

اهمیت فارماکوکینتیک بالینی در بیماران مراقبت‌های ویژه

دکتر مجتبی مجتهدزاده

فوق متخصص فارماکوتراپی مراقبت‌های ویژه، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر میرعلی محمد سبزقبایی، دکتر ویدا بهراد

دستیاران فارماکوتراپی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

علم پزشکی، در شاخه مراقبت‌های ویژه، پس از گذراندن فراز و نشیب‌های بسیار در سال‌های اخیر عملاً و نظراً به سمت کمال خود پیش رفته، و در دهه ۹۰ میلادی به شکوفائی نائل آمده است. بدون شک، تربیت متخصصین کارآمد پزشکی و پرستاری، تکنسین‌های تنفسی و الکتروکاردیوگرام، روش‌های نوین احیای قلبی ریوی، سوند سرخرگ تنفسی و تکنیک‌های جدید ثبت و گزارش همودینامیک قلب و عروق و سایر پارامترهای فیزیولوژیکی، خصوصاً اعمال مبنطق همکاری و فعالیت‌های قلبی، همگی در اعتلای این رشته حساس و حیاتی از پزشکی نوین موثر بوده‌اند.

ضرورت حضور همیشگی متخصصین فارماکوتراپی در بخش‌های جراحی، پیوند، اورژانس، داخلی و مراقبت‌های ویژه، انگیزه برنامه‌ریزی و تشکیل دوره‌های رزیدنتی و

فلوشیپ (تخصصی و فوق تخصصی) را در شاخه‌های یاد شده فارماکوتراپی مطرح نموده است.

مراقبت‌های ویژه از جمله شاخه‌های موفق و دارای زمینه گسترده در ارائه خدمات فارماکوتراپی است. پاره‌ای از این خدمات شامل: نظارت کامل بر نحوه مصرف و توزیع دارو، تنظیم رژیم‌های دارویی با در نظر گرفتن شرایط بالینی بیماران،

تعیین میزان کالری مصرفی بیماران به تناسب نیاز متابولیکی، انجام مشاوره‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، شرکت فعال در احیای قلبی ریوی و ... می‌باشد.

شرایط سریع‌التغییر فیزیولوژیکی بیماران در مراکز مراقبت‌های ویژه (ICU) سبب بروز تحولات قابل ملاحظه‌ای در سرنوشت داروهای

مصرفی (جذب، توزیع، متابولیزم و دفع) و اثرات فارماکودینامیکی این داروها می‌گردد. نوسانات میزان پروتئین‌های خونی، همچنین کاهش فعالیت قلب، کبد و کلیه، به مسائلی چون تجویز، طریقه و میزان داروی مصرفی را حائز اهمیت نموده است.

نارسایی احتقانی قلب سبب کاهش جذب، متابولیزم و تصفیه کبدی برخی از داروها شده و نارسایی حاد کلیه باعث بالا رفتن غلظت آزاد داروهای متصل به پروتئین و نیز تغییر در حجم

99 سوء تغذیه و نارسایی‌های کبدی و کلیوی، همگی در کاهش غلظت آلبومین بیماران بستری در ICU موثرند. 66

توزیع آنها می‌گردد. ایسکمی کبدی ناشی از کاهش جریان خون در نارسایی احتقانی قلب ضمن محدودتر نمودن کارآئی سلولهای کبدی در امر بیوترانسفورماسیون داروها فعالیت آنزیمی این عضو حیاتی را تحت الشعاع قرار داده و نهایتاً اختلال در امر تصفیه (کلیرنس) کبدی این داروها را سبب می‌شود.

تعیین غلظت سرمی گروهی از داروها، روش مناسبی جهت بررسی و تعیین موقعیت فارماکوکینتیکی و اثرات فارماکولوژیک آنها است و تفسیر گزارشات آزمایشگاهی مربوط به این غلظت‌ها، بدون توجه و در نظر گرفتن شرایط بالینی بیمار، فاقد ارزش کاربردی است. در این مقاله ضمن بررسی تحولات فارماکولوژیک در شرایط خاص پاتوفیزیولوژیک بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه به اهمیت فارماکوکینتیک بالینی و ضرورت ارائه خدمات

به این قبیل بیماران پرداخته خواهد شد.

