



فارماکوکینتیک و اهمیت آن در درمان

قسمت اول : کلیات

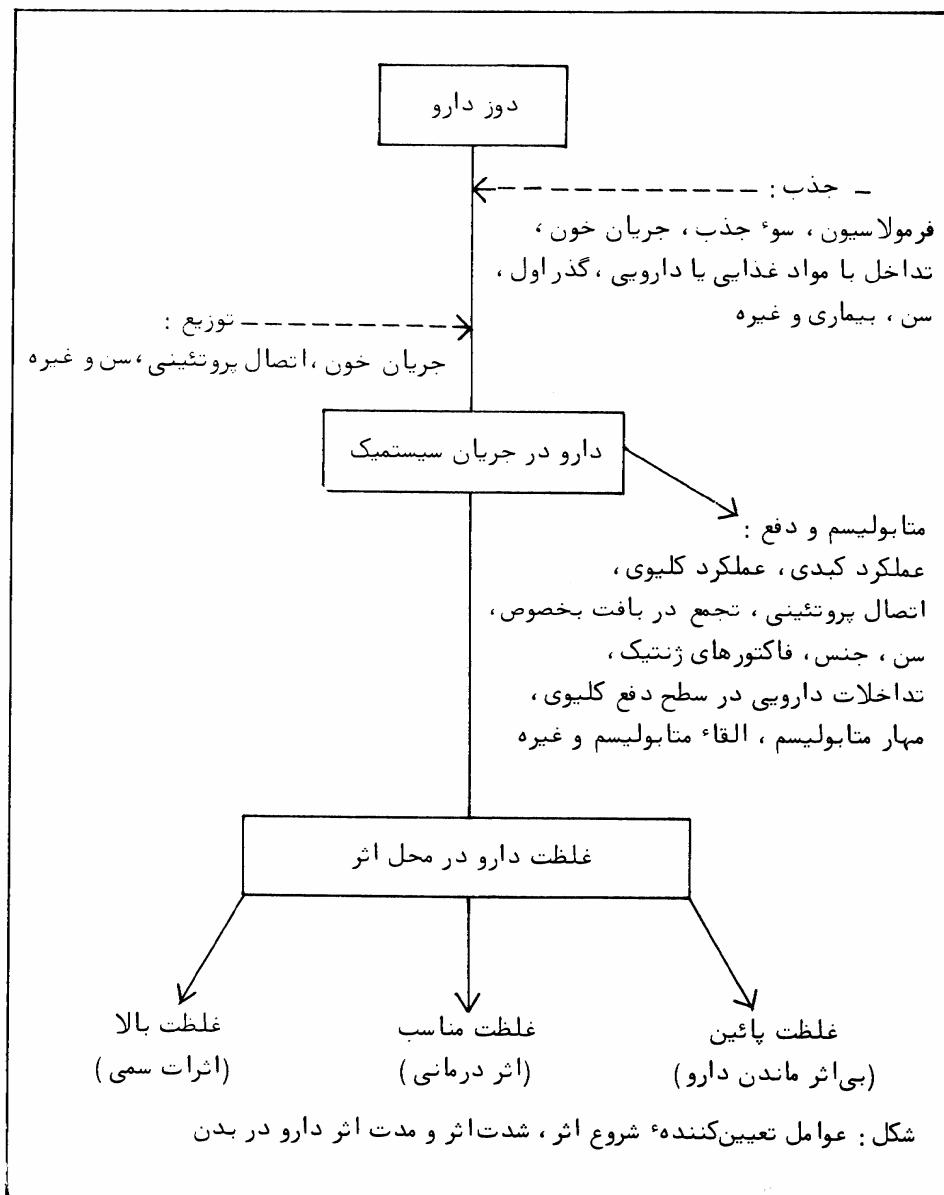
غلط دارو در بدن نقش دارند که از آن جمله می‌توان جذب ، توزیع ، متابولیسم و دفع را نام برد که هر کدام از این پارامترهای ذکر شده خود بستگی مستقیم به عوامل متعددی دارند. اطلاعات مربوط به اینکه داروی مصرف دارند. درمانی دارو دستیابی و از طرف دیگر از بروز اثرات سمی آن جلوگیری نمود . همانطوری که ذکر شد عوامل متعددی می‌توانند روی پروسه‌های مختلف جذب ، توزیع ، متابولیسم و دفع دارو از بدن تأثیر عمده بگذارند . بعضی از این عوامل مستقیماً " به خواص کلی داروی مصرف شده مثل حلالیت آن در موضع جذب ، درجه ۰ یونیزاپیون آن و غیره بستگی دارد . برخی دیگر به وضعیت کلی بیمار مثل وزن ، جنس ، سن . نژاد ، تغذیه ، وضعیت عملکرد ارگانهای مختلف مثل کبد ، کلیه و غیره مربوط می‌شود . از جاییکه پارامترهای مربوط به وضعیت بیمار

