دکتر محمدحسین پورغلامی*

فارماکوکینتیک واهمیت آن در درمان

قسمت سوم : توزیع داروها در بدن

در قسمت دوم ، جذب دارو ، عوامل موثر بر آن و اهمیت آن در درمان مورد بررسی قرار گرفت . پس از جذب دارو و ورود آن به گردش عمومی خون ، دارو باید در بدن توزیع گردد تا از اینطریق به محلهای مورد نظر در بدن جهت ایجاد اثر درمانی و سپس متابولیزم و دفع برسد . بنابراین پس از جذب ، توزیع دارو در بدن از مراحلی است که در تعیین شروع اثر ، شدت اثر و مدت اثر نقش دارد . مهمترین عوامل موثر در توزیع داروها ، اتصال پروتئینی ، سرعت و میزان گردش خون ، نفوذ ـ پذیری و قابلیت انحلال و تجمع آن در بافتهای مختلف است . میزان و سرعت گردش خون مبین سرعت وصول دارو توسط ارگانهای مختلف وارگان هدف می باشد . ارگانهایی که از گردش خون بالائی برخوردارند مثل کبد ، کلیه ، مغز و غیـره ، دارو را سریعا " دریافت نموده و غلظت دارو بین خون و این ارگانها بسرعت به حالت تعادل میرسد . از طرفی بعضی از بافتها که دارای جریان خون ضعیفی هستند مثل بافت چربی ، دارو را به کندی دریافت کرده، به عبارتی غلظت دارو در آنها تدریجا" افزایش می یابد. نفوذپذیری و یا توانائی ورود دارو در بافتهای مختلف تابع پارامترهایی است که در قسمت جذب شرح داده شد. همانگونه که گفتیم این مساله بستگی به لیپوفیلیسیته ، درجهٔ یونیزاسیون و وزن مولکولی دارو دارد . در این زمینه داروهایی که از طریق مرکزی اثر می نمایند باید توانایی عبور از سد خونی ـ مغزی را داشته باشند . داروئی که از طریق محیطی اعمال اثر می نماید نیازی به عبور از سد خونی مغزی نداشته و حتی ترجیحا " بهتر است کـه فاقد این توانائی باشد ، زیرا در غیر اینصورت ممکن است از طریق مرکزی موجب بروز یک سری عوارض جانبی اضافی نیز بشود . در این زمینه از داروهـایی همچون آنتی ـ هیستامینیک‌های کلاسیک و یـا بتابلوکرها

*گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

می‌توان نام برد . یکی از مهمترین عوارض جانبی مرکزی آنتی‌هیستامینیک‌های کلاسیک مثل دیفن‌هیدرامین ، ایجاد خواب‌آلودگی می‌باشد. لذا داروهای آنتی‌هیستامینیک جدید (ترفنادین) که توانائی عبور از سد خونی مغزی را ندارند فاقد این عارضه می‌باشند . باز در همین زمینه می‌توان پروپرانولول و آتنولول را مقایسه نمود که اولی از سد خونی مغزی عبور نموده و موجب بروز عوارض جانبی مرکزی چون کابوس می‌شود ، درحالیکه این عوارض در مورد آتنولول که لیپوفیلیسیته آن

● مهمترین عوامل مؤثر در توزیع داروها، اتصال پروتئینی، سرعت و میزان گردش خون، نفوذپذیری و قابلیت انحلال و تجمع آن در بافتهای مختلف است.

بمراتب کمتر است گزارش نشده است . از عوامل بسیار مهم دیگر در توزیع ، مسئله اتصال دارو به پروتئینهای پلاسمایی است . داروها تمایل به ایجاد پیوند با پروتئینهای مختلف پلاسمائی دارند که شدت این امر در مورد داروهای مختلف بسیار متفاوت می‌باشد . به عنوان مثال آنتی‌بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی مثل جنتامایسین تمایل بسیار ناچیزی (کمتر از ۱۰٪) جهت ایجاد اتصال دارند، ویا داروهایی مثل لیتیوم و اتوسوکسیمید اصلا "تمایلی جهت این امر ندارند . در قطب دیگر داروهای متعددی وجود دارند که به شدت (بیشتر از ۹۰٪) با این پروتئینها ترکیب وایجاد کمپلکس می‌نمایند (مثل وارفارین، دیازپام، نیفدیپین، فوروسمید و . . . . .) اهمیت این مسئله در اینجاست که درصد داروی اتصالی به پروتئین دیگر توانائی عبور از سد غشاءهای بیولوژیکی را نخواهد داشت ، لذا نمی‌تواند به محلهای مورد نظر (محل اثر) در بدن رسیده و ایجاد اثر فارماکولوژیک نماید . از طرف دیگر نمی‌تواند متابولیزه و دفع شود . فقط درصد غیر متصلهٔ داروست که دارای اثرات ذکر شده می‌باشد .