دارو درمانی در مراقبت‌های ویژه از ظرافت خاصی برخوردار است. اخذ تصمیمات فارماکو تراپی می‌باید در مدت کوتاهی و گاهی حتی ظرف چند ثانیه انجام پذیرد. شرایط یکنواخت و سریع‌التغییر بر اهمیت اتخاذ تصمیمات مناسب در محدوده زمانی یاد شده می‌افزاید.

بدیهی است که درک مفاهیم فارماکوکینتیکی و کاربرد آن در یکنواخت‌تر نمودن شرایط فیزیولوژیکی و مداوای مناسب و هر چه سریعتر این بیماران الزامی است. مثلاً چنانچه میزان داروی مصرفی به نسبت حجم توزیع آن ناچیز باشد، طبعاً میزان غلظت دارو پایین‌تر از اندازه درمانی آن بوده و چه بسا اثرات فارماکودینامیکی مورد نظر هیچگاه ظاهر نگردد. همچنین زمانی که نیمه عمر دارو ($\frac{1}{2}$) بالاتر از حد معمول گردید، زمان لازم برای ظهور حداکثر اثر دارویی نیز طولانی‌تر از حالت طبیعی خواهد شد. در چنین شرایطی مصرف مجدد دارو سبب تجمع و نهایتاً مسمومیت دارویی خواهد گشت.

99 روش‌های شناسایی و اندازه‌گیری غلظت داروها در مایعات بیولوژیک، کمک به سزایی در تعیین سرنوشت و موقعیت فارماکوکینتیکی داروها نموده است. 66

سوء تغذیه و نارساییهای کبدی و کلیوی همگی در کاهش غلظت آلبومین بیماران بستری در ICU موثرند. این امر سبب افزایش میزان غلظت آزاد داروهای اسیدی - که عمدتاً مایل به

اتصال به آلبومین هستند - می‌گردد. از طرف دیگر در این شرایط، بر میزان پروتئین آلفا - ۱ - اسید - گلیکوپروتئین (α -1-acid Glycoprotein) که پروتئین اتصالی داروهای قلبی است اضافه شده که سبب تغییر در غلظت آزاد این دسته از داروها و اثرات فارماکودینامیکی آنها می‌شود. روشهای شناسایی و اندازه‌گیری غلظت داروها در مایعات بیولوژیک، کمک بسزائی در تعیین سرنوشت و موقعیت فارماکوکینتیکی داروها نموده است. تحقیقات انجام شده، متفقاً حاکی از آنند که تفاوت‌های فاحشی در خواص فارماکوکینتیک داروها در بین بیماران به تناسب سن، قد، وزن، جنسیت و بیماری وجود دارد. شکی نیست که این ناهمگونی‌ها در بیماران I.C.U. به مراتب بیشتر خواهد بود و شناسائی و مطالعه آن در بهبودی و کاهش مرگ و میر در این گروه از بیماران مفید و موثر می‌باشد.

نارسایی قلبی (Cardiac failure)

چنانچه، عرضه خون اکسیژن‌دار توسط قلب، جبران نیاز بافت‌های ذی‌نفع را نماید نارسائی قلبی را سبب خواهد شد. از جمله علل کاهش ایندکس قلبی، نقصان مکانیکی (کم شدن قابلیت انقباض قلب)، آریتمی بطنی، افزایش پس‌بار (Afterload)، کاهش حجم هر سه و غیره می‌باشند. عکس‌العمل بدن شامل افزایش فعالیت عصب سمپاتیک و ترشح کاتکل آمین‌هاست (اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین). نتیجه حاصل از این تحریکات، افزایش انقباضات میوکارد خواهد بود که در کنترل و تثبیت بازده قلبی موثر است. انقباض عروق و پوست، بافت مخاطی سیستم گوارشی، کلیه و غیره باعث کم شدن جریان خون