آنچه که در این نوشته ارائه خواهد شد نگاهی است اجمالی به موارد متعددی که می‌توانند بر سرنشست دارو در بدن و در نتیجه درمان اثر گذارند . هریک از این عوامل خود نیاز به بحثی مفصل خواهد داشت که امید است بتدربیج در شماره‌های بعدی ارائه گرددند . بعد از انتخاب داروی مناسب ، بدون شک مهمترین عامل در درمان در نظر گرفتن فارماکوکینتیک دارو در بیمار مورد نظر و تعیین دوز از مورد نیاز برای اساس می‌باشد . برای اینکه داروی مصرف شده بتواند مؤثر واقع شود باید با غلط دارو مناسب به محل یا محلهای مورد نظر در بدن برسد تا بتواند موجب بروز اثرات فارماکولوژیک - درمانی شود . پر واضح است که یکی از مهمترین پارامترهای تعیین‌کننده غلط دارو در بدن ، میزان دوز مصرفی می‌باشد . عوامل متعدد دیگری نیز در تعیین

* گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی - دانشکده پزشکی

در بدن بیمار می‌ماند می‌تواند در بیماران مختلف بسیار متغیر باشد، لذا در حالیکه مصرف یک دوز دارو در شخصی ممکن است

می‌توانند در افراد مختلف بسیار متفاوت باشند، واضح است میزان دارویی که وارد جریان سیستمیک می‌شود و یا مدت زمانی را که دارو



شکل (۱)

اختلالی در این روند می‌تواند موجب تأخیر و یا کاهش جذب و در نتیجه بی‌شعر شدن دارو درمانی گردد.

دارو به منظور جذب باید حداقل از یک نوع غشاء سلولی عبور نماید و سهولت در انعام این امر تعیین‌کنندهٔ سرعت و میزان ورود دارو به جریان خون می‌باشد. این امرستگی به عوامل متعددی دارد که این عوامل را می‌توان به دو گروه عمدہ تقسیم نمود:

- ۱- خواص فیزیکو-شیمیائی دارو
- ۲- شرایط موجود در بیمار

موجب رسیدن به غلظت درمانی مناسب و ظهور اثرات فارماکولوژیک درمانی دارو باشد در شخص دیگری همین دوز ممکن است موجب غلظتی پاغینتر از غلظت درمانی و یا غلظت سمی دارو گردد. بهطور کلی شروع اثر، شدت اثر و مدت اثر دارو در بدن بستگی مستقیم به سه فرآیند جذب، توزیع و دفع دارو از بدن دارد که هریک از این مراحل نیز خود تحت تأثیر عوامل متعدد دیگری قرار می‌گیرند عواملی که می‌توانند بر هریک از مراحل، تأثیر عمدہ‌ای بگذارند را در شکل (۱) می‌بینیم:

• به طور کلی شروع اثر، شدت اثر و مدت اثر دارو در بدن بستگی مستقیم به سه فرآیند جذب، توزیع و دفع دارو از بدن دارد که هریک از این مراحل نیز خود تحت تأثیر عوامل متعدد دیگری قرار می‌گیرند.

• برای اینکه داروی مصرف شده بتواند مؤثر واقع شود باید با غلظت مناسب به محل یا محلهای مورد نظر در بدن برسد تا بتواند موجب بروز اثرات فارماکولوژیک -درمانی شود.

