



ترجمه: دکتر محمدحسین پور غلامی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تغییرات فارماکوکینتیک در سوء تغذیه و چاقی

خلاصه:

سوء تغذیه و چاقی مفرط با ایجاد تغییراتی در ساختار فیزیولوژیک بدن موجب خواهند شد تا تغییراتی در پارامترهای مختلف کینتیک از جمله حجم ظاهری توزیع، نیمه عمر و کلیرانس داروها ایجاد شود. این تغییرات منجر به تغییر غلظتهای سرمی حاصل از مصرف دوز استاندارد گردیده و به دنبال این امر پاسخهای فارماکولوژیک - درمانی نیز دستخوش تغییرات خواهد گشت. لذا با شناخت این تفاوتها می‌بایست در این بیماران دوز دارو را به نحوی تغییر داد تا به اثر درمانی مورد نظر دسترسی حاصل شود.

مقدمه:

سوء تغذیه و چاقی با ایجاد تغییرات ساختمانی و

عملکردی در بافتها و ارگانهای بدن می‌توانند تغییری قابل توجه در کینتیک دارو و بدنبال آن پاسخهای فارماکولوژیک ایجاد نمایند. این تغییرات با تأثیرگذاری بر جذب، توزیع، متابولیسم و دفع نهایتاً موجب تغییر پاسخهای درمانی یا سمی دارو می‌شوند. به علت تغییرات بین فردی ارزیابی تأثیر تغییرات تغذیه‌ای بر کینتیک دارو در یک فرد خاص امری دشوار می‌باشد. برای هر دارو تغییرات فردی در چگونگی توزیع و دفع می‌تواند ۳ تا ۵ برابر متفاوت باشد. این میزان تفاوت ناشی از عواملی چون ژنتیک، عوامل متغیر بین فردی، عوامل زیست محیطی و بیماری می‌باشد. موفقیت در دارو درمانی مستلزم شناخت این عوامل خواهد بود. در این نوشتار اثرات

سوء تغذیه و چاقی بر کینتیک داروها مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

سوء تغذیه:

سوء تغذیه یک مشکل جهانی است. براساس برآوردهای انجام شده میزان انرژی دریافتی در حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد از جمعیت دنیا کمتر از حد نصاب می‌باشد. همه گروه‌های سنی ممکن است به کمبودهای تغذیه‌ای مبتلا گردند هرچند که بیشترین مورد ابتلاء معمولاً در کودکان، خانمهای باردار یا شیرده می‌باشد. در سال ۱۹۸۳ سازمان جهانی بهداشت اعلام داشت که در حدود ۳۰۰ میلیون کودک در دنیا به علت سوء تغذیه به تأخیر رشد مبتلا می‌باشند. براساس یکی تحقیق که در محله‌های فقیر آمریکا انجام گرفته است، ۲۲ تا ۳۵ درصد از کودکان ۲ تا ۶ ساله از نظر وزن بدن کمتر از حد طبیعی بوده‌اند. براساس یکی از بررسی‌های انجام گرفته حدود ۴۰ درصد از کودکان بستری در بیمارستان تا حدی دچار سوء تغذیه حاد بوده‌اند. در بزرگسالان بستری در بیمارستان نیز رابطه‌ای بین مدت بستری و درجه سوء تغذیه دیده شده است. سوء تغذیه عمدتاً به یکی از دو علل کمبود در رژیم‌های غذایی و یا سوء جذب ظاهر می‌شود. به‌طور کلی کمبودها را می‌توان به دو گروه کمبودهای پروتئین و کالری و یا کمبودهای

میکرونوترانتها نظیر ویتامین‌ها و عناصر کمیاب تقسیم‌بندی نمود.

بر اثر سوء تغذیه ممکن است تغییراتی در لوله گوارشی، قلب، کبد، سیستم آندوکراین و ساختار بدن ظاهر گردد. این تغییرات ممکن است منجر به تغییر در توان جذب مجرای گوارشی، وضعیت مایعات بدن، برون‌ده قلبی، سرعت فیلتراسیون گلو مرفولی، غلظت پروتئین‌های پلاسمایی و همینطور تغییرات هورمونی و متابولیکی گردد. علاوه بر این به علت تغییری که ممکن است در عملکرد گیرنده‌ها رخ دهد، غلظت داروی لازم جهت بروز یک اثر درمانی نیز بدنبال آن تغییر خواهد کرد. مسمومیت ناشی از دارو یا متابولیت‌های دارویی در مواقع سوء تغذیه بیشتر رخ می‌دهد. تغییرات فیزیولوژیک حاصل از سوء تغذیه احتمال مرگ و میر ناشی از بیماری را افزایش می‌دهد.