درصد اتصال داروهای مختلف بین ۹۹-۰ درصد گزارش شده‌اند . به عبارتی در مورد تمامی داروها ، درصدی از داروی جذب شده و موجود در پلاسما ، به صورت آزاد و فعال وجود خواهد داشت و از طرفی بین دو جزء آزاد (D) و متصله (DS) نیز رابطه‌ای تعادلی به‌صورت زیر برقرار می‌باشد :

$$D + S \rightleftharpoons DS$$

(ترکیب دارو-پروتئین) (پروتئین) (داروی آزاد)

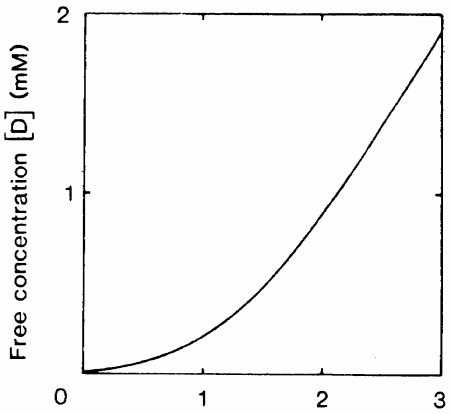
اتصال دارو به پروتئین را می‌توان با اتصال دارو به گیرنده مقایسه نمود . بدین‌صورت که پیوندی ساده بین مولکولهای دارویی و محلهای اتصالی (S) موجود در این پروتئینها ایجاد خواهد شد .

آلبومین مهمترین پروتئین پلاسمائی است که در ایجاد اتصال با داروها وجود دارد. بسیاری از داروهای اسیدی و بعضی داروهای بازی به آلبومین متصل می‌شوند. اسیدگلیکوپروتئین و بتاگلوبولین ، دیگر پروتئینهای پلاسمایی هستند که با مقادیری بسیار کمتر از آلبومین در پلاسما وجود داشته و عمدتا " در اتصال داروهای بازی نقش دارند . میزان داروئی که به این پروتئینها متصل می‌شوند به سه عامل زیر بستگی دارد :

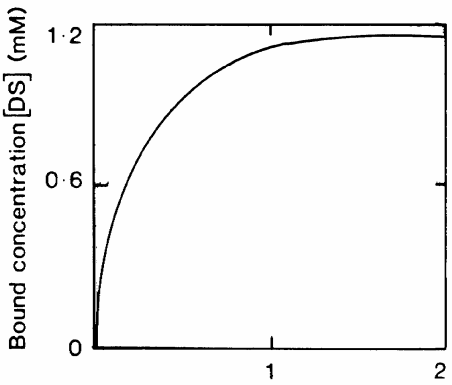
۱- غلظت داروی آزاد .

۲ــ تمایل آن برای ایجاد اتصال .
۳ــ غلظت پروتئینی که در اتصال شرکت خواهد کرد .

به‌طور کلی رابطهٔ بین غلظت آزاد دارو و غلظت اتصال یافته دارو را می‌توان به‌صورت منحنی های (۱) و (۲) نمایش داد :



منحنی (۱)



منحنی (۲)

منحنی‌های ۱و۲ نمایانگر این امر است که با افزایش غلظت دارو ، غلظت داروی متصله (تقریبا" به‌صورت خطی) تا زمانی که مراکز اتصالی موجود برروی آلبومین اشغال و اشباع گردد ، بسرعت افزایش می‌یابد . از این به بعد افزایش غلظت دارو موجب افزایش غلظت آزاد دارو شده و غلظت داروی متصله دیگر افزایش نخواهد یافت . بعبارت دیگر نسبت غلظت داروی آزاد بـــه غلظت متصله رو به افزایش نهاده که در نتیجهٔ این امر ، اثرات فارماکولوژیک دارو تشدید خواهد شد . در این راستا احتمال تشدید عوارض جانبی و بروز اثرات سمی دارو نیـــز بسیار محتمل می‌باشد .

