



فارماکوکینتیک و اهمیت آن در درمان

قسمت سوم : توزیع داروها در بدن

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 ویا توانائی ورود دارو در بافتهای مختلف تابع پارامترهایی است که در قسمت جذب شرح داده شد. همانگونه که گفتیم این مساله بستگی به لیپوفیلیسیته، درجه یونیزاسیون و وزن مولکولی دارو دارد. در این زمینه داروهایی که از طریق مرکزی اثر می نمایند باید توانایی عبور از سد خونی - مغزی را داشته باشند. داروهائی که از طریق محیطی اعمال اثر می نمایند نیازی به عبور از سد خونی مغزی نداشته و حتی ترجیحا "بهبتر" است که فاقد این توانائی باشد، زیرا در غیراینصورت ممکن است از طریق مرکزی موجب بروز یک سری عوارض جانبی اضافی نیز بشود. در این زمینه از داروهایی همچون آنتی-هیستامینیکهای کلاسیک و یا بتابلوکرها

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 محل های مورد نظر در بدن جهت ایجاد اثر درمانی و سپس متابولیسم و دفع برسد. بنابراین پس از جذب، توزیع دارو در بدن از مراحل 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، نفوذپذیری و قابلیت انحلال و تجمع آن در بافت های مختلف است. میزان و سرعت گردش خون مبین سرعت وصول دارو توسط ارگانهای مختلف و ارگان هدف می باشد. ارگانهایی که از گردش خون بالائی برخوردارند مثل کبد، کلیه، مغز و غیره، دارو را سریعاً دریافت نموده و

*گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

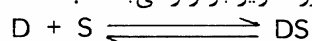
می توان نام برد. یکی از مهمترین عوارض جانبی مرکزی آنتی هیستامینیک های کلاسیک مثل دیفن هیدرامین، ایجاد خواب آلودگی می باشد. لذا داروهای آنتی هیستامینیک جدید (ترفنادین) که توانایی عبور از سد خونی مغزی را ندارند فاقد این عارضه می باشند. باز در همین زمینه می توان پروپرانولول و آتنولول را مقایسه نمود که اولی از سد خونی مغزی عبور نموده و موجب بروز عوارض جانبی مرکزی چون کابوس می شود، درحالی که 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.

بمرا ت کم تر است گزارش نشده است. از عوامل بسیار مهم دیگر در توزیع، مسئله اتصال دارو به پروتئینهای پلاسما می است. داروها تمایل به ایجاد پیوند با پروتئینهای مختلف پلاسما می دارند که شدت این امر در مورد داروهای مختلف بسیار متفاوت می باشد. به عنوان مثال آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی مثل جنتامایسین تمایل بسیار ناچیزی (کمتر از ۱۰%) جهت ایجاد اتصال دارند، و یا داروهای مثل لیتیموم و اتوسوکسیمید اصلاً تمایلی جهت این امر ندارند. در قطب دیگر داروهای متعددی وجود دارند که به شدت (بیشتر از ۹۰%) با این پروتئینها ترکیب و ایجاد کمپلکس می نمایند (مثل وارفارین، دیازپام، نیفدیپین، فوروسمید و...). اهمیت این مسئله در

اینجاست که درصد داروی اتصالی به پروتئین دیگر توانایی عبور از سد غشاءهای بیولوژیکی را نخواهد داشت، لذا نمی تواند به محلهای مورد نظر (محل اثر) در بدن رسیده و ایجاد اثر فارماکولوژیک نماید. از طرف دیگر نمی تواند متابولیزه و دفع شود. فقط درصد غیر متصله داروست که دارای اثرات ذکر شده می باشد.

درصد اتصال داروهای مختلف بین ۹۹-۰ درصد گزارش شده اند. 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 رابطه ای تعادلی به صورت زیر برقرار می باشد:



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

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

آلبومین مهمترین پروتئین پلاسما می است که در ایجاد اتصال با داروها وجود دارد. بسیاری از داروهای اسیدی و بعضی داروهای بازی به آلبومین متصل می شوند. اسید گلیکوپروتئین و بتا گلوبولین، دیگر پروتئینهای پلاسما می هستند که با مقادیری بسیار کمتر از آلبومین در پلاسما وجود داشته و عمدتاً در اتصال داروهای بازی نقش دارند. میزان دارویی که به این پروتئینها متصل می شوند به سه عامل زیر بستگی دارد:

۱- غلظت داروی آزاد.