جذب:

داروها اغلب به صورت خوراکی مورد استفاده قرار گرفته و لذا قبل از رسیدن به جریان سیستمیک و محل اثر ابتدا باید جذب شوند. به‌طور کلی سرعت و میزان جذب دارو بستگی به خواص فیزیکی - شیمیایی آن دارد. البته ترکیب غذای مصرفی و وضعیت تغذیه‌ای نیز با تأثیر بر pH مجرای گوارشی، زمان ترانزیت، جریان خون احشایی، سطح موجود برای جذب و ترکیب باکتریایی مجرای گوارشی در جذب داروها دخالت می‌نمایند. علاوه بر این مصرف همزمان دارو با غذا موجب کاهش جذب داروهایی چون پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، اکسالیلین، اریتروماسین، تتراسیکلین، ایزونیاژید و ریفامپین می‌شود. از طرف دیگر غذا موجب افزایش در جذب داروهایی چون بتا - بلوکرها، هیدرالازین، هیدروکلروتیازید، دیازپام، لیتیم، کلروکین، نیتروفورانتوئین، کاربامازپین و

در افراد چاق، افزایش در حجم

ظاهری توزیع داروهایی چون

بنزودیازپینها، فنی توئین،

وراپامیل و لیدوکائین را گزارش

نموده‌اند.

فاکتورهای مربوط به بیمار	فاکتورهای مربوط به محیط زیست	فاکتورهای مربوط به بیماری
سن	آفتاب	غلظت آلبومین
جنس	غذا	عملکرد کلیوی
بارداری	دخانیات	عملکرد کبدی
ورزش	الکل	وضعیت تغذیه‌ای
واکسیناسیون	عوامل شغلی	تب
تغییرات ریتمی شبانه‌روزی	داروها	عملکرد قلبی - عروقی
		عملکرد گوارشی
		عملکرد سیستم ایمنی

◀ جدول شماره ۱: عواملی که موجب بروز تغییرات بین فردی در کینتیک و پاسخ به دارو می‌شوند. ▶

اتصال پروتئینی و توزیع

بسیاری از داروها پس از ورود به جریان خون به پروتئینهای پلاسمايي نظیر آلبومین، α_1 - اسید گلیکوپروتئین، لیپوپروتئین‌ها و گلوبولین‌ها متصل می‌شوند. این پروتئینها نقشی مهم در توزیع دارو در بدن دارند. فقط مولکولهای دارویی آزاد (غیرمتصله) می‌توانند اثرات فارماکولوژیک داشته باشند. سوء تغذیه می‌تواند بر هر دو مورد غلظت پروتئین‌های پلاسمايي و سرعت ساخت پروتئین بافتی تأثیرگذار باشد. درجه اتصال به پروتئینهای پلاسمايي بستگی به خواص فیزیکی - شیمیائی دارو و غلظت پروتئینهای پلاسمايي دارد. در کمبودهای تغذیه‌ای ساخت آلبومین و لیپوپروتئین‌ها کاهش درحالیکه ساخت گلوبولین و α_1 - اسید گلیکوپروتئین افزایش می‌یابد. داروهای اسیدی یا خنثی معمولاً به آلبومین در حالیکه داروهای بازی عموماً به α_1 - اسید گلیکوپروتئین متصل می‌شوند. در افراد مبتلا به سوء تغذیه کاهش چشمگیری در اتصال پسرئوتئینی آنتی‌بیوتیکها، داروهای ضدالتهاب و داروهای ضد سل مشاهده شده است. در مقابل دارویی مثل پروپرانالول که به α_1 - اسید گلیکوپروتئین متصل می‌شود میزان اتصالش

گریزوفولون می‌شود.