● در مورد تمامی داروها، درصدی از داروی جذب شده و موجود در پلاسما، به‌صورت آزاد و فعال وجود خواهد داشت.

غلظت آلبومین در پلاسما به‌طور طبیعی حدود ۰/۶ mM است . از آنجائیکه هر مولکول آلبومین دارای دو محل اتصال می‌باشد لذا ظرفیت اتصالی آلبومین پلاسما به‌طور طبیعی درحدود ۱/۲mM بوده که این ظرفیت بالا جوابگوی نیاز اتصالی اکثر داروها به‌تنهائی درمحدودهٔ غلظت درمانی می‌باشد . حتی در مورد بعضی از داروهایی که با درصد بالایی اتصال می‌یابند (دیازپام) ، اگر غلظت کل پلاسمایی دارو از حد درمانی نیز تجاوز نماید ، تغییری در نسبت درصد آزاد و درصد متصله دارو پیش نخواهد آمد . اینگونه داروها با غلظتهای درمانی در قسمت پائین منحنی عمل می‌نمایند ، لذا محلهای اتصال خالی ، جهت اتصال بیشتر مولکولهای داروئی هنوز موجود می‌باشند .

اما اهمیت این پدیده مخصوصا "از نظر بالینی درمورد داروهایی است که دارای اتصال پروتئینی بالایی بوده و در ضمن با غلظتهای درمانی، درصد قابل توجهی از محلهای اتصال

Some drugs that bind to plasma albumin

Drug	% bound at therapeutic concentration	% binding sites occupied
Diazepam, Chlordiazepoxide, Warfarin	95–99	< 1
Phenylbutazone	98	20
Amitriptyline, Nortriptyline, Chlorpromazine, Imipramine, Desmethylimipramine, Indomethacin	90–95	< 1
Sulphisoxazole, Tolbutamide, Valproic acid	90–95	50–60
Phenytoin	90	3
Alprenolol, Digitoxin, Hydrallazine	85–90	< 1
Quinidine	70	< 1
Lignocaine	50	< 1
Aspirin	50	50

Drugs with high % bound will be susceptible to displacement. Drugs that occupy 50% or more of sites may cause effects by displacement.

را اشغال و در قسمت بالای منحنی قرار دارند. افزایش غلظت کل پلاسمایی دارو منجر به اشباع محلهای اتصال، و در نتیجه افزایش غلظت و درصد داروی آزاد در پلاسما میگردد در این گروه می‌توان از داروهایی چون تولبوتامید، فنیل‌بوتازون، و سولفانامیدها نام برد. مسئله مهم دیگر تداخل دارویی است که در این زمینه ممکن است رخ دهد. مصرف همزمان دو یا چند دارو که دارای درجهٔ اتصال پروتئینی بالائی هستند، احتمالا "باعث ایجاد رقابت بین داروها برای اشغال محلهای اتصالی برروی پروتئینها میگردند و درنتیجه یکی از دو دارو ممکن است به میزان کمتری اتصال پیدا نماید که این امر منجر به افزایش غلظت آزاد دارو خواهد شد. البته باید متذکر شد که این مسئله در عمل موقعی اتفاق می‌افتد که یکی از دو داروی مصرفی حتی در محدودهٔ غلظت درمانی، موجب اشباع نسبی محلهای اتصال میگردد. به عنوان مثال مصرف همزمان فنیل‌بوتازون و وارفارین موجب افزایش جزئی غلظت آزاد وارفارین خواهد شد. از آنجا که این دارو در محدودهٔ غلظت درمانی، حدود ۹۹ درصد اتصال و فقط ۱ درصد به‌صورت آزاد وجود خواهد داشت، لذا افزایش بخش آزاد دارو (وارفارین) منجر به تشدید اثرات فارماکولوژیک آن (افزایش PT) خواهد شد که این امر احتمالا" باعث بروز خونریزی در طی ساعتهای اول بعد از مصرف دارو در بیمار می‌شود. از طرف دیگر چون درصد داروی آزاد افزایش یافته طبیعتا" داروی بیشتری در واحد زمان در دسترس آنزیمهای متابولیزه‌کننده یا بطورکلی مکانیزمهای دفعی بدن قرار خواهد گرفت که

• مصرف توأم آسپیرین و داروهائی مثل دیازپام و تولبوتامید ممکن است مسأله‌زا باشد.