"هریک از دو گروه عوامل فوق الذکر خود مجدداً" از پارامترهای متعددی تشکیل و یا به آن وابستگی خواهد داشت. مثلًا "خواص فیزیکو-شیمیائی به وزن مولکولی، لیپوفیلیستی، درجه یونیزا - سیون آن در محیط جذب وغیره بستگی خواهد داشت، علاوه بر این، تغییرات در فرمولاسیون نیز در مسئله جذب بسیار پراهمیت است. به عنوان مثال داروی مصرف شده ممکن است به دلیل نقصی در فرمولاسیون، زودتر و یا دیرتر از حد معمول حل و در نتیجه جذب شود، که در هر دو صورت باعث پیدایش تغییراتی در روند طبیعی غلظت دارو در بدن و در نتیجه اثر درمانی خواهد بود. اما در

ورود دارو به جریان سیستمیک می‌تواند به یکی از دو صورت مستقیم یا غیرمستقیم صورت پذیرد در صورتی که دارو به صورت تزریق وریدی مورد استفاده قرار گیرد در اینجاد دیگر مسئله جذب منتفی است زیرا دارو مستقیماً و بدون نیاز به عبور از هرگونه سدی مستقیماً وارد جریان خون می‌شود. اما در روش غیر مستقیم که شامل استفاده از دارو به صورت خوارکی، زبر زبانی، تزریق داخل عضلانی، تزریق زیر جلدی و یا رکتال می‌باشد، دارو باید از یک سری غشاء‌های سلولی عبور کرده تا بتواند وارد جریان خون شده و از این طریق به محلهای مورد نظر در بدن برسد. هرگونه

مورد گروه دوم ، یعنی شرایط موجود در بیمار باید گفته شود که این شرایط در بیماران مختلف می‌توانند بشدت متفاوت باشند . در اینجا به لحاظ اهمیت ویژه جذب دارو از دستگاه گوارش، عواملی که بر جذب داروها از این محل تأثیر می‌گذارند را می‌توان به اختصار و به صورتی فهرست‌وار به شرح ذیل مطرح نمود :

۱- جریان خونی که به موضع جذب میرسد اهمیت ویژه‌ای در جذب دارو دارد و هرچه این جریان بیشتر باشد دارو با سرعت بیشتری جذب خواهد شد . حال در بعضی اختلالات قلبی - عروقی و یا تحت تأثیر بعضی از داروها ممکن است میزان خون دریافتی توسط دستگاه گوارش کمتر از حد طبیعی باشد ، ولذا جذب دارو در اینگونه افراد با تأخیر و یا به صورتی ناقص صورت خواهد گرفت .

• دارو به منظور جذب باید حداقل از یک نوع غشاء سلولی عبور نماید و سهولت در انجام این امر تعیین کننده سرعت و میزان ورود دارو به جریان خون می‌باشد .

۲- اختلالات گوارشی مثل اولسرهای پیتیک، عفونت‌های مجرای گوارش، سرطان معده و یا اختلالات دیگر مثل پانکراتیت، میگرن، استرس و می‌توانند در جذب دارو تأثیرگذارند .
۳- مصرف داروهایی که موجب تغییراتی در زمان تخلیه معده و موتیلیتی روده (مثل متوكلورامید) و یا داروهایی که باعث تغییر pH این مgra می‌شوند (مثل آنتی‌اسیدها و H₂بلوکرهای) موجب تغییرات عده‌ای در روند

جذب دیگر داروهای مصرفی از این ماجرا خواهد شد .

۴- وجود مواد غذایی بهمراه بعضی از داروها موجب افزایش جذب (مثل فنی‌توئین) و یا بالعکس باعث کاهش جذب دارو (مثل پنی-سیلین) می‌گردد .