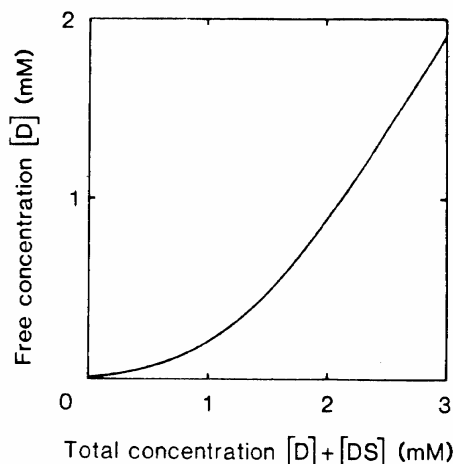
اتصال‌ی موجود بر روی آلبومین اشغال و اشباع گردد، سرعت افزایش می‌یابد. از این به بعد افزایش غلظت دارو موجب افزایش غلظت آزاد دارو شده و غلظت داروی متصله دیگر افزایش نخواهد یافت. بعبارت دیگر نسبت غلظت داروی آزاد به غلظت متصله رو به

• در مورد تمامی داروها، درصدی از داروی جذب شده و موجود در پلاسما، به صورت آزاد و فعال وجود خواهد داشت.

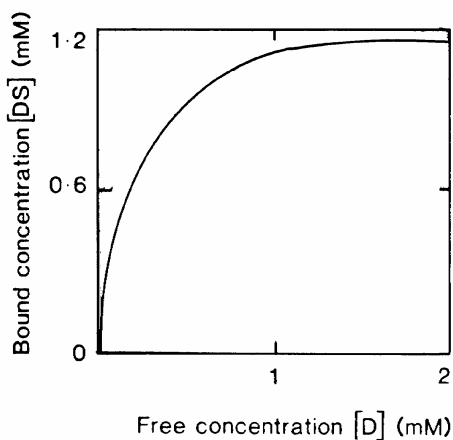
افزایش نهاده که در نتیجه این امر، اثرات فارماکولوژیک دارو تشدید خواهد شد. در این راستا احتمال تشدید عوارض جانبی و بروز اثرات سمی دارو نیز بسیار محتمل می‌باشد.

غلظت آلبومین در پلاسما به طور طبیعی حدود 0.6 mM است. از آنجائیکه هر مولکول آلبومین دارای دو محل اتصال می‌باشد لذا ظرفیت اتصال آلبومین پلاسما به طور طبیعی در حدود 1.2 mM بوده که این ظرفیت بالا جوابگوی نیاز اتصال اکثر داروها به تنهایی در محدوده 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 پایین منحنی عمل می‌نمایند، لذا محلهای اتصال خالی، جهت اتصال بیشتر مولکولهای دارویی هنوز موجود می‌باشند.

۲- تمایل آن برای ایجاد اتصال.
۳- غلظت پروتئینی که در اتصال شرکت خواهد کرد.
به طور کلی رابطه بین غلظت آزاد دارو و غلظت اتصال یافته دارو را می‌توان به صورت منحنی‌های (۱) و (۲) نمایش داد:



منحنی (۱)



منحنی (۲)

منحنی‌های ۱ و ۲ نمایانگر این امر است که با افزایش غلظت دارو، غلظت داروی متصله (تقریباً " به صورت خطی) تا زمانی که مراکز

اما اهمیت این پدیده مخصوصاً "از نظر بالینی در مورد داروهای است که دارای اتصال پروتئینی بالایی بوده و در ضمن با غلظتهای درمانی، درصد قابل توجهی از محلتهای اتصال

که این امر منجر به افزایش غلظت آزاد دارو خواهد شد. البته باید متذکر شد که این مسئله در عمل موقعی اتفاق می افتد که یکی از دو داروی مصرفی حتی در محدودهٔ غلظت درمانی، موجب اشباع نسبی محلتهای اتصال میگردد. به عنوان مثال مصرف همزمان فنیل- بوتازون 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 به صورت آزاد وجود خواهد داشت، لذا افزایش بخش آزاد دارو (وارفارین) منجر به تشدید اثرات فارماکولوژیک آن (افزایش PT) خواهد شد که این امر احتمالاً باعث بروز خونریزی در طی ساعتهای اول بعد از مصرف دارو در بیمار می شود. از طرف دیگر چون درصد داروی آزاد افزایش یافته؛ طبیعتاً داروی بیشتری در واحد زمان در دسترس آنزیمهای متابولیزه کننده یا بطور کلی مکانیزمهای دفعی بدن قرار خواهد گرفت ک