عدم مصرف غذا یا عدم مصرف آن از طریق

□ در سوء تغذیه، ساخت آلبومین و لیپوپروتئین‌ها کاهش یافته، درحالیکه ساخت گلوبولین و اسید گلیکوپروتئین افزایش می‌یابد.

خوراکی مثلاً در دوران تغذیه درون وریدی، آتروفی سلولهای مخاطی و کاهش ترشحات معده، روده، پانکراس و صفرا را به دنبال خواهد داشت. رشد بیش از حد باکتریائی می‌تواند باعث کاهش عملکرد روده ناشی از نقصان حرکات و کمبود ترشحات آنزیمی گردد. به دنبال این تغییرات جذب مواد غذایی نظیر چربی، آهن، پپتیدها، ویتامین‌های A و B12 و همینطور داروهای نظیر کلرامفنیکل، کلروکین، تتراسیکلین، ریفامپین و داروهای ضد صرع کاهش خواهد یافت. در این حالت در صورت عدم وجود ادم، زیست دستیابی آنتی‌بیوتیکها از طریق تزریق داخل عضلانی ظاهراً تغییری نخواهد کرد.

بیشتر شده و در نتیجه داروی آزاد کمتری جهت ایجاد اثرات فارماکولوژیک در اختیار خواهد بود.

سوء تغذیه همچنین موجب تغییر در توزیع مایعات بدن می‌شود. سوء تغذیه‌های پروتئینی-کالری همراه با کاهش کلی حجم مایعات، کاهش آب درون سلولی و در عوض افزایش آب خارج سلولی و پلاسما خواهد بود. برعکس در سوء تغذیه صرفاً پروتئینی، با افزایش حجم کل آب بدن، همینطور افزایش آب خارج سلولی و پلاسما موجب بروز ادم می‌شود. دارویی نظیر جنتامایسین که عمدتاً در مایعات خارج سلول توزیع می‌شود در افراد مبتلا به سوء تغذیه حجم ظاهری توزیع بزرگتری خواهد داشت. تغییر در حجم ظاهری توزیع عمدتاً در مورد داروهایی رخ می‌دهد که

□ سوء تغذیه موجب کاهش سرعت متابولیکی داروهایی چون تتوفیلین، کار با مازپین، متروبندازول و فنوباریتال می‌شود.

حجم ظاهری توزیع کوچکی دارند.

متابولیزم

متابولیزم یکی از عوامل اصلی تعیین‌کننده دفع و همینطور پاسخ دارویی در بدن می‌باشد. کبد به شدت نسبت به رژیم غذایی و وضعیت تغذیه‌ای حساس می‌باشد. اثر نهایی سوء تغذیه بر متابولیزم کبدی داروها به عوامل متعددی از جمله عوامل وراثتی، زیست محیطی، پاتوفیزیولوژیک و همینطور نوع، شدت و مدت سوء تغذیه دارد. عموماً سوء تغذیه باعث کاهش وزن و فعالیت آنزیمی گشته و از طرف دیگر موجب نفوذ چربی به درون هپاتوسیت‌ها

می‌گردد. بیشترین تغییرات متابولیکی گزارش شده ناشی از سوء تغذیه مربوطه به کاهش توان کبد در انجام واکنشهای اکسیداتیو بوده است. در این راستا کاهش متابولیزم داروهایی چون تتوفیلین، کار با مازپین، متروبندازول و فنوباریتال گزارش شده است. علاوه بر این نشان داده‌اند که انجام واکنشهای فاز ۲ نظیر گلوکوروئیداسیون و کونژوگاسیون با سولفات بر روی دارویی چون استامینوفن در بچه‌های مبتلا به سوء تغذیه کاهش می‌یابد. در تائید این امر کاهش متابولیزم داروهای دیگری چون کلرامفنیکل، ایزونیازید و سالی سیلاتها نیز در کودکان مبتلا به سوء تغذیه شدید، گزارش شده است. بنابراین در کودکان مبتلا به سوء تغذیه شدید، جهت جلوگیری از بروز مسمومیت دارویی ضرورت دارد تا دوز دارو کم یا فاصله بین دو دوز افزایش داده شود و با داروهایی که جهت دفع از بدن نیاز به متابولیزم کبدی دارند، جهت اطمینان از مقدار مصرفی دارو بهتر است که بیمار تحت مراقبت و ارزیابی دائم قرار داشته باشد.