بعد از جذب ، مرحله توزیع دارو در بدن و رسیدن آن به محلهای مورد نظر می‌باشد . در این مرحله نیز مسئله اول ، توانایی عبور دارواز سد غشا‌های سلولی و نفوذ در اگانهای هدف می‌باشد . مثلاً "اگر داروی مصرف شده بر روی ناحیه خاصی از مغز اثر می‌نماید ، این دارو باید بتواند از سد خونی مغزی عبور نماید . مسئله دوم در اینجا ترکیب دارو با پروتئینهای پلاسمایی می‌باشد که تمایل به انجام این امر در داروهای مختلف بسیار متفاوت می‌باشد و در شرایط مختلف می‌تواند تغییر یابد . اهمیت این موضوع در آن است که درصد متصل شده دارو به پروتئین‌ها قادر اثرات غارماکولوژیک بوده و از طرفی متابولیزه یا دفع نیز خواهد شد . البته همانطوری که ذکر شد تمایل داروهای مختلف در ایجاد این اتصال متفاوت و بین ۵-۹۹ درصد می‌باشد . یعنی حداقل یک درصد از دارو در هر زمان به صورت آزاد و فعال وجود خواهد داشت و اثرات فارماکولوژیک ایجاد شده نیز توسط همین درصد آزاد صورت خواهد پذیرفت . بدلیل تغییر میزان پروتئینهای پلاسمایی در مواردی چون بارداری ، بیماری‌های کلیوی و کهنسالی ، بدیهی است که توازن و توزیع ، و در نتیجه شدت و مدت اثر دارو خصوصاً "داروهایی که با درصد بالایی به این پروتئینها متصل می‌شوند تغییر خواهد یافت . بعلاوه مصرف همزمان دو یا چند دارو که درجه اتصال پروتئینی بالایی

است که می‌تواند بسیار مسئله‌آفرین باشد . از طرفی سرعت متابولیزم داروها حتی در بین افراد سالم و طبیعی می‌تواند بسیار متغیر بوده و پارامترهایی چون سن، جنس، وزن، نژاد و حتی تعذیه در تعیین سرعت متابولیسم مؤثر می‌باشند . از طرف دیگر مصرف هم‌مان بعضی از داروها در بیماران ممکن است باعث وقفه متابولیزم و در نتیجه تشدید اثرات یکی (یا بیشتر) از داوهای مصرف شده گردد . به

• سرعت متابولیزم داروها حتی در بین افراد سالم و طبیعی می‌تواند بسیار متغیر بوده و پارامترهایی چون سن، جنس، وزن، نژاد و حتی تعذیه در تعیین سرعت متابولیسم مؤثر می‌باشند.

عنوان مثال داروی پر مصرف سایمتیدین موجب کاهش سرعت متابولیزم بسیاری از داروها از جمله داروی ضد انعقادی و ارفارین می‌گردد که این امر منجر به تشدید اثرات و ارفارین و در نتیجه بروز خونریزی خواهد شد . نکته پر اهمیت دیگر در زمینه متابولیزم ، القاء آنزیمهای کبدی و در نتیجه القاء متابولیسم می‌باشد . بدین صورت که مصرف مداوم بعضی از داروهای مثل فتوباربیتال، سبب افزایش قدرت متابولیکی کبد گردیده ولذا اینگونه بیماران (مثل بیماران صرعی) ، بعضی از داروهای مصرفی دیگر را سریعتر از حد طبیعی متابولیزه و نتیجتاً "زودتر بی اثر می‌نمایند . به عنوان مثال اثر ضد انعقادی و ارفارین در نتیجه القاء متابولیزم ، زودتر از بدن محو ، و این امر ممکن است موجب بروز ترومبوzoz و پیامدهای

دارند ممکن است باعث بروز تداخلات دارویی مهمی در سطح بدن گردد . بعد از جذب ، توزیع و ایجاد اثر درمانی ، دارو باید به نحوی از بدن خارج گردد . داروی مصرف شده ، جهت دفع از بدن باید به صورت محلول در آب درآید ، تا بتواند "عمدتاً" از طریق ادرار از بدن دفع شود . از نظر دفع ، داروهار امی توان به سه گروه عمده تقسیم بندی نمود . گروه اول که به میزان کافی محلول در آب بوده ، براحتی و بدون نیاز به هیچ تغییری از طریق کلیوی دفع می‌شوند (مثل آنتی بیو-تیکهای آمینوگلیکوزیدی) . گروه دوم آنهایی که بشدت محلول در چربی بوده و جهت دفع از بدن باید متابولیزه و تبدیل به مولکولهای محلول در آب شوند (اکتریت داروها) . گروه سوم آنهاییکه محلول در چربی بوده ولی در بدن نیز بخوبی متابولیزه نمی‌شوند و "عمدتاً" به صورت تدریجی از طریق کلیوی دفع می‌گردد مثل دیگوکسین . با این توضیح مختصر ، واضح است که دفع داروهای گروه اول و سوم (که اغلب نیز دارای اندیکس درمانی باریکی می‌باشند) از بدن ، مستلزم عملکرد طبیعی کلیه‌ها در بیمار مورد نظر می‌باشد و اگر به هر دلیلی اختلالی در این ارگان وجود داشته باشد دفع از بدن کاهش و غلظت دارو در بدن افزایش می‌یابد که این امر نیز موجب بروز عوارض سمی دارو و در شرایط شدیدتر ، حتی مرگ بیمار خواهد شد . اما در مورد داروهایی که باید در بدن متابولیزه شوند ، از جاییکه این امر "عمدتاً" در کبد صورت می‌گیرد لذا کوچکترین اختلالی در عملکرد کبدی ممکن است موجب بروز تغییراتی در متابولیزم و نتیجتاً "در شدت و مدت اثر دارو نماید . بعد از مرحله جذب ، متابولیزم دارو در بدن از مراحلی