• Some drugs that bind to plasma albumin

Drug	% bound at therapeutic concentration	% binding sites occupied
Diazepam	95-99	< 1
Chlordiazepoxide		
Warfarin		
Phenylbutazone	98	20
Amitriptyline	90-95	< 1
Nortriptyline		
Chlorpromazine		
Imipramine		
Desmethylinipramine		
Indomethacin	90-95	50-60
Sulphisoxazole		
Tolbutamide		
Valproic acid	90	3
Phenytoin		
Alprenolol	85-90	< 1
Digitoxin		
Hydrallazine		
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.

• مصرف توأم آسپرین و داروهای مثل دیازپام و تولبوتامید ممکن است مسأله را باشد.

برآیند کلی ممکن است تشدید اثر دارو همراه با کاهش مدت دوام آن در بدن باشد. نکته قابل ذکر اینکه مصرف همزمان وارفارین فنیل بوتازون در سطح دینامیک نیز تداخل اثر (سینرژیستیک) دارند. علاوه بر داروهای فوق الذکر، آسپرین داروی دیگری است که در سطح اتصال پروتئین ممکن است موجب بروز تداخل گردد. این در حالیکه آسپرین

را اشغال و در قسمت بالای منحنی قرار دارند. افزایش غلظت کل پلاسمایی دارو منجر به اشباع محلتهای اتصال، و در نتیجه افزایش غلظت و درصد داروی آزاد در پلاسما میگردد در این گروه می توان از داروهای چون تولبوتامید، فنیل- بوتازون، 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 بالایی هستند، احتمالاً باعث ایجاد رقابت بین داروهای برای اشغال محلتهای اتصالی بر روی پروتئینها میگردد و در نتیجه یکی از دو دارو ممکن است به میزان کمتری اتصال پیدا نماید

فقط ۵ درصد اتصال پروتئینی دارد. این دارو با دوزهای درمانی، میزان قابل توجهی از محل‌های اتصالی موجود بر آلبومین را اشغال نموده، لذا مصرف آن به همراه داروهایی چون دیازپام، تولبوتامید و... ممکن است مسئله‌زا باشد. این امر مخصوصاً "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

● تراسیکلین که تمایل زیادی به کلسیم دارد، بتدریج در استخوانها و دندانها تمرکز می‌یابد.

رقابت بین داروی مصرف شده و یکی از مواد آندوزن طبیعی مثل هورمون‌های بعضی اسیدهای چرب موجود در بدن می‌باشد. از آنجائیکه هورمون‌های بدن به‌طور طبیعی در جریان خون به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌باشند، لذا مصرف یکی از داروهایی که در محدوده غلظت درمانی، درصد قابل توجهی از محل‌های اتصالی را اشغال می‌نماید ممکن است منجر به جابجائی و آزاد شدن درصد قابل توجهی از هورمون یا ماده آندوزن دیگر شده و موجب تشدید اثرات فیزیولوژیک آن گردد. در مورد هورمون‌ها، بلافاصله مکانیزم‌های تنظیم‌کننده از طریق فیدبک منفی وارد عمل شده و باعث برقراری تعادل خواهند شد. یکی از موارد مهم بروز اینگونه تداخلات در نوزادان می‌باشد. در اینجا مصرف داروهایی چون سولفانامیدها ممکن است منجر به افزایش غلظت آزاد بیلیرو-

بین در پلاسما و CNS گردد. در اینصورت احتمال بروز ضایعات مغزی (Kernic terus) وجود دارد. همچنین در بعضی از بیماریها و یا تغییرات فیزیولوژیک در بدن، اتصال پروتئینی داروهای ممکن است دستخوش تغییراتی شده که مهمترین این موارد که مربوط به اختلالات کلیوی و کبدی می‌شود را می‌توان به شرح ذیل خلاصه نمود:

۱- اختلالات کلیوی: در اینجا میزان اتصال تقریباً "تمامی داروهای اسیدی کاهش خواهد یافت. این امر عمدتاً به دلیل کاهش میزان پلاسمایی آلبومین (هیپوآلبومینمی)، و یا بدلیل تجمع مواد آندوزن و ایجاد رقابت بین دارو و این مواد می‌باشد. از طرف دیگر در اتصال داروهای بازی بجز دیازپام و تریامترن، تغییر عمده‌ای ایجاد نمی‌شود. زیرا این داروها به اسید گلیکوپروتئین متصل می‌شوند که میزانش در اینجا تغییری پیدا نمی‌کند.

