

18/3/2020

السلام عليكم ^_^

نتابع معكم أعزاءنا في محاضرةٍ أخرى من مادة علم الأدوية، خاتمين فيها قسم الحرائك الدوائية، متحدثين عن استقلاب الدواء وإطراحه، آملين من المولى عزّ وجل أن ترقى للفائدة العلمية المثلى بالمحتوى العلمي المطلوب.
بسم الله نبداً....

الفهرس

الصفحة	عنوان الفقرة
4	استقلاب الدواء (التَّحوُّل الحيويّ) Drug Metabolism
16	الإطراح الدوائي Drug Elimination
22	القياس الكمي للاستقلاب والإطراح
25	Overview



مراجعة

علم الحرائك الدوائية: هو العلم الذي يدرس مصير الدواء من لحظة دخوله إلى العضوية حتى خروجه منها.

ذكرنا سابقاً أن الحرائك الدوائية تتكوّن من **أربع مراحل متداخلة:**

1. مرحلة الامتصاص Absorption.
2. مرحلة التوزع Distribution.
3. مرحلة الاستقلاب Metabolism.
4. مرحلة الإطراح Elimination.

وقد درسنا فيما سبق مرحلتيّ الامتصاص والتوزع بالتفصيل، وفي هذه المحاضرة سنختتم بالحديث عن مرحلتيّ الاستقلاب والإطراح، ويعرفان معاً بالتصفية Clearance.

ما مسير الدواء في جسم الإنسان؟

- عند إعطاء دواء عن طريق الفم مثلاً، يتم امتصاصه في الخلايا الزغابية للأمعاء.
- قد تملك بعض هذه الخلايا إنزيمات السيتوكروم P450 (CYP450)، فتبدأ عملية الاستقلاب في الأمعاء، وبالتالي يحدث ضياع جزء من المادة الدوائية في هذا المستوى.
- وبعد الامتصاص يمرّ الدواء عبر الدوران البابي (**العبور الكبدي الأولي**) إلى الكبد، فإذا كان الدواء يتميز بألفة عالية تجاه الإنزيمات الكبدية فإن جزء من هذه الدواء أيضاً يتم استقلابه،

الأمر الذي يؤثر على

التوافر الحيوي¹

للدواء.

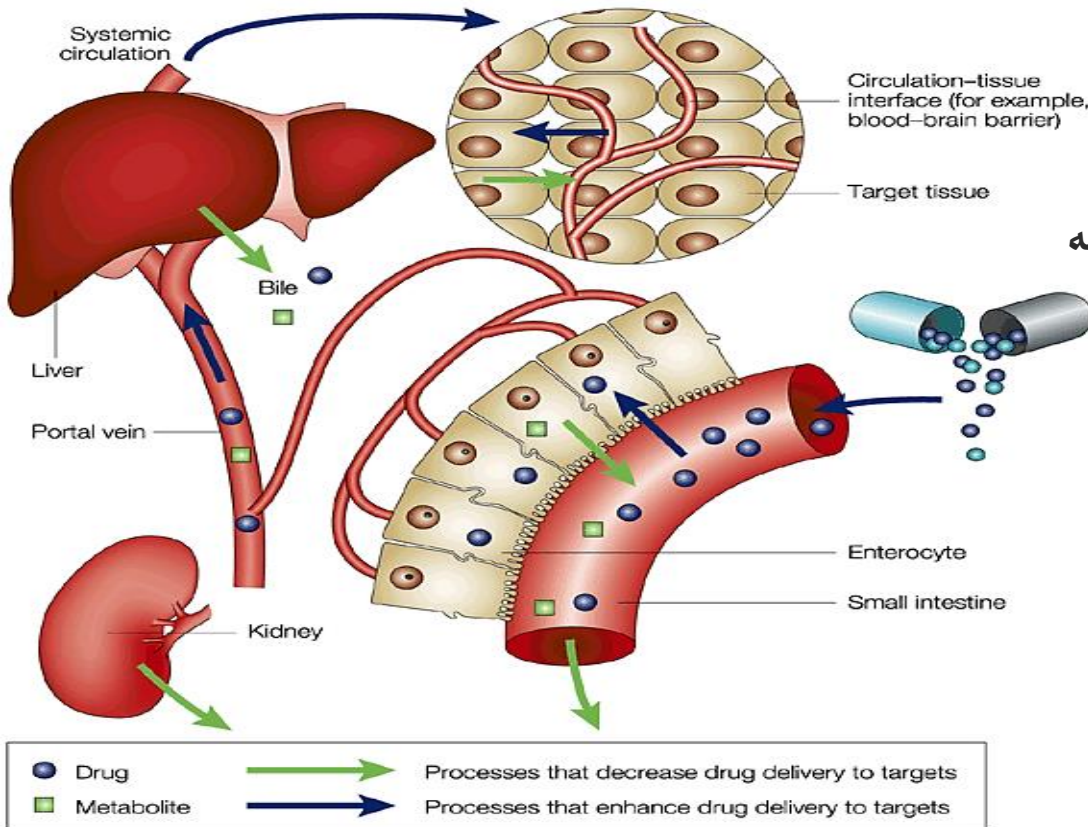
- ثم يكمل الدواء طريقه

إلى الدوران الدموي

العام ويبدأ **بعملية**

الانتشار والتوزع في

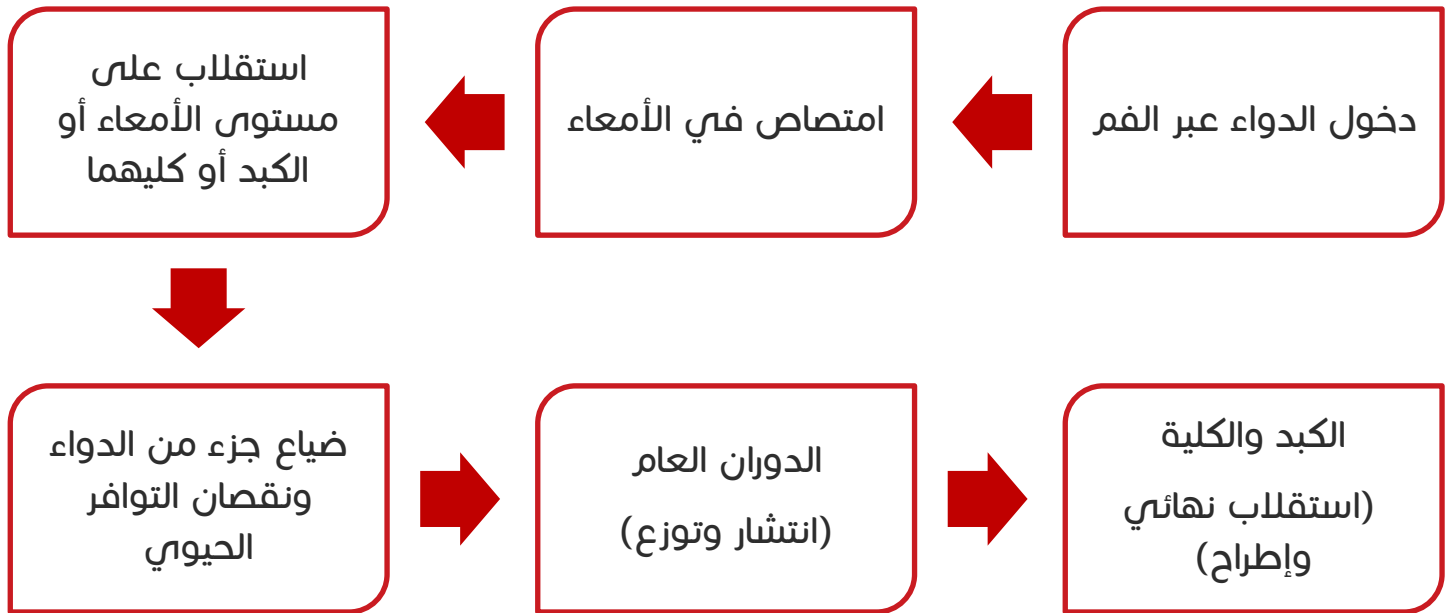
مختلف الأنسجة.



¹ تذكرة بمفهوم التوافر الحيوي: هو الجزء من الدواء الذي يصل إلى الدوران العام بشكله الأولي دون أن يخضع لأي تبدل كيميائي أو استقلابي.

- ومن ثمَّ يصل مرة أخرى إلى الكبد عبر الشريان الكبدي ليخضع لعملية الاستقلاب النهائي، وفي الوقت ذاته يمر جزء منه إلى الكلية.
- وهنا يكون لدينا حالتين:
 1. إذا كان الدواء منحلًا في الماء ووزنه الجزيئي صغير، تستطيع الكلية التخلص منه دون الحاجة لعملية الاستقلاب، ويطرح في البول.
 2. أما إذا كان منحلًا في الدسم ووزنه الجزيئي كبير، حيث لا تستطيع الكلية التخلص منه، فعندها:
 - ↳ إما أن يُطرح عبر الصفراء.
 - ↳ أو أن يخضع لعملية استقلاب ويتحول إلى مركبات أكثر انحلاية في الماء (مستقلبات) ذات وزن جزيئي أصغر، لتصبح الكلية قادرة على التخلص من هذه المستقلبات.

↳ مخطط يوضح مسار الدواء باختصار..



استقلاب الدواء (التحوّل الحيوي) Drug Metabolism

- ❖ **استقلاب الدواء:** هو مُختلف التبدلات الحيوية التي يخضع لها الدواء في العضوية الحيّة والتي تؤدي إلى تغييره إلى مستقلبات، تكون عادةً غير فعالة أو أقلّ فاعلية من المركب الأصلي.
- ❖ قبل أن نبدأ بشرح مراحل وتفاعلات استقلاب الأدوية يجب أن نمرّ على مفهومين رئيسيين، كمراقبين خارجيين لتركيز الدواء في بلازما المريض كل فترة زمنية مُحددة، تقسم الأدوية إلى:
 - **حرائك الرتبة الأولى:** كلما مرّت فترة زمنية مُحددة نقص تركيز الدواء **نسبة ثابتة**.
 - **حرائك الرتبة صفر:** كلما مرّت فترة زمنية مُحددة نقص تركيز الدواء **كمية ثابتة**.

حرائك الرتبة الأولى First-Order Kinetics

- ✦ يُستقلب جزء ثابت (نسبة ثابتة Constant Fraction) من الدواء خلال وحدة من الزمن.
- ✦ إذاً يتناسب معدّل تصفية الدوّاء (استقلاب وإطراح) **طرداً** مع تركيزه البلازمي.
- ✦ فكلما كان التركيز البلازمي للدواء أكبر كانت كمية الدواء التي يتم التخلص منها أكبر في وحدة الزمن.
- ✦ لذا ينقص تركيز الدواء من البلازما بشكل أسّي Exponentially (**خطّي**) مع مرور الزمن².