آن گردد . با این توضیح مختصر بی می برمی که عوامل متعددی می توانند در تأثیرگذاری دارو، و در نتیجه درمان ، نقش تعیین کننده ای داشته باشد . اینکه داروی مصرف شده توسط

• سایمتیدین موجب کاهش سرعت
متabolizم بسیاری از داروها از جمله
وارفارین میگردد که این امر منجر به
تشدید اثرات وارفارین و در نتیجه
بروز خونریزی خواهد شد.

دوزار مورد نیاز وی را تعیین و تغییر می دهند . چه در غیر اینصورت ممکن است بیمار به علت کم کاری کلیوی نتواند به طور طبیعی دارو را دفع نماید و در نتیجه دارو با مقادیر زیاد در کلیه ها جمع و منجر به نفرو توکسیستی گردد . امروزه غلظت پلاسمایی بسیاری از داروهایی که دارای ان迪کس درمانی باریکی می باشند را به طور معمول در آزمایشگاه های کلینیکال فارماکولوژی اندازه گیری نموده و بر این اساس دوز از مورد نیاز بیماران را تعیین می نمایند . این امر در آزمایشگاه های بیمارستانی یا دانشگاهی و عمده تر " توسط داروسازان آموخته دیده صورت می گیرد .

کتابنامه :

- 1 - BENT, L. Z., SHEINER, L. B.: THE DYNAMICS OF DRUG ABSORPTION, DISTRIBUTION, AND ELIMINATION.
IN: GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, GILMAN, A.G. et al 1985, MACMILLAN.
- 2 - LADU, B. N., MANDEL, H. G., AND WAY, E. L.: FUNDAMENTALS OF DRUG METABOLISM AND DRUG DISPOSITION, BALTIMORE, 1981, WILLIAMS AND WILKINS.
- 3 - METZLER, C. M.: J. CLIN. PHARMACOL. 29: 289, 1989.
- 4 - SPEIGHT, T. M.: AVERY'S DRUG TREATMENT, 1987, WILLIAMS AND WILKINS.

بیمار ، منجر به درمان خواهد شد یا خیر ، بستگی مستقیم به این عوامل دارد . بایستی در نظر داشته باشیم که باید هر بیمار را به صورت یک مورد خاص با تمامی خصوصیات مربوط به خود در نظر گرفت . از طرف دیگر با در نظر گرفتن فارماکوکنیتیک داروی مورد نیاز ، بین این دو مطلب رابطه معقولی برقرار نمود و بر آن اساس دوز از مورد نیاز را تعیین کرد .

متخصصین امر بایی بردن به این اهمیت ویژه در درمان ، روش های اندازه گیری غلظت پلاسمایی دارو (THERAPEUTIC DRUG MONITORING) جهت داروهای مختلف را ابداع نموده و از طریق ربط غلظت پلاسمایی با اثر درمانی یا اثر سمی ، واستفاده از معادلات فارماکوکنیتیک دوز از مورد نیاز بیماران را تعیین ، و در موقع لزوم بر اساس نیاز بیمار تغییر می دهند . به عنوان مثال بیمار عفونی که نیاز به دریافت یکی از آنتی بیوتیک های آمینو گلیکوزیدی داشته باشد را دقیقاً از طریق اندازه گیری فونکسیون کلیوی ، و یا به طور دقیق تراز طریق اندازه گیری کلیرانس دارو ، مونیتور نموده و بر این اساس