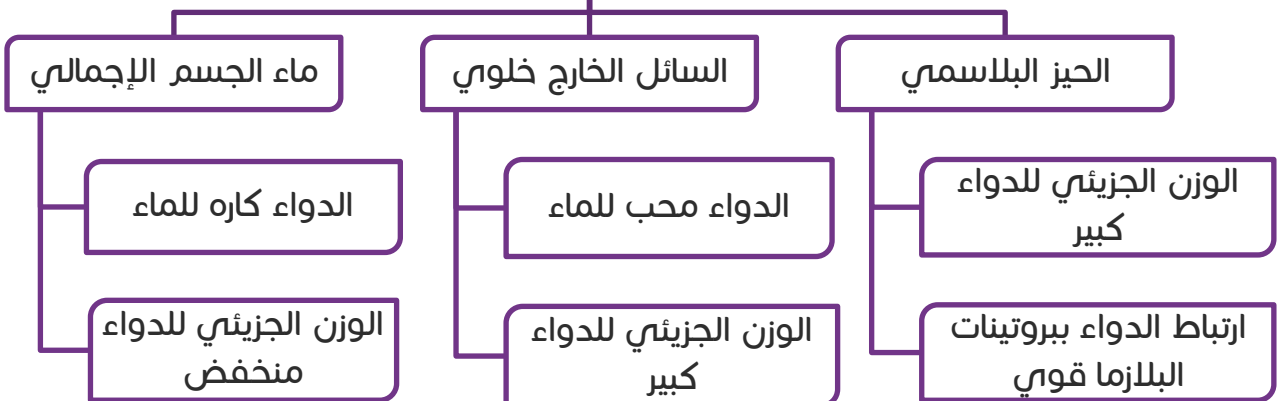
فيديو كابلان عن
التوزع

Overview ^ _ ^

العوامل المؤثرة في التوزع الدوائي

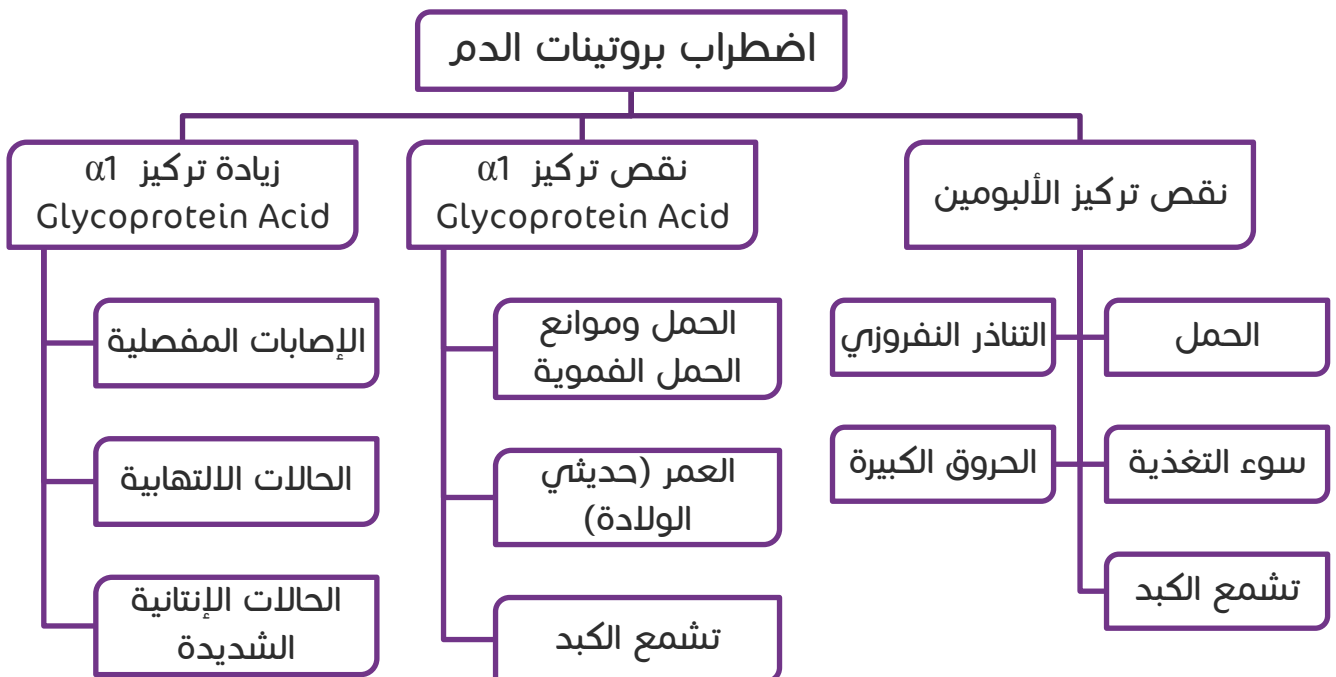
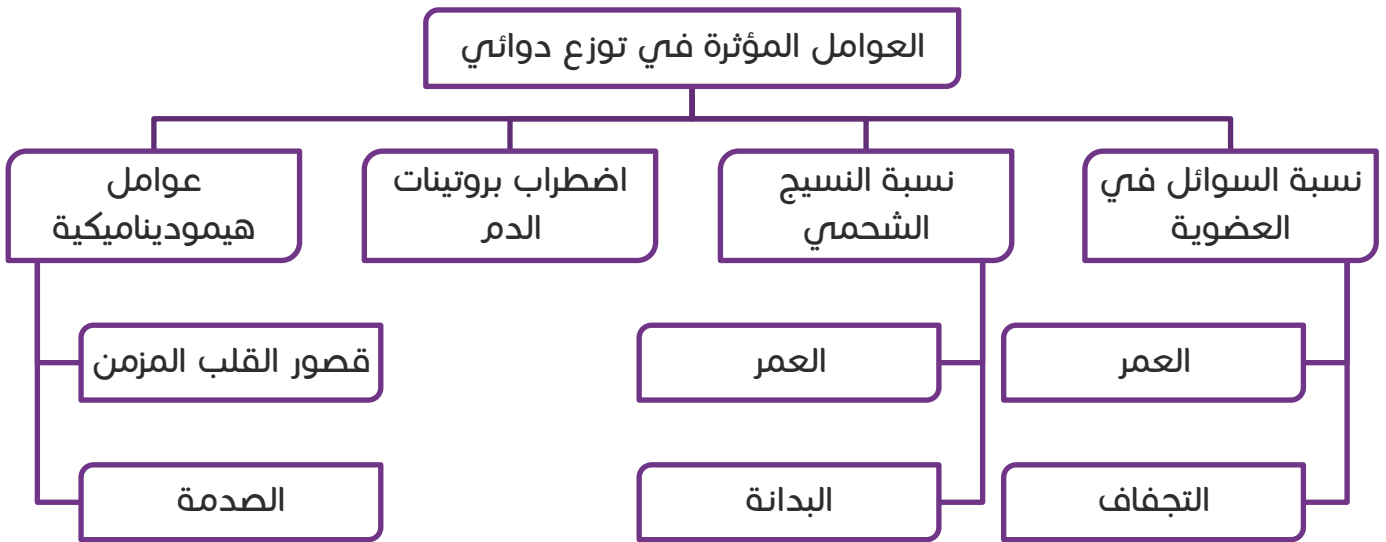


توزع الدواء في العضوية



الأدوية ذات الألفة العالية للألبومين	
الصف الثاني	الصف الأول
الجرعة الدوائية أكبر بكثير من مقدرات الارتباط بالألبومين	الجرعة الدوائية أقل من السعة الرابطة للألبومين
كمية الجزء الحر من الدواء عالية	كمية الجزء المرتبط من الدواء عالية

حجم التوزع	
حجم السوائل الموجودة في الجسم التي ينتشر فيها الدواء	
القيمة المنخفضة لحجم التوزع	القيمة المرتفعة لحجم التوزع
الدواء موجود في البلازما	الدواء موجود في المحيط أكثر من وجوده في البلازما



نهاية محاضرتنا.. لا تنسونا من صالح دعائكم..