معظم الأدوية المستخدمة سريريّاً تعتبر تابعة لحرائك الرتبة الأولى.

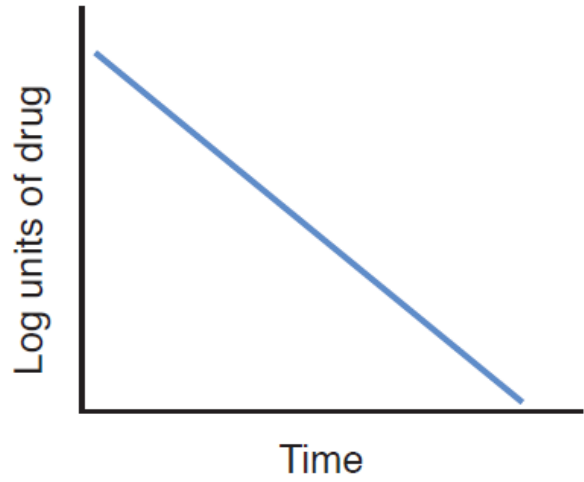
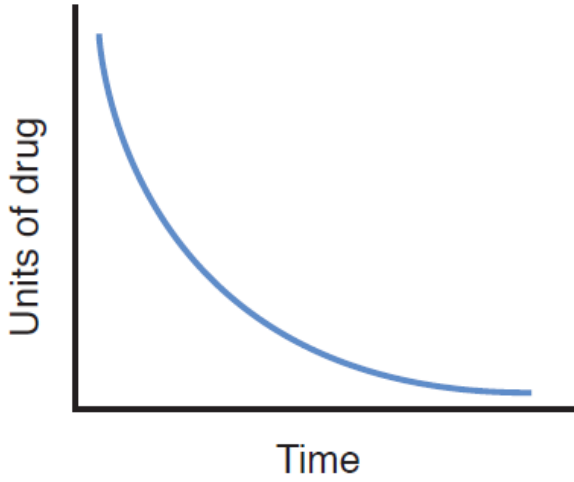
العمر النصفى للإطراحي (T_{1/2}) Half-Life Of Elimination

- ✦ هو الزمن اللازم لينقص تركيز الدواء البلازمي إلى النصف (50%) من مستواه السابق.
- تتميّز الأدوية **بنصف عمر إطراحي ثابت** بغض النظر عن كمية الدواء في الجسم (أي أن مستوى الدواء البلازمي سينخفض بمقدار 50% بعد انقضاء زمن يساوي العمر النصفى لهذا الدواء).
- ✦ **مثال:** إذا كان تركيز دواء في البلازما (80 ملغ/دل) وعمره النصفى (4 ساعات، فإنّ المساق الزمّني للتخلص من الدواء يكون على الشكل الآتي:

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

² تُوضح آخر الفقرة بدقة علمية أكبر.

توضيح لمخطط حرائك الرتبة الأولى (من كابلان):



- المخطط في اليسار: يبين منحنى تركيز الدواء في البلازما نسبةً للزمن، حيث محور ال Y هو تركيز الدواء، بينما المحور X هو الزمن، ونلاحظ أنه ذو شكل مقعر.
- المخطط في اليمين: يبين منحنى لوغاريتم تركيز الدواء في البلازما نسبةً للزمن، محور ال Y هو لوغاريتم تركيز الدواء، بينما المحور X هو الزمن، ونلاحظ شكله الخطي المستقيم.

حرائك الرتبة صفر Zero-Order Kinetics

- ✦ يُستقلب **كمية ثابتة Constant Amount** من الدواء في وحدة الزمن.
- ✦ **لا يتناسب** معدل استقلاب الدواء (التخلص من الدواء) مع مستواه البلازمي (أي أن كمية ثابتة من الدواء سوف تطرح خلال وحدة الزمن بغض النظر عن تركيزه البلازمي).
- ✦ الكمية المطروحة ليس لها علاقة مع المستوى البلازمي للدواء.
- ✦ نتيجةً لذلك، ينقص تركيز الدواء في البلازما بشكل **غير خطي** مع مرور الزمن³.
- ✦ تُشاهد مثل هذه الحالة عند استعمال: الإيثانول Ethanol، الفينوتيين⁴ Phenytoin، الساليسيلات⁵ Salicylates بتراكيزه العلاجية العالية أو السمية.



³ تُوضح آخر الفقرة بدقة علمية أكبر.

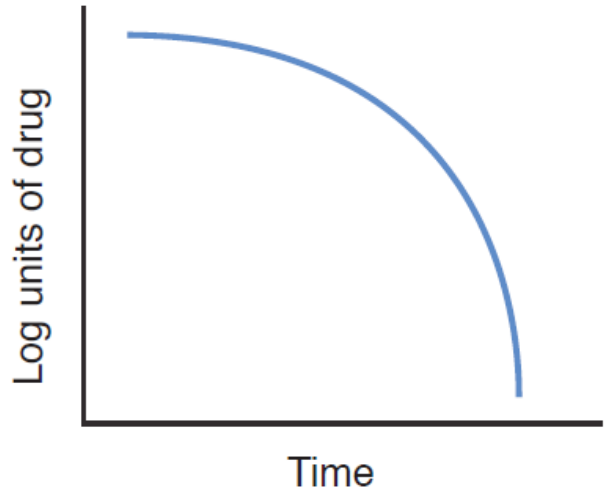
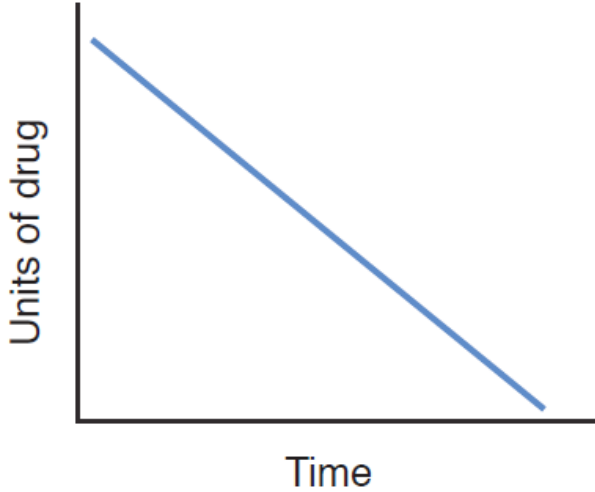
⁴ دواء للصرع.

⁵ الأسبرين أحد مشتقات حمض الساليسيلات.

✦ **مثال:** إذا كان تركيز الدواء (80ملغ/دل) ويُطرح منه (10 ملغ) كل (4) ساعات، فإنَّ المساق الزمني للتخلص من الدواء يكون على الشكل الآتي:

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

توضيح لمخطط حرائك الرتبة صفر (من كابلان):



- المخطط في اليسار: محور الـ Y هو تركيز الدواء في البلازما، لاحظ كلما مرَّ الزمن نقص التركيز.
- المخطط في اليمين: محور الـ Y يمثل لوغاريتم تركيز الدواء، لاحظ شكله غير المستقيم.

يهما معرفة كون الدواء من أي رتبة لمعرفة كيفية إعطاء الجرعة زماناً وكميةً.

استقلاب الدواء وأهدافه

- عرّفنا **استقلاب الدواء** بأنه مختلف التبدلات الكيميائية التي يخضع لها الدواء في العضوية الحية والتي تؤدي إلى تكوّن **المُستقلبات**، والتي تكون إما بشكل أقل أو أكثر فاعلية.
- تتم معظم التحولات الحيوية للأدوية **بتوسط إنزيمي**.
- يحدث استقلاب الدواء بشكل أساسي في الكبد، الذي يتميز بتروية دموية غزيرة (حوالي ربع نتاج القلب) وذلك عن طريق الشريان الكبدي والدوران البابي.
- تعدّ الجزيئات الدوائية **مواد غريبة** عن الجسم لذلك يعمل الجسم على التخلص منها.

- عملية التخلص من الأدوية تتم بإحدى طريقتين:
 1. استقلاب الدواء إلى مُستقلبات أخرى غالباً غير فعّالة (عاطلة) أو أقل فاعلية وسمية.
 2. إطراح الدواء مباشرةً عن طريق الكلية أو الصفراء بشكله الأولي.
- إذاً تعتبر التحولات الحيوية التي تخضع لها الأدوية عموماً **تفاعلات دفاع** من قبل العضوية، هدفها تحويل الدواء إلى جزيئات **أقل سمية** و**أقل فاعلية** من الجزيئة الدوائية الأولية (المركب الأصلي)، ولكن هناك **استثناءات**:

1. هناك أدوية غير فعّالة تتحول في العضوية إلى مستقلبات فعّالة:

- **مثال:** الكورتيزون Cortisone طليعة دوائية تستقلب في العضوية إلى الشكل الفعّال وهو الهيدروكورتيزون Hydrocortisone (الكورتيزول Cortisol).