در آنها خواهد گشت. از طرفی انبساط رگ‌های مغزی و قلبی باعث افزایش جریان خون در ارگانهای وابسته به ذخایر اکسیژن می‌گردد. کاهش جریان خون بافتها و ارگانهای بدن هر چند موقتی و کوتاه مدت باشد، ضایعاتی همچون ایسکمی بافت مخاط گوارشی، خونریزی‌های سطحی گوارشی و در کلیه نارسائی حاد کلیوی و کاهش ادرار را ایجاد می‌کند. در چنین شرایطی درمان بیماران I.C.U. مشکلتر بوده و مرگ و میر افزایش می‌یابد. جذب داروها در این مواقع، از طریق معده، روده، زیرپوست و عضلات به صورت معمول خود صورت نپذیرفته و شدیداً کاهش می‌یابد. تغییر در جذب، تحلیل و بررسی خواص فارماکودینامیکی داروها را توأم با مشکل می‌نماید، لذا بهترین راه مصرف دارو در این بیماران تزریق وریدی است (۳). البته داروهایی که خواص فارماکودینامیکشان به سهولت قابل پیش‌بینی و اندازه‌گیری است از این قاعده مستثنی هستند.

● در شرایط ایست قلبی که تزریق وریدی داروها عموماً میسر نیست، تزریق داروهایی از قبیل لیدوکائین، آتروپین و اپی‌نفرین با روش‌های داخل تراشه‌ای نیز قابل انجام است. ●

در شرایط ایست قلبی که تزریق وریدی داروها عموماً میسر نیست، تزریق داروهایی از قبیل لیدوکائین، آتروپین و اپی‌نفرین با روش‌های داخل تراشه‌ای نیز قابل انجام است (۴-۶). در مورد نارسایی حاد قلب، غلظت داروی دیگوکسین که فاز توزیع نسبتاً طولانی و

مدت‌داری دارد، تغییر چندانی نمی‌یابد (۷). اما داروی لیدوکائین که فاز توزیع سریعتری دارد، غلظتش افزوده شده و بنابراین، سرعت جریان خون در بافت قلبی و مغزی باعث بروز مسمومیت خصوصاً آریتمی مغزی (تشنج) می‌گردد (۸). در شرایط مزمن زوال احتقانی قلب، حجم توزیعی داروهای محلول در آب افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند. این افزایش Vd ناشی از تجمع مایعات خونی در فضای خارج عروقی و ایجاد خیز یا اِدِم است.

کاهش بازده قلب در CHF، سبب کم شدن جریان خون در بافت کبدی و کلیوی است. لذا تصفیه کبدی داروهایی که متابولیسم آنها به سرعت خون جاری در عروق کبدی وابسته است (High Extraction) به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش خواهد یافت.

همچنین وقتی جریان خون کلیوی بیش از ۲۰ درصد کاهش یابد از تصفیه گلومرولی و نهایتاً ترشح دفع مواد دارویی و متابولیتشان که گاهی نیز سمی هستند کاسته خواهد شد.

نارسائی کلیوی (Renal Failure)

ایسکمی و کاهش جریان خون در عروق کلیوی ناشی از شوک سپتیک، کاهش فشارخون، جراحی و تروما همراه با تجمع مواد نفروتوکسیک در بروز نارسائی حاد کلیه بیش از ۲۰٪ از بیماران ICU دخیلند. دفع تمام داروها و متابولیت‌هایی که برای خروج از بدن وابسته به سیستم کلیوی‌اند در این نارسایی مختل شده، تشدید عوارض جانبی داروها را سبب می‌گردد (۹). اسیدوز ناشی از ARF بازجذب مواد دارویی را در مجاری کلیوی دچار مشکل کرده و شکسته

شدن داروهای مشابه کورار را آهسته‌تر می‌کند. کاهش فعالیت کلیه، نفوذپذیری داروها را در غشاهای مغزی اضافه نموده و بر شدت و اندازه مسمومیت‌های عصبی می‌افزاید. همچنین کاهش توانایی بافت‌ها برای جذب داروها در End Stage (Renal Disease) ESRD رخ می‌دهد، سبب کاهش غلظت دیگوکسین در بافت میوکارد نسبت به پلاسما خواهد شد (۱۰).

تخمین و محاسبه کلیرانس و کراتنین، اگر چه بهترین راه سنجش فیلتراسیون گلومرولی نیست، لیکن روش ساده و پذیرفته شده‌ای است. که برای تخمین GFR و تعیین اندازه و زمان دوز بسیاری از داروها بکار گرفته می‌شود (۱۱).