برآیند کلی ممکن است تشدید اثر دارو همرا با کاهش مدت دوام آن در بدن باشد. نکته قابل ذکر اینکه مصرف همزمان وارفارین فنیل‌بوتازون در سطح دینامیک نیز تداخل اثر (سینرژیستیک) دارند. علاوه بر داروها فوق‌الذکر، آسپرین داروی دیگری است که در سطح اتصال پروتئین ممکن است موجب بروز تداخل گردد. این درحالیست که آسپرین

فقط ۵۰ درصد اتصال پروتئینی دارد . این دارو با دوزهای درمانی ، میزان قابل توجهی از محلهای اتصالی موجود برآلبومین را اشغال نموده ، لذا مصرف آن بهمراه داروهایی چون دیازپام، تولبوتامید و... ممکن است مسئله‌زا باشد . این امر مخصوصا " در مورد داروهایی که افزایش غلظت آزاد آنها باعث بروز عوارض جانبی خطرناکی نزد بیمار می‌شود ، اهمیت خاصی دارد .

یکی دیگر از ابعاد اتصال پروتئینی ، ایجاد

• تتراسیکلین که تمایل زیادی به کلسیم دارد، بتدریج در استخوانها و دندانها تمرکز می‌یابد.

رقابت بین داروی مصرف شده ویکی‌ازمواد آندوژن طبیعی مثل هورمون‌هایابعضی اسیدهای چرب موجود در بدن می‌باشد . از آنجائیکه هورمونهای بدن به‌طور طبیعی درجریان خون به پروتئینهای پلاسمایی متصل می‌باشند، لذا مصرف یکی از داروهایی که در محدودهٔ غلظت درمانی ، درصد قابل توجهی از محلهای اتصالی را اشغال می‌نماید ممکن است منجر به جابجائی وآزاد شدن درصد قابل توجهی از هورمون یا مادهٔ آندوژن دیگر شده وموجب تشدید اثرات فیزیولوژیک آن گردد . درمورد هورمونها ، بلافاصله مکانیزمهای تنظیم کننده از طریق فیدبک منفی وارد عمل شده و باعث برقراری تعادل خواهند شد . یکی از موارد مهم بروز اینگونه‌تداخلات درنوزادان می‌باشد . در اینجا مصرف داروهایی چون سولفانامیدها ممکن است منجربه‌افزایش‌غلظت‌آزاد بیلیرو- بین در پلاسما و CNS گردد . در اینصورت احتمال بروز ضایعات‌مغزی(Kernic terus) وجود دارد . همچنین در بعضی از بیماریها و یا تغییرات فیزیولوژیک در بدن ، اتصال پروتئینی داروهاممکن است‌دستخوش‌تغییراتی شده‌که مهمترین‌این‌مواردکه‌مربوط‌به‌اختلالات کلیوی و کبدی می‌شود را می‌توان به شرح ذیل خلاصه نمود :

۱- اختلالات کلیوی : در اینجا میزان اتصال تقریبا " تمامی داروهای اسیدی کاهش خواهد یافت . این امر عمدتا " به دلیل کاهش میزان پلاسمایی آلبومین (هیپوآلبومینمی) ، و یا بدلیل تجمع مواد آندوژن وایجاد رقابت بین دارو و این مواد می‌باشد . از طرف دیگر در اتصال داروهای بازی بجز دیازپام وتریامترن، تغییر عمده‌ای ایجاد نمی‌شود. زیرااین داروها به‌اسیدگلیکوپروتئین متصل‌می‌شوندکه‌میزانش در اینجا تغییری پیدا نمی‌کند .