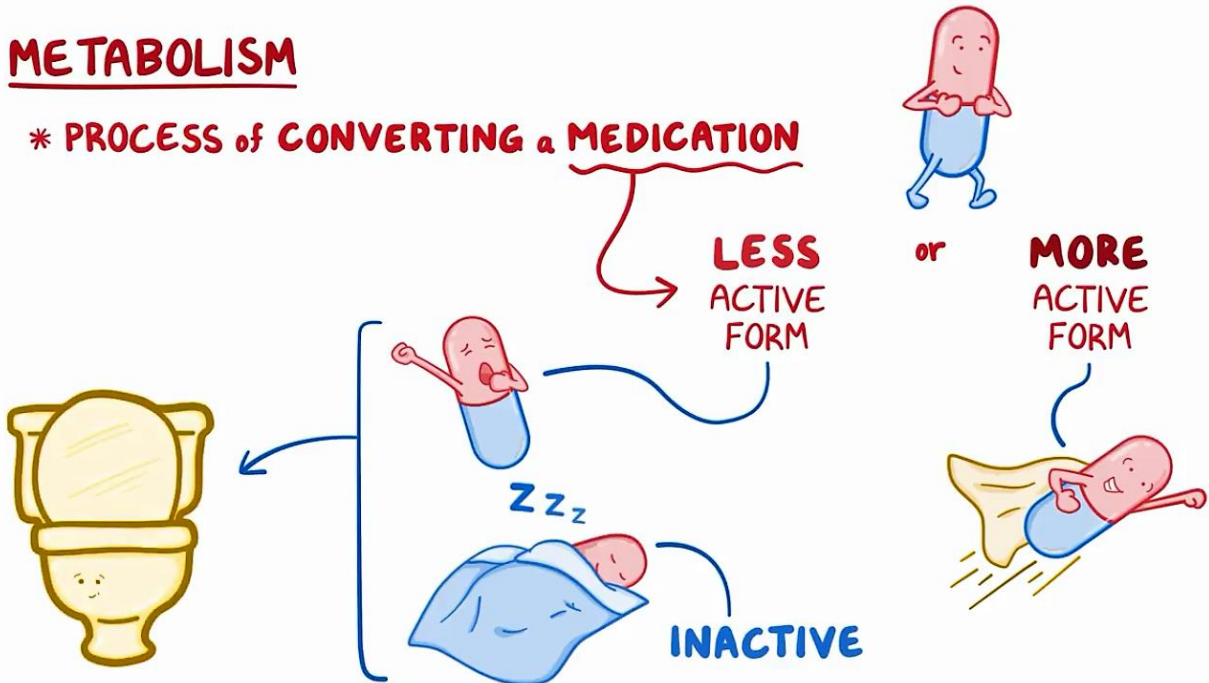
2. هناك أدوية لا تخضع للاستقلاب نهائياً:

- أي أنها تطرح بشكلها الكيميائي الأولي.

يُعدّ المُستقلّب الدوائي جزيئة جديدة لها **حرائكها الخاصة**، فهي تختلف عن الدواء الأصلي من حيث حجم التوزع والتصفية والعمر النصفى ($V_d, Cl, T_{1/2}$)⁶.

METABOLISM

* PROCESS of CONVERTING a MEDICATION



الاستقلاب هو مجموعة التفاعلات التي تحول الدواء إلى شكل أكثر فاعلية أو إلى شكل أقل فاعلية ليتم إطراحه فيما بعد

⁶ لذلك لا تدخل في حساب حرائك الدواء الأصلي، ولاحظ كلمة (المُستقلّب) عامة أي سواءً كان المُستقلّب فعّالاً أو لا.

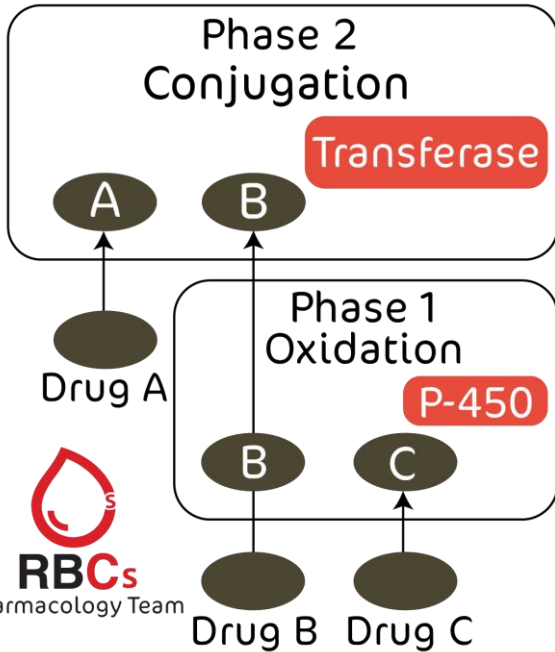
تفاعلات الاستقلاب الدوائي

- ✦ يُعدّ **الكبد** المقرّ الرئيسي لاستقلاب الدواء كما ذكرنا، لكن التحول الحيوي يمكن أن يتم في العديد من الأنسجة الأخرى (الجلد، الرئتان، الكلية، الأمعاء...).
- ✦ ذكرنا أن الكلية غير قادرة على التخلص من الأدوية المحبة للدسم (حيث يُعاد امتصاصها في النبيب القاصي) لذلك يجب أولاً أن تستقلّب في الكبد كي تستطيع عبور الكلية، أو يتم طرحها عبر الصفراء.
- ✦ تتم عملية استقلاب الدواء هذه بواسطة مجموعتين من التفاعلات العامة:
 1. تفاعلات الطور الأول Phase I، العنصر الرئيسي فيها هو جملة **السايتوكروم P450**:
 - تفاعلات الأكسدة والإرجاع Oxidation-Reduction.
 - تفاعلات الحلمهة Hydrations.
 2. تفاعلات الطور الثاني Phase II، وهي تفاعلات اقتران.
- ✦ تحتوي الخلايا الكبدية عدد كبير من الإنزيمات التي تتدخل في التحول الحيوي خاصةً في تفاعلات الطور الأول.

الحالات المُحتملة لاستقلاب الدواء:

1. الاحتمال الكلاسيكي (التقليدي أو النموذجي): أن يمر

Excretion to bile or plasma



الدواء بالطور الأول ثم الثاني، إذ يدخل أولاً تفاعلات الأكسدة والإرجاع في الطور الأول، ثم يدخل المستقلب الناتج في الطور الثاني بتفاعلات الاقتران ويتم تشكيل مركبات يتم التخلص منها عن طريق الكلية أو الصفراء (**الدواء B**).

2. أن يدخل الدواء فقط في الطور الأول، ويتم التخلص من نواتجه مباشرةً دون الدخول في الطور الثاني (**الدواء C**).
3. يدخل الدواء مباشرةً في الطور الثاني دون المرور بالطور الأول، ويتم التخلص من النواتج (**الدواء A**).
4. الدواء لا يدخل لا في الطور الأول ولا في الطور الثاني (أي لا يتم استقلابه نهائياً ويُطرح كما هو في شكله الأولي).
5. يدخل الدواء في الطور الثاني ثم في الطور الأول، مثل الأيزونيازيد (وهو احتمال نادر جداً).

سنحدث الآن عن كل طور من طوري الاستقلاب على حدة...

تفاعلات الطور الأول

أنواعها:

1. تفاعلات الأكسدة Oxidation:

- هي التفاعلات **الأكثر شيوعاً**.
- تحدث بشكل رئيسي في **الميكروزومات الكبدية**.
- تستهلك NADPH والأكسجين الجزيئي، وتتم بواسطة السايوكرومات CYP450.

2. تفاعلات الإرجاع Reduction:

- تحدث بشكل **أقل شيوعاً**.
- لا تقتصر على الكبد بل يمكن أن تتم في الأمعاء بواسطة الفلورا الجرثومية.

3. تفاعلات الحلمة Hydrolysis:

- تحدث في الكبد والعديد من الأنسجة، حتى في البلازما.

نواتجها:

○ إن التحولات الحيوية التي تتم عن طريق تفاعلات الأكسدة والإرجاع والحلمة تدعى **استقلاب**

الطور الأول

- تؤدي إلى تشكل مُستقلبات تكون المجموعة الوظيفية فيها غالباً:
 - ↳ جذر الهيدروكسيل (-OH).
 - ↳ أو جذر الأمينات (-NH₂).
 - ↳ أو جذر الكربوكسيل (-COOH).
- هذه المجموعات الوظيفية هي التي **تخضع لعملية الاقتران** بتفاعلات الطور الثاني.

لذلك إذا كان الدواء في الأصل يحتوي على إحدى هذه المجموعات (الهيدروكسيل، الأمينات، الكربوكسيل) في تركيبه فإنه لا يقوم بتفاعلات الطور الأول وإنما يذهب إلى الطور الثاني مباشرة⁷.

⁷ مثل الدواء A في المثال السابق، حيث نلاحظ أن هدف الطور الأول عموماً هو إضافة زمرة وظيفية تستطيع الارتباط بأحد المركبات بالطور الثاني وبالتالي زيادة انحلالية الدواء بالماء وطرحه.

لمحة عن جملة السيتوكروم P450 (CYP450):

- ⊖ تعدّ مهمة لاستقلاب العديد من المركبات داخلية المنشأ (الشحوم، الستيروئيدات..) والتحول الحيوي للمواد خارجية المنشأ (الأدوية).
- ⊖ تتركب جملة السيتوكروم P450 من مجموعة من النظائر الإنزيمية وتتوضع في معظم الخلايا وخصوصاً في الكبد والسبيل المعدي المعوي.
- ⊖ توجد 6 نظائر إنزيمية مسؤولة عن معظم التفاعلات التحفيزية، وهي: (CYP2D6, CYP2E1, CYP2C19, CYP2C9/10, CYP1A2, CYP3A4).
- ⊖ قد يكون الدواء الواحد ركيزةً لأكثر من نظير إنزيمي واحد.
- ⊖ تبدي هذه النظائر الإنزيمية **تغاييراً وراثياً** (خاصة CYP2D6)، حيث تؤدي إلى تغير في فعالية الإنزيم (زيادة أو نقصاناً) فتختلف استجابة بعض الأفراد عن المجموع العام، الأمر الذي يتطلب أنظمة جرعات فردية⁸ وتحديد الاستجابات العلاجية والتأثيرات غير المرغوبة، فالتأثير السمي عند بعض الأفراد قد يكون علاجي عند آخرين، ولكن لحسن الحظ هذه **حالات نادرة جداً**.

مثال للتوضيح (من الأرشفيف):

- ➔ دواء جرعته (10 - 40 ملغ/يوم):
- بعض المرضى يبدون تأثيرات غير مرغوبة أو سمية عند الحد الأدنى من الجرعة (10 ملغ/يوم) وذلك لأن الاستقلاب لديهم بطيء جداً أو معدوم مما يؤدي إلى تراكم الدواء وعدم التخلص منه.
- بعض المرضى لا يبدون استجابة دوائية عند الحد الأقصى من الجرعة (40 ملغ/يوم) وذلك لأن الاستقلاب لديهم كبير وسريع.
- ➔ يحتاج كلا النوعين السابقين من المرضى إلى تكييف الجرعات المعطاة لهم بشكل يتناسب مع وضع الاستقلاب لديهم.



⁸ تعديل الجرعات بشكل فردي.

تفاعلات الطور الثاني

- تدخل المجموعات الوظيفية الناجمة عن تفاعلات الطور الأول في الطور الثاني لتخضع لعمليات الارتباط أو الاقتران.
- تتم تفاعلات الاقتران مع:
 - ↳ الحمض الغلوكوروني Glucuronic Acid، وهي الآلية الرئيسية.
 - ↳ حمض الكبريت أو السلفات Sulfate.
 - ↳ الحموض الأمينية: مثل الغلوتاتيون Glutathione والجليسين Glycine.
 - ↳ حمض الخل أو الأسيتات (الأسئلة) Acetate.
 - ↳ الميتيل.