● افزایش pH گوارشی (به علت تبدیل اوره به آمونیاک توسط اوره‌آز معده)، کاهش جریان خون در بافت مخاطی معده و نیز کاهش حرکات دودی، همگی در کاهش جذب گوارشی داروها در نارسایی‌های کلیوی موثرند. ☞

کلیرانس اینولین (Inulin) روش مناسب‌تری برای تخمین GFR است که اندازه آن عموماً با کلیرانس کراتنین قابل انطباق است. کاهش فعالیت کلیه سبب افزایش ترشح کراتنین از طریق مجاری کلیوی می‌شود. این عمل در راستای تثبیت عملکرد کلیه تا مرز GFR معادل ۵۰ ml/min تداوم خواهد داشت. در چنین شرایطی که GFR در حال تغییر و کم شدن است، اندازه گیری کلیرانس کراتنین در نمونه‌های حاصله از جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته در مقایسه

با محاسبه کلیرانس کراتینین، از دقت بالاتری برخوردار است (۱۲). به منظور تنظیم میزان و زمان داروی مصرفی در این بیماران دو روش توصیه میشود. در روش نخست دوز دارو را کم کرده و زمان تجویز دوز بعدی را به حال خود وا میگذاریم. از آنجائی که نیمه عمر دارو با این روش بالا می‌رود غلظت دارو در حالت تعادل در سرم باقی خواهد ماند.

کاربرد این روش در مورد داروی دیگوکسین که نیازمند غلظت درمانی ثابت در پلاسما است، پیشنهاد می‌شود.

در روش دوم اندازه دوز مصرفی دست نخورده باقی مانده، اما زمان مصرف دوزهای بعد تغییر خواهد کرد. در چنین روشی غلظت حداکثر (Peak) و غلظت حداقل (Trough) در وضعیتی مشابه با شرایط طبیعی کلیه قرار میگیرد. این روش، مناسب آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی است. چرا که غلظت حداکثر عموماً با خواص ضد میکروبی و درمانی و غلظت حداقل با عوارض جانبی (مانند مسمومیت کلیوی) سروکار دارد (۱۶). نظر به شدت نارسایی کلیوی، نومیوگرام‌هایی (Nomogram) جهت محاسبه دوز داروی مصرفی و زمان مصرف، آن در نظر گرفته شد. و برای این منظور از کلیرانس کراتینین استفاده می‌شود. در جدول شماره (۱) نیمه عمر ($t_{1/2}$) در حالت طبیعی کلیه، نارسایی حاد کلیوی (Acute Renal Failure) و مرحله انتهایی بیماری کلیوی (ESRD) و دوز مصرفی بر مبنای اندازه فیلتراسیون (GFR) نشان داده شده است. در شرایطی که نیمه عمر دارو در حالت طبیعی ($t_{1/2}$ normal) و میزان داروی مترشح در طی ۲۴ ساعت (fe) مشخص بوده و

کلیرانس کراتینین (CL_{cr}) نیز اندازه‌گیری و یا محاسبه گردیده باشد. نیمه عمر دارو در نارسایی کلیوی ($t_{1/2}^{fe}$) قابل محاسبه است (۱۷).

$$t_{1/2}^{fe} = t_{1/2} \text{ normal} [1 - fe (1 - CL_{cr} / 100)]$$

نظر به افزایش قابل ملاحظه نیمه عمر داروها در این بیماران و افزایش زمان رسیدن به شرایط یکنواخت (Steady state) مصرف دوز سرشار ضروری است (۱۸). کاهش دوز سرشار داروهای همچون شل‌کننده‌های عضلانی، داروهای آرامبخش و بیهوشی، بواسطه افزایش نفوذپذیری غشای مغزی و احتمال بروز مسمومیت در ARF توصیه می‌شود. جذب دهانی و خوراکی داروها در ESRD به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. (۹).