۲- اختلالات کبدی: در اختلالات مزمن، خصوصاً "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 در اختلالات مزمن کبدی توجیه‌کننده بعضی از موارد فوق می‌باشد، اما احتمالاً "دلایل ناشناخته دیگری نیز باید وجود داشته باشد. از طرف دیگر در اختلالاتی چون آرتریت - روماتوئید، آنفارکتوس میوکارد، کولیت اولسراتیو، سرطان و استرس ممکن است غلظت اسید گلیکو-پروتئین و در نتیجه اتصال داروهای بازی افزایش یابد. به عنوان مثال می‌توان از افزایش اتصال پروپرانولول در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نام برد.

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

به طور کلی تغییرات فیزیولوژیک یا اختلالات پاتولوژیک که موجب تغییر غلظت پروتئینهای پلاسمایی میگردند در جدول شماره ۲ آمده است .

عامل دیگری که می تواند روی توزیع داروها و غلظت پلاسمایی آنها در بدن تاثیر گذارد ، تمایل به تجمع دارو در یک بافت یا ارگان بخصوص می باشد . در این میان بافت چربی از اهمیت ویژه ای برخوردار است . این بافت که حدوداً ۱۵-۲۰ درصد وزن بدن را تشکیل میدهد از نظر شیمیایی دارای ساختاری غیر قطبی است ، و می تواند محل مناسبی جهت نفوذ و ذخیره شدن داروهای محلول در چربی باشد . مثلاً " اگر دارویی دارای ضریب جدائی (Partition Coefficient) در حدود ۱۰ باشد ، در زمان تعادل حدوداً ۷۵ درصد از این دارو در چربی حل و ذخیره خواهد شد . این درصد از دارو فاقد اثرات فارماکولوژیک بوده و صرفاً به صورت یک ذخیره دارویی در بدن عمل خواهد نمود . این امر موجب کاهش شدید غلظت پلاسمایی دارو می شود. 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 پایینی بوده ، و از طرفی بسیاری از داروها در PH فیزیولوژیک عمدتاً " به صورت یونیزه وجود خواهند داشت. این امر نیز موجب کاهش لیپوفیلیسیته و نفوذ پذیری آنان شده یا در مواردی دیگر ، وجود گروههای هیدروفیل در مولکول دارویی ، باعث کاهش میزان حلالیت آن در چربی می شود . به عنوان مثال مرفین

آلومین	α - اسید کلبیک پروتئین
کاهش: سن (نوزادان ، کهنسالان) پنومونی سوختگی سرور کبدی اختلالات گوارشی جدام تومورهای بدخیم سو تعدیه سندروم نفروتیک پانکراتیت بارداری نارسائی کلیوی حراحی	سندروم نفروتیک داروهای ضد بارداری حوراکی جسین
افزایش: هپیتوتیروئیدسم سایکوز اسیکروفرنی تومورهای خوش خیم ورزش	سن (کهنسالان) آرتروز روماتوئید نارسائی کلیوی انفارکتوس میوکارد اسرس جراحی

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

دارای ضریب جدایی ۴/۵ 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. تیوپنستال 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 معمولاً داروها به کندی به این بافت رسیده و در آن تجمع پیدا می‌کنند. از نظر بالینی این مسئله عمدتاً 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 میاکرین (ضد مالاریا) بشدت در کبد و پانکراس تجمع یافته و نتراسیکلین که تمایل زیادی به کلسیم دارد بتدریج در استخوانها و دندان تمرکز می‌یابد. در خانمه بحث می‌توانیم نتیجه‌گیری کنیم که توزیع دارو در بدن تاثیر مهمی روی غلظت پلاسما می‌و 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، خصوصاً بافت چربی از اهمیت خاصی برخوردار است. محدود بودن غلظت پروتئینهای پلاسما می‌و 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 پیش‌بینی پیامدهای ناشی از آن امری ضروری است که هیچکس بهتر از دانش‌آموختگان این رشته (داروسازی) از عهده آن بر نخواهند آمد. این مهم در ایران نیز مثل هر جای دیگر دنیا، از مسئولیت‌های خطیر داروسازان محسوب می‌شود. چنین افرادی می‌توانند با استعانت از دانش تخصصی خود در این زمینه به یاری پزشک آمده، مشترکاً بیمار را از عوارض ناگوار مرتبط با تداخل‌های دارویی 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.