ملاحظة:

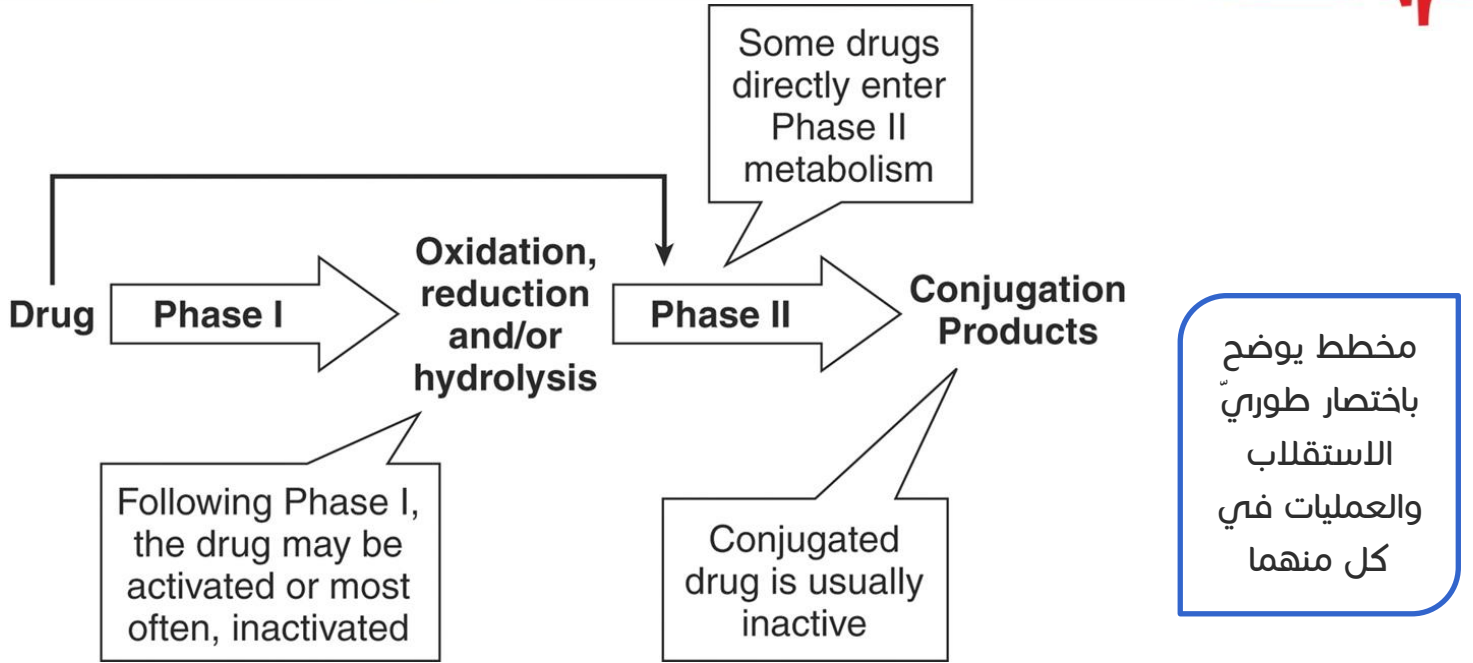
- تكون الجمل الإنزيمية بشكل عام (طور أول أو ثانٍ) عند حديثي الولادة والخدج غير مكتملة؛ لذلك يجب ضبط الجرعات عند هذه الفئة بشكل دقيق جداً.
- وبالتالي تكون جملة الاقتران ناقصةً عند حديثي الولادة مما يعرضهم لبعض المشاكل، ومن الأمثلة على ذلك دواء كلورأمفينيكول Chloramphenicol.

نواتجها:

- تكون النواتج النهائية للطور الثاني:
 - ↳ مركبات **قطبية أكثر انحلالية بالماء** من الدواء الأصلي مما يُسهّل إخراجها في البول أو الصفراء.
 - ↳ مركبات **أقل فعالية** من المركب الأصلي، عدا بعض الاستثناءات مثل المورفين⁹ الذي يتحول إلى (Morphine-6-Glucuronide) الذي تكون فعاليته أكبر من المورفين نفسه.

يمكن لبعض الأدوية أن تخضع أولاً لتفاعلات الطور الثاني ثم تدخل لتفاعلات الطور الأول، مثال: يتم أستلة الأيزونيازيد Isoniazid¹⁰ أولاً ثم يُحمه إلى Isonicotinic Acid.

⁹ مسكن ألم مركزي قوي.
¹⁰ أحد الأدوية المضادة للسّل.



بعد أن تعرفنا على كيفية الاستقلاب وطوريه الاثنين سنتحدث الآن عن العوامل التي تؤثر في هذه العملية..

العوامل المؤثرة على استقلاب الدواء

هناك عدة عوامل تؤثر على استقلاب الدواء أهمها:

7. عوامل تتعلق بالمرضى:

- ◀ **تبدلات ذات منشأ وراثي:** أي حدوث طفرات تغير في فعالية الإنزيم (زيادة أو نقصاناً) مما يؤثر على عملية الاستقلاب، مثال: أستلة الأيزونيازيد Isoniazid:
 - بعض الناس لديهم أستلة سريعة له ($T_{1/2} = 1h$).
 - البعض الآخر لديه أستلة بطيئة ($T_{1/2} = 3h$)، ويكونون أكثر عرضةً لتأثيراته السمية.
- ◀ **تبدلات ذات منشأ فيزيولوجي:** مثلاً يكون استقلاب الأدوية عند الوليد أبطأ منه عند الكهل.
- ◀ **تبدلات ذات منشأ مرضي:** مثل إصابات الكبد المتقدمة، فيما أن عملية الاستقلاب تتم في الكبد بصورة أساسية فإن إصابته ستؤثر حكماً على عملية الاستقلاب.
- ◀ لذلك في الإصابات الكبدية المتقدمة يجب تعديل الجرعة الدوائية بما يتناسب مع وظيفة الكبد تجنباً للتأثيرات السمية الناجمة عن تراكم الدواء في الدوران¹¹.

2. عوامل تتعلق بالمشاركات (الدوائية) (التداخلات (الدوائية):

- ◀ الحث الإنزيمي.
- ◀ التثبيط الإنزيمي.

¹¹ كأن نعطي دواء لا يخضع للاستقلاب في الكبد أو يستقلب في الكبد ولكن بجرعات قليلة (أرثيف).

التثبيط الإنزيمي Enzymatic Inhibition

- ليكن لدينا دواءان (A) و (B)، أحد هذين الدواءين (A مثلاً) يثبط الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب الآخر (B)، مما يؤدي إلى تراكم وزيادة فعالية الأخير (B).
- حيث أنه يتم تثبيط الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب دواء معين فيزداد تركيزه في البلازما وتزداد فعاليته.
- هناك طريقتان لحدوث التثبيط الإنزيمي:

1. التثبيط الإنزيمي عمداً:

- باستعمال مثبّط إنزيمي، مثل:
 - ✍ مثبّطات MAO¹² وتستخدم كمضادات اكتئاب أو في علاج داء باركنسون.
 - ✍ مثبّطات الكولين استيراز Cholinesterase¹³، التي تسبب تراكم الأسيتيل كولين وتستخدم في علاج الوهن العضلي الوبيل، الوهن المعوي أو المثاني التالي للعمليات الجراحية، وتستخدم أيضاً لإنهاء تأثيرات المرخيات العضلية كالكورار، كما قد يتم استعمالها بشكل خاطئ كوجودها في المبيدات الحشرية والتسمم بها قد يؤدي إلى الموت¹⁴.

2. التثبيط الإنزيمي مصادفةً:

- عند استعمال بعض الأدوية التي لا تملك عادةً تأثيراً مثبّطاً، مثل:
 - ✍ السيميتدين Cimetidine (مضاد هيستامين H₂ ومثبّط الإفراز الحمضي المعدي) يثبط حلمة الوارفارين¹⁵ Warfarin (مميع دموي)، بما أن هامش أمان الوارفارين ضيق فيظهر الأثر السمي له (وهو النزف) عند مشاركة الدواءين.
 - ✍ الأوميبرازول Omeprazole (مثبّط الإفراز الحمضي المعدي عن طريق تثبيط مضخة البروتون ppi) يثبط النظائر الإنزيمية المسؤولة عن استقلاب الوارفارين Warfarin، فتؤدي المشاركة بينهما إلى النزف.
 - ✍ فالبورات الصوديوم Na Valproate (مضاد اختلاج): يثبط حلمة الفينوباربيتال Phenobarbital (مضاد اختلاج أيضاً)، فعند تناولهما معاً أحدهما يزيد فعالية الآخر فتظهر تأثيراته السمية.

¹² Monoamine Oxidase مسؤولة عن استقلاب وحيادات الأمين: الكاتيكولامينات (الأدرينالين، النورأدرينالين، الدوبامين) والسيروتونين.

¹³ الكولين استيراز مسؤول عن حلمة الأسيتيل كولين.

¹⁴ سنفضل فيها في محاضراتنا القادمة.

¹⁵ يملك الوارفارين هامش أمان ضعيف جداً؛ حيث ينتقل بسهولة من كونه مضاد تخثر لتأثيره السمي وهو النزف.

ملاحظة:

- قد يحدث تثبيط إنزيمي مصادفةً نتيجة تداخلات دوائية - غذائية.
- حيث يتباطأ تقويض بعض الأدوية (مثل: حاصرات الكالسيوم Ca Inhibitors، السيكلوسبورين Cyclosporine) بعد تناول عصير الليمون القندي نتيجة تثبيط CYP450 من النمط (3A4).

من أهم الأدوية المثبطة لـ CYP450:

- ◀ الكيتوكونازول Ketoconazole (مضاد فطور).
- ◀ الإريثرومايسين Erythromycin (مضاد حيوي).
- ◀ ريتونافير Ritonavir (مضاد فيروسي).
- ◀ السيميتدين Cimetidine (مضاد هيستامين H₂ ومثبط لإفراز الحمض المعدي).

الحث الإنزيمي Enzymatic stimulation

كما ليكن لدينا دواءان (A) و (B)، يقوم أحد هذين الدواءين (A مثلاً) بتحفيز الإنزيم المسؤول عن استقلاب الدواء الآخر (B)، مما يؤدي إلى نقص فعالية الأخير (B) أو انعدامها بشكل كامل. كما يتم فيها حث الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب دواء معين فينقص تركيزه في البلازما وتنقص فعاليته.