دفع کلیوی

کلیه‌ها نقشی اساسی در دفع داروها یا متابولیت‌های آنها از بدن دارند. وضعیت تغذیه‌ای تأثیری چشمگیر بر چگونگی عملکرد کلیوی در دفع داروها و یا متابولیت‌های دارویی از بدن دارد. پروتئینهای تغذیه‌ای موجب افزایش جریان خون، سرعت فیلتراسیون گلومرولی و عملکرد لوله‌های کلیوی می‌شوند. کمبودهای شدید پروتئینی - کالری سبب کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی و جریان خون کلیوی می‌گردد. پنی‌سیلین‌ها، تتراسیکلین‌ها، سفوکسیم، آمینوگلیکوزیدها و متوتراکسات نمونه‌های دارویی هستند که در سوء تغذیه شدید، دفع کلیوی کمتری خواهند داشت.

چاقی

علیرغم تمهیدات صورت گرفته در جهت تشویق مردم به جلوگیری از چاقی و آنگاه نمودن آنان از مضرات آن هنوز در آمریکا حدوداً ۲۶ درصد از جمعیت ۲۰ تا ۷۵ ساله وزنی بالاتر از حد طبیعی دارند. چاقی ناشی از تجمع بیش از حد چربی در بدن می‌باشد. اگر میزان چربی بدن در مردان بیش از ۲۵ درصد و در زنان بیش از ۳۰ درصد کل وزن بدن باشد شخص چاق به حساب می‌آید. که البته بر همین اساس چاقی را درجه‌بندی نیز نموده‌اند. تغییرات فیزیولوژیک ناشی از چاقی موجب بروز تغییراتی در کینتیک داروها می‌گردد. البته در این زمینه چاقی

□ در افراد چاق با بزرگتر شدن کلیه‌ها، افزایش کلیرانس کلیوی داروها نیز محتمل می‌باشد.

ظاهراً تأثیری بر روی جذب دارو نداشته ولی توزیع و دفع دارو از بدن ممکن است تحت تأثیر قرار بگیرد.

اتصال پروتئینی و توزیع

در افراد چاق تغییراتی در غلظت α_1 - اسید گلیکوپروتئین‌ها، اسیدهای چرب آزاد، کلاسترول و تری‌گلیسیریدها رخ می‌دهد. افزایش اسیدهای چرب آزاد می‌تواند منجر به جابجایی و آزاد شدن دارو از محل‌های اتصال و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی نسبت آزاد آن در جریان خون گردد. در این زمینه کاهش اتصال دیازپام منجر به افزایش اثرات فارماکولوژیک آن می‌شود. البته باید متذکر شد که داروهایی که تمایل شدید برای اتصال به آلبومین دارند کمتر تحت تأثیر و تغییر قرار می‌گیرند. درحالی‌که

افزایش α_1 - اسید گلیکوپروتئین در چاقی گزارش شده است اما هنوز اثر این امر در توزیع داروها به طور مشخص بررسی نشده است.

چاقی باعث تغییر در ساختار طبیعی بدن و افزایش درصد چربی، حجم خون، برون‌ده قلبی و اندازه ارگانها می‌شود. از آن‌جا که توزیع دارو در بدن وابسته به ساختار بدن می‌باشد لذا در افراد چاق حجم ظاهری توزیع داروها و به خصوص در مورد داروهای محلول در چربی می‌تواند تغییر نماید به طور مثال افزایش در حجم ظاهری توزیع داروهایی چون بنزودیازوپینها، فنی‌توئین، وراپامیل و لیدوکائین را گزارش نموده‌اند. افزایش حجم ظاهری توزیع منجر به طولانی‌تر شدن نیمه عمر دارو خواهد گشت. افزایش نسبی حجم ظاهری توزیع در افراد چاق برای داروهایی چون متیل زانتین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، وانکوماپسین، ایبوپروفن، پردنیزولون و هپارین گزارش شده است، درحالی‌که در مورد داروهایی چون دیگوکسین، پروکائین آمید، سایمتیدین، سیکلوسپورین یا دوکسوروبیسین این نوع تغییر مشاهده نشده است.