افزایش pH گوارشی (به علت تبدیل اوره به آمونیاک توسط اوره آز معده)، کاهش جریان خون در بافت مخاطی معده و نیز کاهش حرکات دودی، همگی در کاهش جذب گوارشی داروها در نارسایی‌های کلیوی موثرند. به عنوان مثال جذب داروی رانیتیدین در این شرایط به طور

●● **داروهای اسیدی نظیر فنی‌توئین به آلبومین متصل می‌شوند که در شرایط سیروز کبدی و سندرم نفروتیک، میزان آلبومین کم شده و غلظت آزاد دارو زیاد می‌شود. ●●**

قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. نقصان در امر خون‌رسانی در بافت‌های مختلف عضلانی، پوستی و غیره از جذب عضلانی و زیرپوستی داروها کاسته، تاثیر درمانی را به تعویق خواهد انداخت. نیمه عمر داروهایی که از

طریق مجاری کلیوی ترشح می‌شوند به طور آهسته لیکن پیوسته افزایش می‌یابد. (۱۹) چنانچه تراوش گلومرولی (GFR) به زیر ml/min ۳۰ رسید. نیمه عمر دارو به سرعت افزایش یافته، تجمع دارویی را سبب می‌شود. آن دسته از داروهایی که در کبد متابولیزه شده و متابولیت‌هایشان از راه کلیه دفع می‌شود نیز از این مسئله مستثنی نبوده و بنوبه خود در وخامت حال بیمار سهیمند (۲۰). تجمع متابولیت داروی پتیدین (نورمپیدین) سبب بروز مسمومیت‌های عصبی همچون تشنج و لرزش می‌گردد. در حالیکه داروی مورفین پس از کونژوگ شدن با اسیدگلوکورونیک به متابولیت غیرفعال مبدل می‌گردد و از این جهت داروی انتخابی ضد درد در بیماران بستری ICU می‌باشد. از جمله داروهایی که عموماً در ICU مصرف گشته و متابولیتشان در نارسایی کلیه متجمع می‌شود و سبب بروز مسمومیت می‌شود عبارتند از: پروکائین آمید، سولفانامید و نیتروپروساید (۲۱) و (۲۲) غلظت آمینوگلیکوزیدها که عمدتاً در مجاری کلیوی ترشح می‌شوند، بواسطه کاهش GFR در نارسایی حاد کلیوی افزایش می‌یابد. داروهای جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین در صورت تعدد و تکرار دوزها بواسطه کاهش کلیرانس متجمع شده و نتیجه آن ظهور مسمومیت و صدمات مجاری کلیوی خواهد بود. از آنجا که شرایط بالینی بیمار پارامترهای همودینامیکی، آب و الکترولیت‌ها و تمامی پارامترهای فیزیولوژیکی در مراقبت‌های ویژه سریعاً قابل تغییرند، پارامترهای فارماکوکنتیکی نیز از این امر مستثنی نبوده و در هر لحظه تغییر می‌کنند. چنین به نظر می‌رسد که

اندازه‌گیری غلظت دارو در زمان مناسب و صحیح منطقی‌ترین روش تنظیم دوز مصرفی است. البته لازم به تذکر است که نوع عفونت، محل عفونت و میکروارگانسیم مربوطه همراه با یافته‌های دموگرافیکی نظیر سن، جنسیت، قد، وزن و میزان غلظت کراتینین در خون همگی در تنظیم رژیم دارو - درمائی مناسب نقش اساسی دارند. (۲۷-۲۳). افزایش نیمه‌عمر پنی‌سیلین‌های هم‌گروه با Pipracillin باعث تجمع این داروها نیز می‌شود، کاهش سرعت حذف نهایی (Kel) در این دسته از پنی‌سیلین‌ها باعث پایین آمدن غلظت آمینوگلیکوزیدها می‌گردد. به منظور جلوگیری از بروز این تداخل اضافه نمودن آنزیم پنی‌سیلیناز در لوله آزمایش حاوی نمونه سرمی بیمار پیشنهاد می‌گردد (۲۸).

داروهای آنتاگونیست گیرنده H_2 عموماً برای پیشگیری از خون ریزیهای سطحی و درمان خونریزیهای گوارشی در ICU به کار گرفته می‌شوند. و چون عمده راه دفعشان توسط کلیه است لذا غلظت و نیمه عمر این داروها (سایمتیدین، رانسیتیدین و فاموتیدین) در نارسائیهای حاد کلیوی به میزان قابل ملاحظه‌ای اضافه می‌گردد.