خصائص الحث الإنزيمي:

- عملية خاصة ونوعية.
- غير آنية وعكوسة.
- تتناقص وتزول مع الزمن.
- قد تكون منشأ لتداخل دوائي في طور الحرائك الفارماكولوجية.

من الأدوية الحثة للإنزيمات:

- ◀ الفينوباربيتال Phenobarbital (مضاد اختلاج من زمرة الباربيتورات Barbiturates).
- ◀ الريفامبيسين Rifampicin (مضاد حيوي): ينقص التراكيز البلازمية لمثبطات الـ Protease (مثبطات البروتياز هي أدوية مضادة للفيروسات، تستعمل مثلاً لمعالجة الإيدز).
- ◀ الميبروبامات Meprobamate (مهدئ ومضاد قلق).
- ◀ الكاربامازيبين Carbamazepine، من زمرة البنيزوديازيبينات Benzodiazepines (مهدئ ومنوم).

نتائج الحث الإنزيمي:

1. من الناحية الدوائية:

كما فقدان أو تناقص فعالية دواء أو أدوية أخرى تتعطل بالتفاعلات الإنزيمية نفسها¹⁶.

كما على سبيل المثال الريفامبيسين:

- يؤدي الريفامبيسين لتسريع استقلاب الكورتيزول عند استعمالهما معاً، مما يؤدي لنقص فعالية الكورتيزول، مثلاً مرضى الربو يستعملون الكورتيزول وموسعات القصبات لمنع نوبات الربو، عند إصابتهم بإنتان ما (إنتان بولي مثلاً) واستعمال الريفامبيسين مع الكورتيزول، تنقص فعالية الكورتيزول المضادة للالتهاب.
- إن الريفامبيسين يؤدي لعدم فعالية مانعات الحمل الفموية أيضاً، فإذا استعمل معاً قد يؤدي ذلك لحدوث حمل غير مرغوب فيه.
- كما يمكن للتبغ أن يبدل استقلاب العديد من الأدوية فيسرع تعطيلها (مثل البروبرانولول Propranolol (حاصر بيتا)، الثيوفيللين Theophylline (موسع قصبي)).

2. من الناحية المرضية¹⁷:

كما قد يؤدي استعمال دواء حاد عند بعض المرضى الذين يشكون من عوز كامن أو ظاهر لبعض مراحل تصنيع الكريات الحمر إلى زيادة فعالية Amino-Levulinic Acid Synthase (إنزيم يحفز الطور البدئي لاصطناع الكريات الحمر)، وبالتالي تراكم البورفيرين وحدوث نوبات البورفيريا.

إن مفهوم التداخل الدوائي لا يقتصر على الاستقلاب فحسب فقد يحدث في أي مستوى، مثلاً على مستوى الامتصاص في الأمعاء أو مستوى الإطراح في الكلية.

بعد أن انتهينا من مرحلة الاستقلاب، سننتقل لدراسة الإطراح الدوائي...

¹⁶ أي تجري على بعض الأدوية تفاعلات استقلابية (تتحفز إنزيمياً) تؤدي إلى تعطيلها وفقدان فاعليتها وبالتالي طرحها.

¹⁷ من السلايدات ولم يتطرق لها الدكتور.

الإطراح الدوائي Drug Elimination

مفهوم الإطراح الدوائي

- ❖ **الإطراح الدوائي:** هو مجموعة من التطورات الفاعلة أو المُنفعلة التي تسمح للعضوية بالتخلص من الدواء أو مُستقلباته.
- ❖ تحدث عملية إطراح الدواء بواسطة نوعين من الطرق:

1. طرق إطراح طبيعية:

- وهي طرق الإطراح التي تقوم بها العضوية بشكل فيزيولوجي طبيعي، وتضم:
 - ↳ الكلية (عبر البول): وهي **العضو الرئيس** المسؤول عن الإطراح.
 - ↳ الكبد (عبر الصفراء).
 - ↳ الرئتان: وتعد المكان الرئيس لإطراح الأدوية الغازية والسائلة الطيارة.
 - ↳ طرق أخرى ثانوية أقل أهمية: اللعاب، الجهاز الهضمي في البراز، الحليب والعرق.

2. طرق إطراح صناعية:

- وهي طرق الإطراح التي لا تقوم بها العضوية بشكل طبيعي، ونلجأ لها في بعض الحالات مثل:
 - ↳ **الإطراح الهضمي المُحرّض:** في حالة بعض التسمّات الغذائية أو الدوائية نقوم إما بتحريض الإقياء أو تحريض الإسهال عن طريق تسريع حركية الأمعاء أو غسيل المعدة.
 - ↳ **الإطراح الكلوي المُسرّع:** بحالة التسمّات الدوائية نقوم بتغيير pH البول¹⁸ لتسريع إطراح بعض الأدوية.
 - ↳ **الإطراح الاصطناعي في حال قصور الكلية المتقدم:** حيث لم تعد الكلية قادرة على العمل، فنلجأ إلى الكلية الاصطناعية أو غسيل الكلية (التحال الدموي والتحال البريتواني).
- سنتناول في محاضرتنا الحديث عن الإطراح الطبيعي وبشكل خاص الإطراح الكلوي...

الإطراح الكلوي الطبيعي

- ❖ كما تحدثنا سابقاً، يتم إطراح معظم الأدوية عن طريق البول بشكلها الأولي أو بعد خضوعها للتبدلات الحيوية (الاستقلاب) في الكبد.
- ❖ تتم تروية الكلية عبر الشريانين الكلويين، وتتميز **بصبيب دموي مرتفع** حوالي 1400 مل/الدقيقة (ربع نتاج القلب).

¹⁸ سيتم شرحها بالتفصيل لاحقاً في المحاضرة.

- ❖ يتم الإطراح الكلوي بتعاضد ثلاث آليات:
1. الرشح الكبيبي.
 2. الإفراز الأنبوبي الفاعل.
 3. منع عود الامتصاص الأنبوبي.

الرشح الكبيبي Glomerular Filtration

- ❖ تدخل الأدوية إلى الكلية عبر **الشرايين الكلوية** التي تنقسم إلى ضفائر شعرية كبيبية.
- ❖ هناك معياران هامان للمادة الدوائية كي يتم رشحها بالرشح الكبيبي:

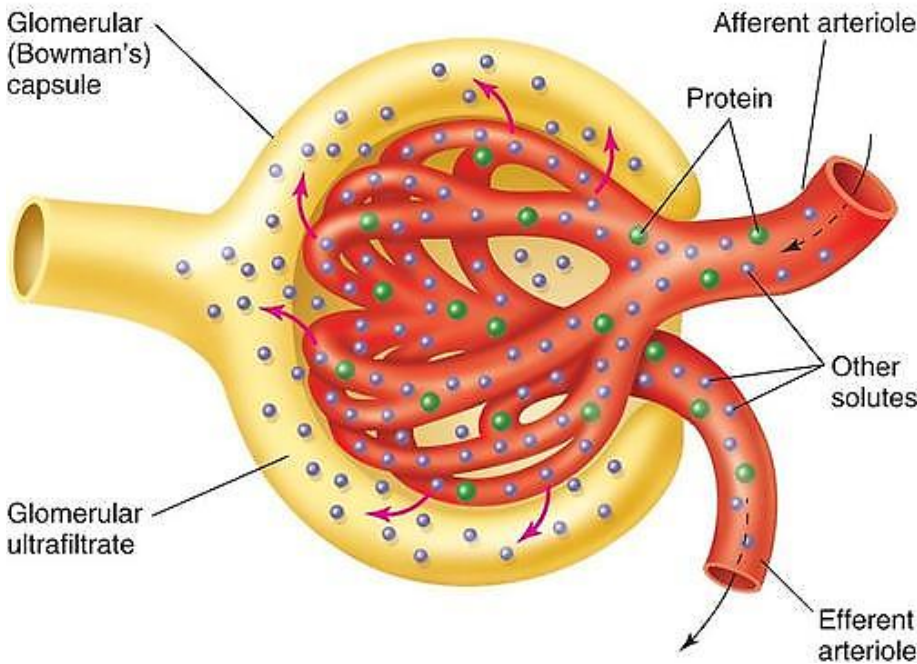
1. ارتباط الدواء ببروتينات البلازما:

- يعبر القسم **الحُر** حصراً من الدواء عبر الفسحات الشعرية لمحفظة بومان كجزء من الرشاحة الكبيبية.
- أما الجزء المرتبط فيبقى في البلازما ولا يستطيع العبور.

2. الوزن الجزيئي للدواء:

- تسلك الكبيبة الكلوية سلوك **مصفاة غير اصطفائية**، فتسمح بمرور جميع المواد التي وزنها الجزيئي أقل من 65000 دالتون (65 كيلو دالتون)¹⁹.

لا تؤثر الذوبانية بالدهم والبهاء pH على الرشح الكبيبي.



صورة توضح محفظة بومان والشريانان الكلويان، لاحظ أنّ بروتينات البلازما والأدوية المرتبطة بها عادةً لا ترشح

¹⁹ للاطلاع: الدالتون وحدة لقياس الأوزان الذرية وتساوي تقريباً $1.660539040(20) \times 10^{-27}$ kg، وسُفّيت دالتون نسبةً للعالم الشهير جون دالتون.