۲- اختلالات کبدی : در اختلالات مزمن ، خصوصا " سیروز کبدی ، افزایش چشمگیری در میزان آزاد بعضی از داروهای اسیدی مثل فنی‌توئین ، فنیل‌بوتازون ، تولبوتامید ، و همینطور بعضی از داروهای بازی مثل دیازپام و کینیدین مشاهده شده است . کاهش میزان آلبومین دراختلالات‌مزمن‌کبدی‌توجیه‌کنندهٔ بعضی ازموارد فوق‌می‌باشد، اما احتمالا" دلایل ناشناخته دیگری نیز باید وجود داشته باشد . از طرف دیگر در اختلالاتی چون آرتریت- روماتوئید، آنفارکتوس میوکارد، کولیت اولسراتیو، سرطان واسترس ممکن است غلظت اسیدگلیکو- پروتئین و در نتیجه اتصال داروهای بازی افزایش یابد. به عنوان مثال‌می‌توان ازافزایش اتصال پروپرانولول دربیماران مبتلا به‌آرتریت روماتوئید نام برد .

از موارد مهم دیگر که در اینجا شایان ذکر است ، تغییرات اتصال پروتئینی در دوران بارداری است . در خانمهای باردار ، غلظت پلاسمایی آلبومین بتدریج درطی بارداری کاهش یافته و تا چند روز بعد از زایمان در حداقل باقی می‌ماند. سپس بتدریج طی چند هفته(حدودا " ۶ هفته) به حالت طبیعی باز میگردد . تغییر غلظت پلاسمایی آلبومین و سایر تغییرات فیزیولوژیک که بر فارماکوکینتیک داروها در دوران بارداری اثر می‌گذارند ، خود بحث مفصلی است که جداگانه به آن پرداخته خواهد شد .

آلبومین	α ـ اسید گلیکوپروتئین
کاهش:	
سن (نوزادان ، کهنسالان)	سندروم نفروتیک
پنومونی	داروهای ضد بارداری خوراکی
سوختگی	جنین
سیروز کبدی	
اختلالات گوارشی	
جدام	
تومورهای بدخیم	
سوءتغذیه	
سندروم نفروتیک	
پانکراتیت	
بارداری	
نارسائی کلیوی	
جراحی	
افزایش:	
هیپوتیروئیدیسم	سن (کهنسالان)
سایکوز	آرتروز روماتوئید
اسیکروومرنی	نارسائی کلیوی
تومورهای خوش‌خیم	انفارکتوس‌میوکارد
ورزش	استرس
	جراحی

جدول شماره ۲: شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک که منجر به تغییر غلظت پروتئینهای پلاسمایی می‌شوند .

به‌طورکلی تغییرات فیزیولوژیک یا اختلالات پاتولوژیکی که موجب تغییر غلظت پروتئینهای پلاسمایی میگردند در جدول شماره ۲ آمده است .

عامل دیگری که می‌تواند روی توزیع داروها و غلظت پلاسمائی آنها در بدن تاثیر گذارد ، تمایل به تجمع دارو در یک بافت یا ارگان بخصوص می‌باشد . در این میان بافت چربی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است . این بافت که حدودا " ۲۰–۱۵ درصد وزن بدن را تشکیل میدهد از نظر شیمیائی دارای ساختاری غیر قطبی است ، و می‌تواند محل مناسبی جهت نفوذ و ذخیره شدن داروهای محلول در چربی باشد . مثلا " اگر دارویی دارای ضریب جدائی (Partition Coefficient) در حدود ۱۰ باشد ، در زمان تعادل حدودا " ۷۵ درصد از این دارو در چربی حل و ذخیره خواهد شد . این درصد از دارو فاقد اثرات فارماکولوژیک بوده و صرفا" به‌صورت یک ذخیره داروئی در بدن عمل خواهد نمود . این امر موجب کاهش شدید غلظت پلاسمائی دارو می‌شود. از طرف دیگر این داروی ذخیره شده بتدریج آزاد و وارد جریان خون خواهد شد ، که این خاصیت ممکن است موجب طولانی شدن مدت اثر دارو در بدن گردد . البته این مسئله در عمل فقط در مورد تعداد معدودی از داروها اهمیت دارد، زیرا اکثر داروها دارای ضریب جدائی پائینی بوده ، و از طرفی بسیاری از داروها در PH فیزیولوژیک عمدتا " به‌صورت یونیزه وجود خواهند داشت. این امر نیز موجب کاهش لیپوفیلیسیته و نفوذپذیری آنان شده یا در مواردی دیگر، وجود گروههای هیدروفیل در مولکول دارویی، باعث کاهش میزان حلالیت آن در چربی می‌شود . به عنوان مثال مرفین