آریمی میوکارد و کاهش سطح هوشیاری از جمله عوارضی است که در نارسایی حاد کلیوی تشدید می‌شود (۲۹). افزایش ترکیبات ازته و نیتروژن‌دار در نارسایی کلیوی سبب افزایش غلظت آزاد داروهای متصل به پروتئین‌های سرم می‌گردد. بالا رفتن حجم توزیع (Vd) فنی توئین در شرایط هیپوآلبومینی بواسطه همین مسئله است (۳۰).

چنانچه دیالیز کردن بیمار لازم باشد میزان

دارویی که در طول مدت عمل دیالیز به هدر می‌رود حائز اهمیت است. عواملی نظیر حجم ظاهری (Vd)، وزن مولکولی (کمتر از ۵۰۰ دالتون) حلالیت در چربی و بار الکتریکی نقش مستقیم در قابلیت دیالیز داروها دارند (۱۸). چنانچه حجم توزیع ظاهری (Vd) داروی مورد نظر از ۲ li/kg بیشتر باشد عمل دیالیز به سهولت میسر نیست. اگر Vd بین ۱-۲ li/kg باشد تا حدودی قابلیت دیالیز مشهود است و اگر Vd کمتر از ۱ li/kg باشد عمل دیالیز به سهولت انجام می‌پذیرد.

نارسایی کبدی (Hepatic Failure)

تاثیر کبد در سرنوشت دارو به تعداد هپاتوسیت‌های سالم و نحوه عملکرد آنها بستگی دارد (۳۸).

همچنین تغییرات جریان خون کبدی و اتصال به پروتئین همگی در خواص فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی داروها نقش دارند (۳۹). کوششهای بسیاری برای تعیین قابلیت و میزان کلیرانس کبدی توسط غلظت بیلیروبین و یا بکارگیری Antipyrine و نیز Indocyanine green صورت پذیرفته، اما چنین به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری غلظت داروها و تعیین رفتارهای فارماکودینامیکی روشهای مناسبتری جهت بررسی عملکرد کبد باشند. از جمله داروهای قابل ذکر تنوفیلین، پروکاین آمید، فنوباریتال، فنی‌توئین و والپروئیک اسید می‌باشند که به گونه‌ای در کبد متابولیزه می‌شوند. کلیرانس کبدی (CL_H) بدو عامل مهم بستگی دارد:

۱- جریان خون کبدی (Q).

۲- Extraction Ratio مقدار دارویی است که پس

از عبور از کبد از خون برداشت می‌شود (E). Ca. معرف غلظت دارو در جریان سرخرگی و C_v اندازه غلظت دارو در سیاهرگ کبدی است. قابلیت کلیرانس ذاتی Intrinsic Clearance و میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسما همگی در تعیین (E) دخیلند (۳۹).

$$CL_{H} = Q \times E / E = \frac{Ca - C_v}{Ca} / E = (f_u \times Cl_{in}) / [Q + (f_u \times Cl_{in})]$$

داروهایی که از نسبت برداشت بالائی برخوردارند (E > 0/7) عمدتاً تحت تاثیر نارسایی کبدی قرار نمی‌گیرند زیرا ظرفیت متابولیکی کبد به مراتب بیشتر است. کلیرانس کبدی این دسته داروها به جریان خون کبدی بستگی داشته و ارتباطی با میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما ندارد، در Shunt کبد که جریان خون کبدی کاهش می‌یابد تصفیه کبدی این داروها کم می‌شود. (جدول ۲) (۴۱).

در بیماری سیروز کبدی، نیمه عمر و فرآیند زیستی داروهایی نظیر پروپانولول و وراپامیل خوراکی بالا می‌رود در ساعات اولیه ضربه (trauma) بواسطه افزایش غلظت اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین از سرعت جریان خون کبدی و میزان آن کاسته می‌گردد و طبقاً متابولیسم لیدوکائین، پروپانولول، وراپامیل و داروهای مخدر شبه‌تریاک دچار نقصان می‌شود (۴۲). (۱۹). داروهایی که E < ۰/۳ دارند به میزان کمتری وابسته به جریان خون کبدی بوده و تصفیه کبدی آنها به میزان اتصال به پروتئین‌های سرم و کلیرانس ذاتی کبد مربوط است. از این بین داروهای آمپی‌سیلین، سسامیتیدین، دیازپام، تنوفیلین و وارفارین همگی در زمره داروهای این دسته محسوب می‌شوند. صدمات ناشی از شوک سپتیک و تروما سبب افزایش بیلیروبین

فعال آن بوجود نمی‌آید. کلیرانس کبدی سایمتیدین کم شده و نیمه‌عمر دارو در این شرایط دو برابر می‌شود (۳۴).