الإفراز الأنبوبي الفاعل Active Tubular Secretion

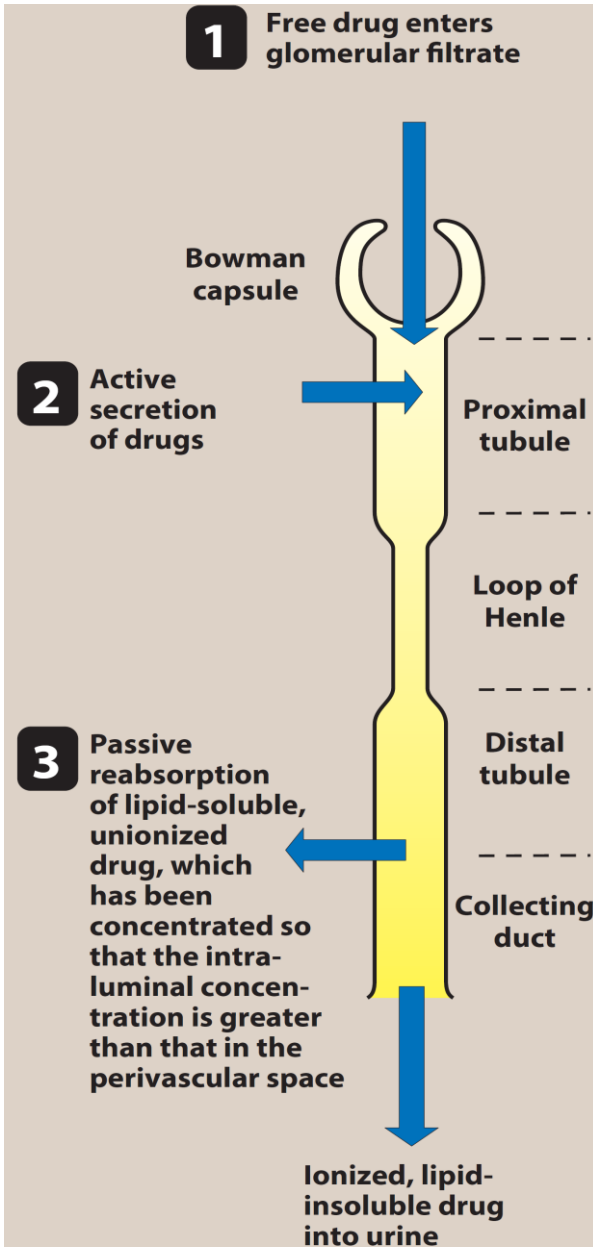
- ✧ إن الأدوية التي لم تنقل بالرشح الكبيبي تغادر الكبيبة إلى الدوران الدموي عبر الشريينات الصادرة التي تشكل ضفيرة شعرية مُحيطَة بلمعة النفرون في الأنبوب القريب.
- ✧ فيتم الإفراز في مستوى **الأنبوب القريب** (PCT) من النفرون الكلوي **بشكل فاعل**.
- ✧ تحتاج عملية الإفراز الأنبوبي الفاعل إلى نواقل خاصة وإلى طاقة (كونه إفراز فاعل)، ونجد أنها عملية محدودة كونها مرهونة بوجود عدد محدود من النواقل والطاقة.
- ✧ تتميز أجهزة النقل **بنوعية منخفضة** وتستطيع نقل العديد من المركبات لذلك يمكن أن يحدث تداخل ومنافسة بين الأدوية.
- ✧ فمثلاً البروبينيسيد Probenecide (حمض عضوي ضعيف طارح لحمض البول):
 - ↳ يُستعمل لزيادة التراكيز البلازمية للبنسلين من خلال تأخير إطراحه (أي أنه يمنع إفراز البنسلين في مستوى الأنبوب القريب فيزداد تركيزه في الدوران الدموي وتزداد فعاليته).
 - ↳ يزيد من تصفية حمض البول من خلال تثبيط عود امتصاصه في الأنبوب القريب.

تكون آليات الإفراز النيببي غير مكتملة عند الولدان والخدج لذلك يمكن أن يكون لبعض الأدوية تأثيرات سمية وغير مرغوبة عند الوليد.

عود الامتصاص الأنبوبي Tubular Reabsorption

- ✧ يتركز عود الامتصاص الأنبوبي على مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو الدم.
- ✧ فعند عبور الدواء باتجاه **الأنبوب البعيد** يتكثف ويزداد تركيزه في الرشاحة متجاوزاً التركيز في المسافة حول الأوعية، فإذا كان الدواء **غير مشحون** قد ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائداً إلى الدوران الدموي.
- ✧ يتم عود الامتصاص الأنبوبي **بآليتين**: فاعلة ومنفصلة.
- ✧ إن عود الامتصاص الفاعل يشمل بشكل أساسي المواد المهمة بالنسبة للعضوية ويشمل:
 - **المواد الداخلية**: الحموض الأمينية، سكر الدم، حمض البول، شوارد (Na⁺, K⁺).
 - ↳ الحموض الأمينية: يعاد امتصاص جميع البروتينات في البول باستثناء بعض الحالات المرضية، مثل (التناذر النفروزي..).
 - ↳ **سكر الدم**: يعاد امتصاص كل الغلوكوز من الرشاحة البولية.
 - ↳ **حمض البول**: يعاد امتصاص جزء منه ويطرح الجزء الآخر في البول.

• بعض الأدوية المشابهة لمادة داخلية المنشأ: مثل α Methyl Dopa (دواء خافض



للضغط) الشبيه بـ L-Dopa (الدوبامين)، فقد يُعاد امتصاصه جزئياً بسبب هذه التشابه.

✧ بعض الأدوية لا يُعاد امتصاصها وذلك بسبب وزنها الجزيئي الكبير:

- Paraaminohipuric Acid
- Insulin
- Mannitol

الصورة توضح الآليات الثلاثة للإطراح الكلوي:

- الرشح الكبيبي: وهو يُدخل كمية من الدواء مع الرشاحة.
- الإفراز الفعّال: وهو يزيد من تركيز الدواء في البول.
- عود الامتصاص: إذا حدث عود امتصاص فينقص تركيز الدواء المطروح، لاحظ أنه إذا كان تركيز الدواء في البول أعلى من تركيزه في الشريان المجاور يحدث عود امتصاص منفعل، ومن الشروط اللازمة لعود الامتصاص أن تكون الجزيئة ذوابة في الدسم وغير مؤينة.

تأثير pH البول على عود الامتصاص الأنبوبي للدواء:

○ تعتمد الصفة المعتدلة للحموض والأسس على: pH البول.

○ pKa الخاص بالمادة الدوائية.

○ ومن هنا تأتي أهمية تبديل pH البول (لكون الـ pKa ثابت لكل دواء)، فيتم التحكم بالـ pH من أجل زيادة الشكل الأيوني (المتشرد) لبعض الأدوية وبالتالي تقليل عود امتصاصها وزيادة إطراحها.

○ فيمكننا التخلص من الحموض الضعيفة بقلونة البول، ومن الأسس الضعيفة بتحميم البول.

○ لذلك نلجأ عادةً إلى تعديل pH البول في سياق زيادة إطراح دواء معين لمعالجة التسممات الدوائية، فمثلاً:

↳ عند تناول جرعة مفرطة من الفينوباربيتال Phenobarbital (وهو دواء حمضي ضعيف) كمحاولة انتحار أو عن طريق الخطأ، نريد أن نسرّع إطراحه فنلجأ إلى **قلونة** البول فنعطي بيكربونات الصوديوم Bicarbonate، فلا يستطيع عندها الفينوباربيتال الحمضي أن ينحل فيبقى بشكله المتشرد ويترسب، وبالتالي ينقص عود امتصاصه ويتم التخلص منه.

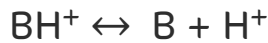
↳ أما إذا كان الدواء أساساً ضعيفاً فيمكن **تحميص** البول بكلور الأمونيوم NH_4Cl من أجل زيادة تصفية الدواء.

ملاحظات:

- يتراوح pH البول بين (4.5 - 8) لذلك فالمركبات الأكثر حساسية لتبدل pH البول هي تلك التي تملك pKa بين (5 - 7.5).
- إجراء تعديل pH البول نلجأ له عند التسممات الدوائية لكنه ليس الإجراء الوحيد، فهناك إجراءات أخرى لكن هذا ما نستطيع فعله على مستوى الكلية.

توضيح أربسيزي للفقرة السابقة * *

↳ نتذكر المعادلتين التاليتين من محاضرة الامتصاص:



↳ بالتالي وفقاً لما سبق يكون لدينا طريقتان لزيادة طرح مادة دوائية معينة تبعاً لدرجة الحموضة:

عند زيادة pH البول و pKa الدواء ثابت (الوسط قلوي/قلونة البول):

↳ تنزاح التفاعلات نحو اليمين.

↳ ونحن نعلم أن الجزيئات غير المشحونة هي التي تخضع لعود الامتصاص، وبالتالي:

↳ زاد عود امتصاص الأدوية القلوية الضعيفة.

↳ قلّ طرحها في البول وزاد تركيزها في الدوران.

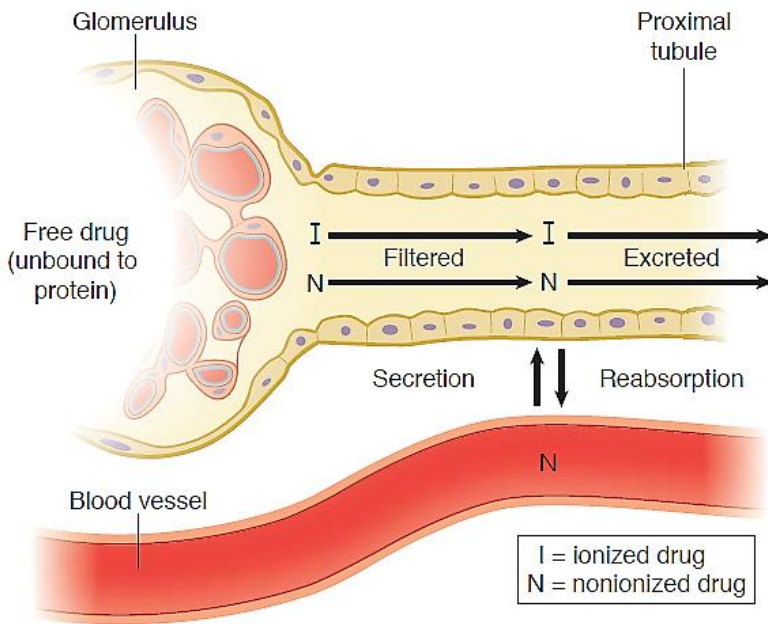
↳ أما الجزيئات المشحونة فتبقى ضمن الرشاحة الكلوية.

↳ يزداد طرح الأدوية الحمضية الضعيفة في البول ويقل تركيزها في الدوران.

↳ والمثال على ذلك مما سبق إعطاء البيكربونات عند تناول جرعة مفرطة من الفينوباربيتال.

عند إنقاص pH البول و pKa الدواء ثابت (الوسط حمضي/حمضنة البول):

- ◀ تنزاح التفاعلات نحو اليسار.
- ◀ ونحن نعلم أن الجزيئات غير المشحونة هي التي تخضع لعود الامتصاص، بالتالي:
 - ↳ زاد عود امتصاص الأدوية الحمضية الضعيفة.
 - ↳ قلَّ طرحها في البول وزاد تركيزها في الدوران.
- ◀ أما الجزيئات المشحونة تبقى في الرشاحة الكلوية.
 - ↳ يزداد طرح الأدوية القلوية الضعيفة ويقل تركيزها في الدوران.