دارای ضریب جدایی ۴/۰ بوده و در بافت چربی به نحو قابل توجهی تجمع پیدا نمی‌کند ، از طرف دیگر با این ضریب جدائی ، هنوز توانائی نفوذ در سیستم اعصاب مرکزی و اعمال اثرات ضد دردی و غیره را داراست. تیوپنتال از داروهایی است که به شدت در چربی ذخیره می‌شود و مصرف آن جهت ایجاد بیهوشی ، از نظر فارماکوکینتیک بسیار اهمیت دارد .

یکی از عواملی که موجب کاهش تجمع دارو در بافت چربی می‌شود ، پائین بودن جریان خونی است که به این بافت میرسد (حدود ۲ درصد برون ده قلبی) . به همین دلیل معمولا" داروها به کندی به این بافت رسیده و در آن تجمع پیدا می‌کنند . از نظر بالینی این مسئله عمدتا" در مورد داروهای بیهوشی که دارای لیپوفیلیسیته بسیار بالائی می‌باشند اهمیت پیدا میکند .

بافت چربی تنها بافتی از بدن نیست که داروها میل به تجمع در آن را دارند . بعضی از داروها مثل مپاکرین (ضد مالاریا) بشدت در کبد و پانکراس تجمع یافته و تتراسیکلین که تمایل زیادی به کلسیم دارد بتدریج در استخوانها و دندان تمرکز می‌یابد . در خاتمه بحث می‌توانیم نتیجه‌گیری کنیم که توزیع دارو در بدن تاثیر مهمی روی غلظت پلاسمایی و در نتیجه شدت و مدت اثر آن خواهد داشت . این مساله تحت تاثیر عوامل متعددی قرار می‌گیرد که در این میان میزان اتصال پروتئینی دارو و تمایل آن برای تجمع در بافتهای مختلف بدن ، خصوصا" بافت چربی از اهمیت خاصی برخوردار است. محدود بودن غلظت پروتئینهای پلاسمایی و تغییر آن در بعضی از بیماریها از یک سو ، و مصرف همزمان دو یا چند دارو که به شدت به این پروتئینها متصل می‌شوند از سوی دیگر ، از مسائلی است که می‌تواند موجب بروز تداخلات دارویی مهمی در سطح بدن شود . لذا داشتن اطلاعات کافی در این زمینه ، و پیش بینی پیامدهای ناشی از آن امری ضروری است که هیچکس بهتر از دانش آموختگان این رشته (داروسازی) از عهده آن برنخواهند آمد . این مهم در ایران نیز مثل هرجای دیگر دنیا ، از مسئولیتهای خطیر داروسازان محسوب می‌شود . چنین افرادی می‌توانند با استعانت از دانش تخصصی خود در این زمینه به یاری پزشک آمده ، مشترکا" بیمار را از عوارض ناگوار مرتبط با تداخل‌های داروئی حفظ نمایند .

مآخذ :

1-Benet, L.Z., Massoud, N., Gambertoglio, J.G.: Pharmacokinetic basis for drug treatment. Raven Press, 173-193, 1984.

2-Jusico, W.J., Gretch, M.: Plasma and tissue protein binding of drugs in pharmacokinetics. Drug Metab. Rev. 5: 43-140, 1976.

3-Katzung, B.G.: Introduction. in: Katzung, B.G. Basic and Clinical pharmacology. 3 rd. ed. Appleton & Lange, 1-8, 1987.

4-Levy, G., Yacobia, A.: Effect of Plasma protein binding on elimination of warfarin. J. Pharm Sci, 63: 805-806, 1974.

5-Rang, H.P., Dale, M.M.: Pharmacology. Churchill-Livingstone, 57-89, 1987.