از طرف دیگر توزیع بعضی داروها نظیر آمینوگلیکوزیدها در افراد چاق بسیار متغیر می‌باشد لذا بر این اساس دوز دارو باید بر مبنای وضعیت بالینی و غلظت پلاسمایی دارو، تعیین شود. در مورد تعیین دوز مناسب تتوفیلین در افراد چاق نیز مشکلاتی وجود دارد و ظاهراً درجه چاقی تأثیر قابل توجهی بر حجم

□ گزارش‌هایی مبنی بر افزایش چشمگیر کلیرانس سیستمیک داروهایی چون ایبوپروفن و پردنیزولون در افراد چاق وجود دارد.

ظاهری توزیع دارو دارد.

می‌شود که در افراد چاق ترشح فعال توپولی نیز افزایش یابد.

متابولیزم

تغییرات پاتوفیزیولوژیک ناشی از چاقی می‌تواند بر توان متابولیسمی کبد تأثیر داشته باشد. کبد افراد چاق به نحو چشمگیری بزرگتر از کبد افراد نرمال بوده و علاوه بر این به‌طور مشخصی دارای اینفیلتراسیون چربی نیز می‌باشد. در افراد چاق ظاهراً تغییر عمده‌ای در کلیرانس اکسیداتیو داروها رخ نمی‌دهد. اما گزارشاتی مبنی بر افزایش چشمگیر کلیرانس سیستمیک داروهایی چون ایبوپروفن و پردنیزولون وجود دارد. نتایج حاصل در مورد تأثیر چاقی بر کلیرانس تتوفیلین ضد و نقیض بوده ولی بعضی پیشنهاد نموده‌اند که برای دستیابی به غلظت درمانی در افراد چاق می‌بایست دوز را افزایش داد. به‌نظر می‌رسد داروهایی که از طریق کونژوگاسیون متابولیزه می‌شوند کلیرانس بالاتری دارند، به‌طور مثال در افراد چاق متابولیزم کونژوگاتیو استامینوفن لورازپام و اکسازپام به نحو چشمگیری افزایش می‌یابد، درحالی‌که تغییری در کونژوگاسیون پروکائین آمید و سالیسیلات دیده نشده است. بنابراین در افراد چاق احتمالاً فقط بعضی از واکنشهای کونژوگاتیو هستند که افزایش می‌یابند.

نتیجه‌گیری

جهت دستیابی به نتایج مطلوب در دارو درمانی می‌بایست اصول فارماکوکینتیک و عوامل موثر بر توزیع و دفع و بدن‌بال آن پاسخ درمانی را شناخت. چاقی مفرط و سوء تغذیه شدید از عواملی هستند که موجب بروز تغییراتی در کینتیک داروها می‌شوند. خلاصه این تغییرات در جدول شماره ۲ آمده است. جهت رسیدن به نتایج مطلوب در دارو درمانی این افراد، می‌بایست از این تغییرات اطلاع داشته و برحسب نیاز دوز مناسب بیمار را انتخاب و تجویز نمود.

پارامتر	سوء تغذیه	چاقی
جذب	↓	-
توزیع (اتصال پروتئینی)	-	↑
متابولیزم	↓	↑ و -
اکسیداسیون	↓	↑ و -
کونژوگاسیون	↓	↑
دفع کلیوی	↓	↑

دفع

چاقی نه تنها باعث بزرگ شدن کلیه‌ها بلکه موجب تغییرات فیزیولوژیک در کلیه و در نتیجه تغییر در عملکرد کلیه‌ها و بدن‌بال آن دفع کلیوی داروها می‌شود. با افزایش وزن و سطح بدن فیلتراسیون گلومرولی نیز افزایش یافته که در نتیجه کلیرانس کلیوی داروها نیز افزایش می‌یابد. در این زمینه افزایش فیلتراسیون گلومرولی برای داروهایی چون سایمتیدین و پروکائین آمید گزارش شده است. احتمال داده

↑ = افزایش ، ↓ = کاهش ، - = بدون تغییر ،

↑ و - = بدون تغییر یا افزایش

منبع:

Mayhew, S.L. & Christenan, M.L.:
Pharmacokinetic alterations in malnutrition and obesity.
Hospital Pharmacy, 28 (9): 836-850, 1993.