صورة توضح كل من الكبة الكلوية وعملية الرشح وعمليات إعادة الامتصاص والإفراز الكلوي وكيف أن الجزيئات غير المؤينة تخضع لعود الامتصاص أما الجزيئات المؤينة تبقى ضمن الرشاحة الكلوية

العوامل المؤثرة في الإطراح الكلوي

- **يتناقض** الإطراح البولي للأدوية:
 - ↳ في سياق قصور الكلية.
 - ↳ مع التقدم بالسن (تراجع الوظيفة الكلوية).
- يمكن تقييم درجة القصور عن طريق قياس **تصفية الكرياتينين الكلوي**²⁰.
- يجب **تعديل المقدار الدوائي** للأدوية ذات الإطراح الكلوي المسيطر (أي التي يتم طرحها عبر الكلية) حسب معدل تصفية الكرياتينين لمرضى القصور، ويتم ذلك اعتماداً على جداول خاصة.

²⁰ إضافة: المصدر الرئيسي للكرياتينين هو العضلات وبما أن الكتلة العضلية ثابتة فإن تركيزه في الدم يعتمد على الوظيفة الكلوية، والكرياتينين يرشح في الكبيبة ولا يعاد امتصاصه في النبيبات ولا يفرز منها لذلك يتم استخدامه لقياس معدل الرشح الكبي باختبار التصفية.

ملاحظات خارجية مُلَخَّصَة لما سبق:

- ✓ الجزيئات الدوائية الحرة غير المرتبطة هي فقط من تخضع للرشح الكبيبي.
 - ✓ يرشح كل من الشكلان المؤين وغير المؤين.
 - ✓ تخضع الأشكال غير المؤينة فقط لإعادة الامتصاص.
 - ✓ الأشكال المؤينة محبوسة في الرشاحة الكلوية.
 - ✓ دائماً تذكر أن الشكل المؤين من الدواء لا يمتص في الأنبوب الهضمي ولا يُعاد امتصاصه في النفرون الكلوي، على عكس الشكل غير المؤين الذي يمتص في الأنبوب الهضمي ويُعاد امتصاصه في النفرون الكلوي.
 - ✓ الأدوية الحمضية الضعيفة يزداد شكلها غير المؤين في الأوساط الحمضية (pH أقل من pKa) ويزداد شكلها المؤين في الأوساط القلوية (pH أكبر من pKa) وبالعكس بالنسبة للأسس الضعيفة.
 - ✓ من كابلان: أشهر المواد التي تحمض البول: NH_4Cl , Vitamin C, Cranberry Juice.
 - ✓ من كابلان: أشهر المواد التي تقلون البول: $NaHCO_3$, Aceta Zolamide.
- وبعد أن أنهينا إطراح الدواء سنختتم محاضرتنا بالحديث عن القياس الكمي للاستقلاب والإطراح..

القياس الكمي للاستقلاب والإطراح

- ❖ إن القدرة الكلية للعضوية على التخلص من مركب معين تدعى التصفية.
- ❖ **التصفية Clearance:** هي الحجم البلازمي الذي يتم تخليصه من الدواء خلال زمن معين (مل/الدقيقة).
- ❖ التصفية الكلية تساوي مجموع التصفية لكل الأعضاء التي تساهم في الاستقلاب والإطراح، أي بشكل أساسي الكبد والكلى وبدرجة أقل بقية الأعضاء.
- ❖ إن مفهوم التصفية الذي يتم **بشكل رئيسي في الكبد والكلى** يغطي مرحلتين متكاملتين:
 - ⊖ **الاستقلاب:** وهو التبدلات الحيوية التي تطرأ على المركب الأصلي في مختلف الأعضاء (الكبد، الأمعاء، الجلد...) وتحوُّله إلى مُستقلبات يتم إطراحها في النهاية.
 - ⊖ **الإطراح الدوائي:** إطراح المركب غير المتبدل (أي بشكله الأولي دون أن يخضع للاستقلاب) بالطرق التقليدية (الكلى، الطرق الصفراوية، العرق، الدمع...).

التصفية الكبدية Hepatic Clearance

← وتشمل التصفية الاستقلابية والتصفية الصفراوية.

← تعتمد **التصفية الاستقلابية** على:

↳ التصفية الذاتية (الداخلية) Intrinsic وهي قدرة **الإنزيمات الكبدية** على استقلاب الدواء إلى مركبات عاطلة أو أقل فعالية من المركب الأصلي، بمعزل عن العوامل الأخرى (كالصبيب الدموي مثلاً).

↳ الجزء الحر من الدواء في البلازما.

← **التصفية الصفراوية**: هي قدرة **الجهاز الصفراوي** على التخلص من الدواء، وتتناول بشكل رئيس الأدوية ذات الوزن الجزيئي المرتفع.

العوامل المؤثرة في التصفية الكبدية

1. العوامل التي تؤثر في الصبيب الدموي الكبدية:

- ↳ الوجبات الغذائية²¹.
- ↳ قصور القلب.
- ↳ بعض الأدوية (حاصرات بيتا، Verapamil وهو أحد حاصرات الكلس).

2. العوامل التي تؤثر في التصفية الذاتية (الاستقلابية):

- ↳ نقص الأكسجة.
- ↳ التبدلات الوراثية.
- ↳ الحث أو التثبيط.
- ↳ العمر.
- ↳ القصور الكبدية الخلوي.
- ↳ الإنزيمي.

3. العوامل التي تؤثر في التصفية الصفراوية:

- ↳ انسداد الطرق الصفراوية التام (وهي حالة إسعافية تحتاج لتدخل جراحي) أو الجزئي.

4. العوامل التي تؤثر في الجزء الحر من الدواء:

- ↳ حجم التوزع Vd.
- ↳ العمر النصفى للدواء T_{1/2}.
- ↳ الارتباط بروتينات البلازما.

التصفية الكلوية Renal Clearance

🔴 تحسب **التصفية الكلوية** عموماً بالمعادلة التالية:

• التصفية Cl = الصبيب الدموي (Q) × معامل الاستخلاص (E)

²¹ حيث قسم كبير من الدم يتجه لتروية الأنبوب الهضمي.

• معامل الاستخلاص = $\frac{\text{التركيز الشرياني للدواء} - \text{التركيز الوريدي للدواء}}{\text{التركيز الشرياني للدواء}}$

مثال: تركيز دواء معين في الشريان الكلوي 20 mg/l أصبح تركيزه في الوريد الكلوي 10mg/l فيكون معامل الاستخلاص = $20/10 - 20 = 0.5$ (أي معامل الاستخلاص 50%).

• أما **التصفية الكلوية** فتحسب بالمعادلة: $CLr = Qr \times Er$ (أي كلوي Renal).
 • التصفية الكلوية = التصفية بالرشح الكبيبي + التصفية بالإفراز الأنبوبي + التصفية بمنع عود الامتصاص الأنبوبي.

العوامل المؤثرة في التصفية الكلوية

1. العوامل التي تؤثر في الرشح الكبيبي:

↓ العمر. ↓ قصور القلب. ↓ القصور الكلوي.

2. العوامل التي تؤثر في الإفراز الأنبوبي:

↓ قصور القلب. ↓ القصور الكلوي.
 ↓ التداخلات الدوائية (تنافس الأدوية على النواقل). ↓ العمر.

3. العوامل التي تؤثر في عود الامتصاص الأنبوبي:

↓ معدل الجزء المرشح. ↓ العمر. ↓ pH.

4. العوامل التي تؤثر في الجزء الحر من الدواء:

↓ حجم التوزع Vd. ↓ العمر النصفى $T_{1/2}$. ↓ الارتباط ببروتينات البلازما.

حساب التصفية Clearance

تحسب التصفية الدموية الكلية (الجهازية) عادةً بالاعتماد على المعطيات الدموية للدواء التي نحصل عليها بعد الحقن الوريدي حسب المعادلة:

$$CL \text{ التصفية} = \frac{\text{الجرعة } dose}{\text{المساحة تحت المنحني } AUC} \text{ (المعطيات الوريدية)}$$

عند إعطاء الدواء بالطريق الفموي (غير الوريدي) يجب أن نأخذ بالاعتبار الجزء من الدواء الذي يصل إلى الدوران الجهازية فتصبح المعادلة:

$$CL \text{ التصفية} = \frac{\text{الجرعة الفموية} \times \text{التوافر الحيوي } F}{\text{المساحة تحت المنحني } AUC \text{ بعد الإغطاء الفموي}}$$

ملاحظة:

- يجب أن نأخذ بعين الاعتبار التوافر الحيوي للدواء وإلا فسيؤدي هذا إلى تقدير التصفية بشكل أكبر من الحقيقة.
- ففي حال كان الدواء قليل الامتصاص في القناة الهضمية فإن التراكيز البلازمية تكون ضعيفة جداً وبالتالي يقترب AUC من الصفر (يصغر المقام في المعادلة).
- وعند حساب التصفية تكون النواتج عالية جداً، مما يُوحى بقدرة كبيرة على التخلص من الدواء في حين أن هذا الدواء لا يصل في الواقع إلى الدوران إلا بكميات ضئيلة.

ملاحظات عامة حول التصفية

- يمكن حساب التصفية الكلوية بسهولة عن طريق قياس كمية الدواء المطروح في البول.
 - بالمقابل من الصعب حساب التصفية الكبدية (التصفية الصفراوية تتطلب أخذ عينات من الصفراء وهو إجراء راضٍ Invasive، كما أن التصفية الذاتية صعبة القياس لأنها تتطلب أخذ خزع نسيجية من الكبد) لذلك يمكن استنتاج التصفية الكبدية على النحو التالي²²:
- $$\text{التصفية الكلية} = \text{التصفية الكلوية} + \text{التصفية خارج الكلوية (الكبدية خاصة)}.$$

فيديوهات مفيدة للمحاضرة:



فيديو يلخص
أهم أفكار بحث
الحوار



فيديو كابلان
بعنوان
Elimination



فيديو كابلان
Biotransfor
mation

Overview ^ _ ^

مسار الدواء:

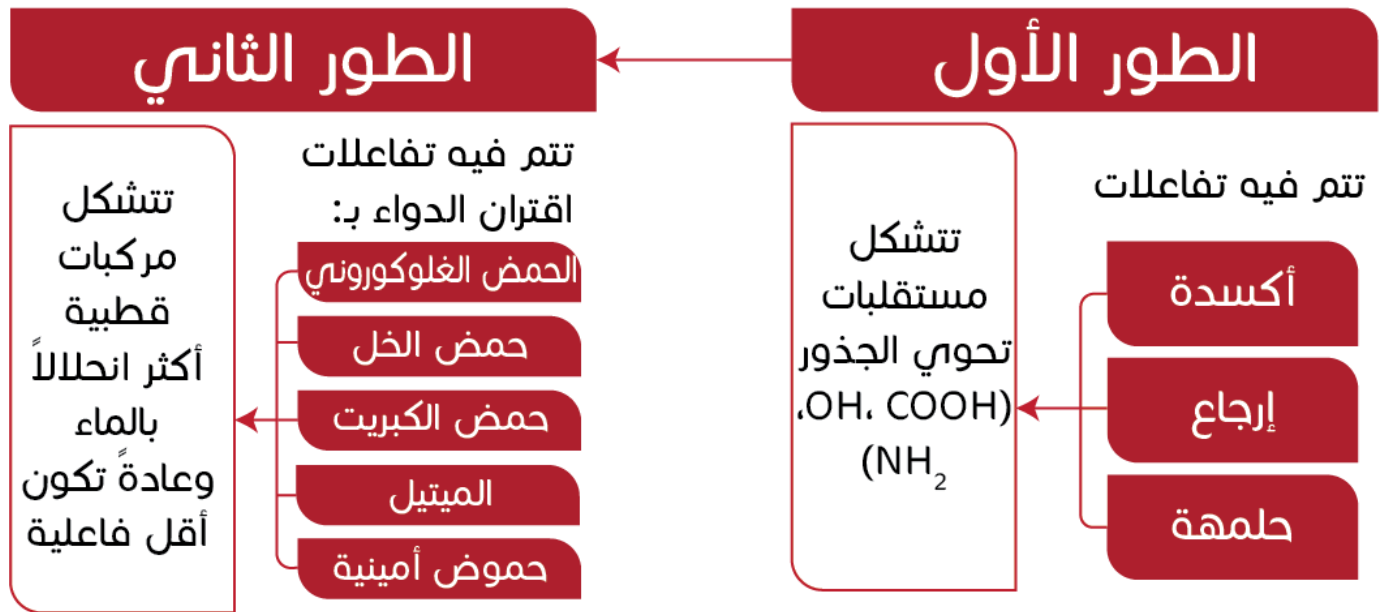


²² حسب الدكتور.

حرائك الرتبة صفر	حرائك الرتبة الأولى
يُستقلب كمية ثابتة من الدواء خلال وحدة الزمن	يُستقلب نسبة ثابتة من الدواء خلال وحدة الزمن
لا يتعلق معدل استقلاب الدواء بتركيزه البلازمي	يتناسب معدل تصفية الدواء طردياً مع التركيز البلازمي
يُشاهد في عدد قليل من الأدوية مثل الإيثانول، الفينوتيين، الساليسيلات بتركيزه العلاجية العالية أو السمية	يُشاهد في معظم الأدوية
ينقص تركيز الدواء في البلازما بشكل غير خطي مع مرور الزمن	ينقص تركيز الدواء من البلازما بشكل أسّي (خطي) مع مرور الزمن

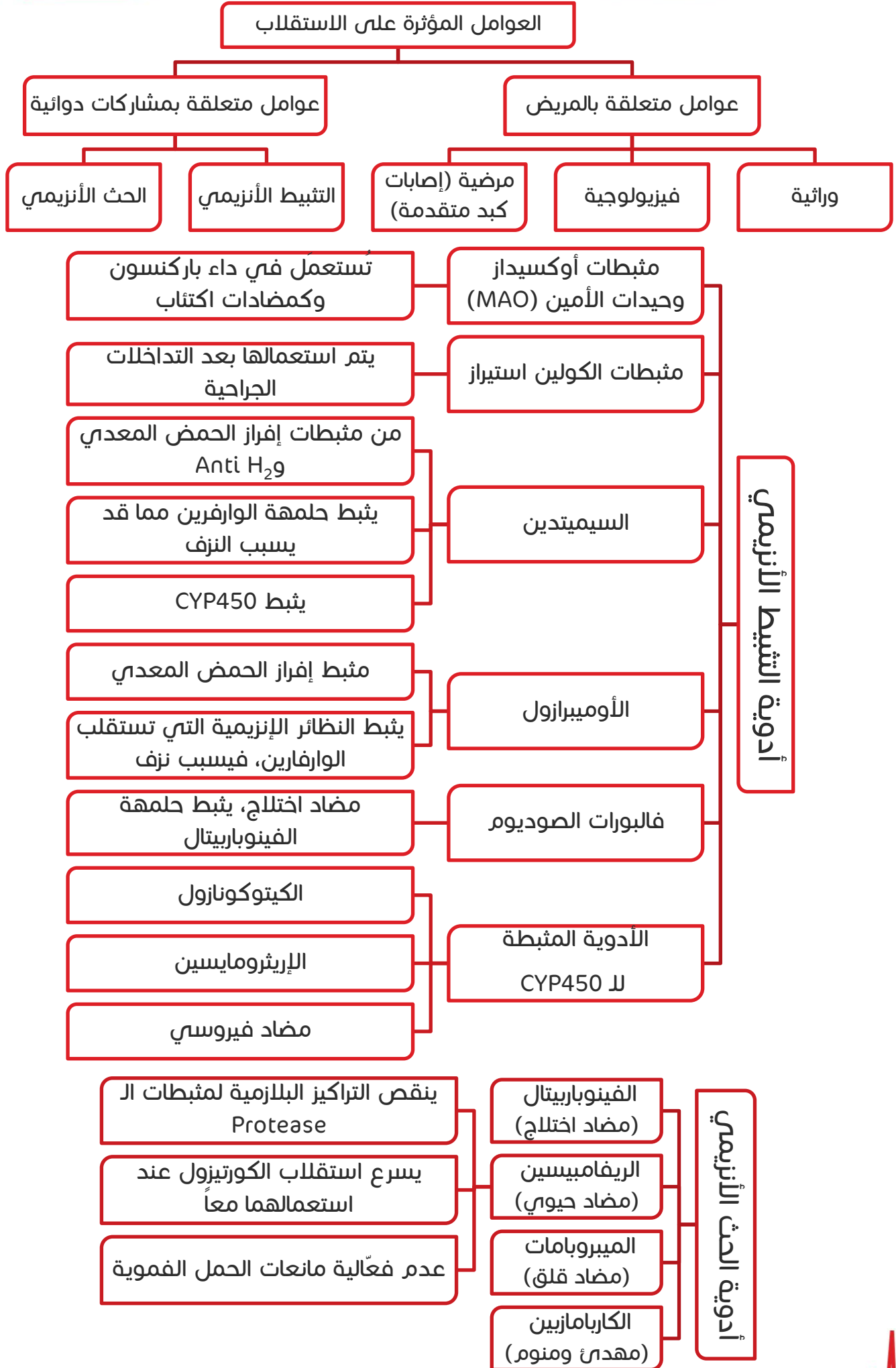


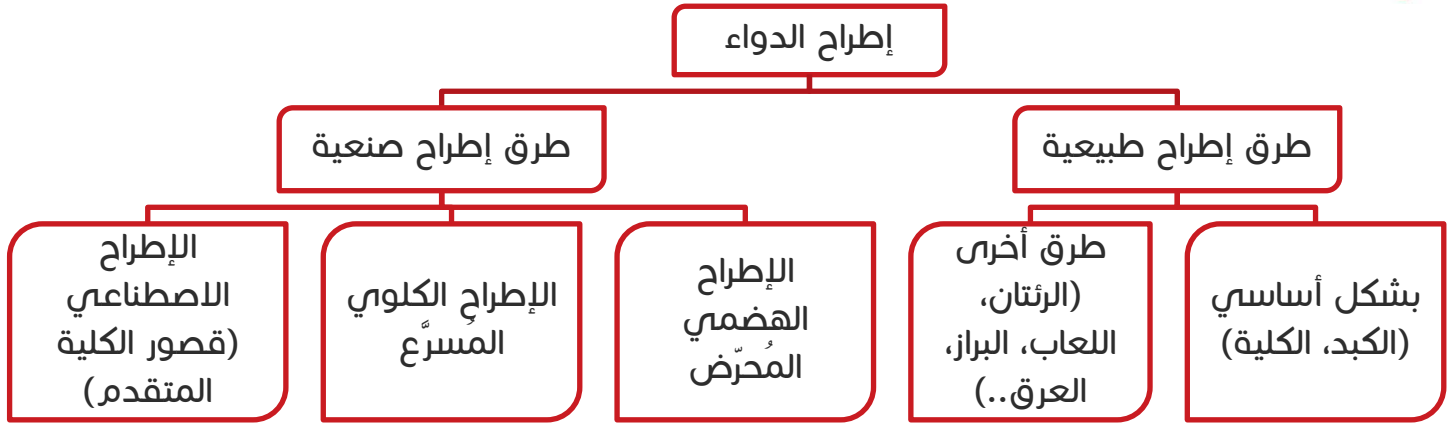
تفاعلات استقلاب الدواء



الحالات المُحتملة لاستقلاب الدواء







الآليات الثلاث للإطراح الكلوي الطبيعي:

عود الامتصاص الأنبوبي	الإفراز الأنبوبي الفاعل	الرشح الكبيبي
<ul style="list-style-type: none"> ▪ يحدث من خلال مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو الدم. ▪ يتم باليتين: <ul style="list-style-type: none"> ↳ فاعلة. ↳ منفعة. 	<p>يحدث في مستوى الأنبوب القريب (PCT) من النفرون الكلوي بشكل فاعل</p>	<p>يعتمد على:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↳ الوزن الجزيئي للدواء. ↳ ارتباطه بروتينات البلازما.
<p>الدواء غير المشحون يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائداً إلى الدوران الدموي</p>	<p>يحتاج إلى:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↳ نواقل خاصة. ↳ طاقة. 	<p>لا تؤثر الذوبانية بالدم والباهاء PH على الرشح الكبيبي</p>
<p>لكي يتم إطراح الدواء يجب منع عود امتصاصه</p>	<p>تتميز أجهزة النقل بنوعية منخفضة لذلك يحدث تنافس بين الأدوية</p>	

العوامل المؤثرة في التصفية الكلوية	العوامل المؤثرة في التصفية الكبدية
العوامل التي تؤثر في الرشح الكبيبي	العوامل التي تؤثر في الصبيب الدموي الكبدية
العوامل التي تؤثر في الإفراز الأنبوبي	العوامل التي تؤثر في التصفية الذاتية
العوامل التي تؤثر في عود الامتصاص الأنبوبي	العوامل التي تؤثر في التصفية الصفراوية
العوامل التي تؤثر في الجزء الحر من الدواء	العوامل التي تؤثر في الجزء الحر من الدواء

نصل وإياكم زملاءنا إلى ختام محاضرتنا
وختام قسم الحرائك الدوائية لا تنسونا من صالح دعائكم..