نتیجه

شکی نیست که میزان ضایعات قلبی، عروقی، کلیوی و کبدی همگی در تعیین سرنوشت بیماران در ICU نقش ایفا می‌کنند. متأسفانه در مراقبت‌های ویژه عموماً این نارسائیها همزمان و توأمأً گریبانگیر بیمار گشته، تنظیم یک رژیم دارویی صحیح و مناسب را دچار اشکال می‌کنند. انجام فارماکوکینتیک در این شرایط سریع‌التغییر راه حل منطقی و مناسبی در راستای بهبودی نهائی بیماران می‌باشد.

زیرنویس:

* تذکر: بقیه منابع مورد اشاره در این مقاله در دفتر مجله موجود است. علاقمندان در صورت نیاز می‌توانند جهت دسترسی به این منابع با دفتر مجله تماس حاصل نمایند.

منابع:

1. Shargel.L. YU. ABC. Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics , Nor walk , Connecticut , Applenton , Century, Crofts. 1992.
2. Mackchan, J.J. Pharmacokinetic Consequences of drug displacement from blood and tissue proteins. Clin Pharmacokinet, 1984, 9[Suppl. 1]: 32.
3. Pentel, P. Benowitz , N.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in drug therapy of cardiac emergencies. Clin. Pharmacokinet . 1984, 273.
4. Elam, Jo. The intrapulmonary route for CPK drugs. in Advauces in Cardiopulmonary Resucitation, P safar, J.O. Elam. Newyork , 1987/ pp, 132 - 140
5. Dal sauto , G. Absorption capacity of the airway and lungs, in Nonrespiratory Functions of the lung and Anesthesia , G. Dal santo , editor , Boston , Little , Brown , and CO. 1977 , pp. 61 - 90

و آنزیم‌های ترانس آمیناز در سرزم می‌شود و این تغییر نمایانگر صدمه به سلولهای کبدی است (۴۳ و ۴۴) اما تعیین میزان آسیب و برآورد خسارت وارده بر کبد کار ساده‌ای نیست. تحقیقات انجام شده بر جانوران آزمایشگاهی، همگی حاکی از این مسئله هستند که فعالیتهای آنزیمی نظیر Glucuronation, Sulfation, Oxylation ناشی از سیتوکروم P - 450 در شرایط آسیب هپاتوسیت‌ها کاهش می‌یابد (۴۱). تحقیقات انجام شده بر داروی تئوفیلین در بیماران ICU حاکی از آن است که میزان کلیرانس این دارو در CHF ۴۳٪، پنومونی ۳۷٪ و بیماران مبتلا به انسداد برونشیت‌ها تا مرز ۸۰٪ تقلیل می‌یابد. این تغییر باعث افزایش غلظت دارو در بدن شده لذا کم کردن دوز نگهدارنده تا حدود ۲۰ الی ۶۰٪ توصیه می‌شود.

داروهای اسیدی نظیر فنی‌توئین به آلبومین متصل می‌شوند، که در شرایط سیروز کبدی و سندرم نفروتیک، میزان آلبومین کم شده و غلظت آزاد دارو زیاد می‌شود. داروهای قلبیایی عمدتاً به پروتئین آلفا-یک-اسیدگلیکوپروتئین متصل می‌شوند. صدمات بافتی حاصل از تروما و یا استرس سبب افزایش این پروتئین شده و لذا سرنوشت داروهای چون لیدوکائین را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد. کلیرانس داروهای مخدر شبه‌تریاک و باربیتوراتها در سیروز کبدی کاهش یافته و نیمه‌عمر آنها افزایش می‌یابد تکرار دوز دارویی در چنین شرایطی سبب بروز مسمومیت و وخامت هر چه بیشتر شرایط بیمار می‌گردد. نیمه‌عمر دیازپام در این مواقع تا ۵۰٪ افزایش می‌یابد (۴۱). جالب توجه است که تغییر محسوسی در نیمه‌عمر متابولیت