



فارماکوکینتیک و اهمیت آن در درمان

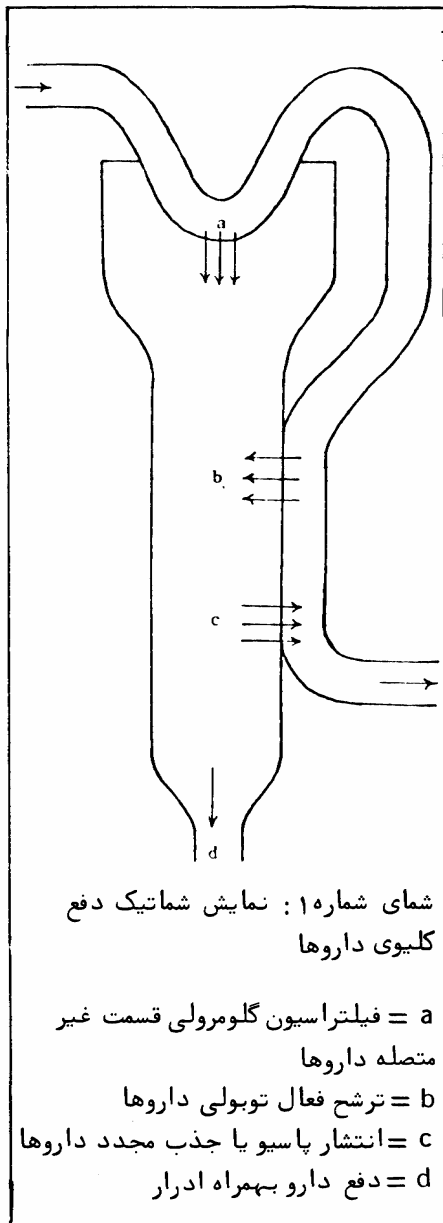
قسمت چهارم: دفع داروها از بدن

پایرجاست در اینجا به عنوان مثال می‌توانیم از اثر وقفه‌ای غیر برگشت پذیر آسپیرین بر روی آنزیم سیکلواکسیژناز پلاکتی نام ببریم که این اثر برای مدت چند روز (۸-۶ روز) در بدن باقی می‌ماند. اما همانطوریکه ذکر کردید، در مورد اغلب داروها مدت اثر دارو بستگی مستقیم به سرعت دفع آن از بدن دارد. بعد از جذب، دارو از طریق جریان خون با سرعت به کبد و کلیه می‌رسد. از طریق کبد دارو وارد مجرای صفراوی شده و مجدداً به روده می‌رسد و اگر مولکول دارویی تغییری پیدا نکرده باشد، شرایط باز جذب آن مهیا بوده و لذا دوباره جذب شده و به جریان خون باز می‌گردد. در کلیه‌ها هم به همین صورت است که دارو بعد از فیلتراسیون گلومرولی و ورود به توبولهای کلیوی، می‌تواند از طریق باز جذب به جریان خون برگردد و این چرخه مکرراً تکرار شده و در نتیجه دارو بدین صورت از بدن دفع نخواهد شد. اما در عمل می‌بینیم که داروهای مختلف به هر نحو و هر شکلی، بعد از مدتی از بدن دفع شده و اثر آن در

پس از جذب و توزیع دارو در بدن و اعمال اثرات فارماکولوژیک - درمانی، دارو باید از بدن دفع شود. بطور کلی در مورد اکثر داروها سرعت دفع دارو از بدن تعیین‌کننده مدت اثر داروست. در قسمت‌های پیشین شرح داده شد که جهت ایجاد اثرات فارماکولوژیک، دارو باید با غلظت مناسب در محل یا محل‌های مورد نظر وجود داشته باشد. لذا در صورتی که دفع دارو از بدن به کندی صورت پذیرد مدت زمان بیشتری طول خواهد کشید تا غلظت دارو از حد مناسب (CONCENTRATION EFFECTIVE) عدول نموده و اثرات آن از بین بروند. البته در این مورد استثناهایی نیز وجود دارد. بعنوان مثال بعضی از داروها به نحوی غیر برگشت پذیر با آنزیم‌های خاص یا بعضی گیرنده‌های دارویی ترکیب میشوند، و لذا می‌بینیم در حالیکه قسمت عمده دارو از بدن دفع گردیده ولی اثر یا اثرات آن هنوز

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

باقیمانده (فیلتره نشده) به مویرگهای کناری
توبولها میرسد که در اینجا دو مکانیزم غیر



اختصاصی جهت انتقال فعال داروها به درون
توبولها (قسمت پروکسیمال) وجود دارد. در

بدن خاتمه می یابد، که این امر در مورد داروهای
مختلف متفاوت می باشد. دفع داروها از بدن
از طریق ادرار، مدفوع، هوای بازدم، تعریق
و یا شیر مادر صورت می گیرد، که بدون شک
در مورد اکثر داروها عمده ترین روش دفع، از
طریق ادرار می باشد.

دفع کلیوی: نحوه برخورد کلیه ها با داروهای
مختلف بسیار متفاوت می باشد. مثلاً "دارویی
چون پنی سیلین را با سرعت از خون استخراج
و دفع می نماید، در حالیکه بر روی دارویی
چون کلرپروپامید این اثر را ندارد. عبارتی،
در غلظت پلاسمایی این دارو قبل از ورود
و بعد از خروج از کلیه ها تغییر عمده ای حاصل
نمی شود. بطور کلی دفع داروها از طریق کلیوی
(شماي شماره ۱) تحت تأثیر یکی (یا بیشتر)

از پروسه های زیر قرار دارد:

۱- فیلتراسیون گلومرولی.

۲- ترشح فعال توبولی.

۳- انتشار پاسیو (جذب مجدد).

در اینجا دو پروسه اول موجب دفع دارو،
ولی جذب مجدد (غیرفعال) باعث کاهش
دفع می شود. کلیه ها بین ۲۵-۲۰ درصد برون
ده کلیبی را دریافت نموده که از این حجم
(۱/۵-۱/۲ لیتر در دقیقه) حدود ۱۰ درصد
آن از طریق گلومرولی فیلتره می شود. منافذ
موجود در مویرگهای گلومرولی در حدی هستند
که اجازه عبور به تقریباً "تمامی داروها را
می دهند، اما بخشی از دارو که متصل به
پروتئینهای پلاسمایی می باشد نمی توانند از
این منافذ عبور کرده و فیلتره شوند. فیلتراسیون
می تواند حداکثر ۲۰ درصد از داروی واصله
توسط کلیه ها را از جریان خون استخراج نماید،
در حالیکه در این زمینه ترشح توبولی از اهمیت
بیشتری برخوردار می باشد. ۸۰ درصد داروی

اینجا داروها می‌توانند برخلاف شیب غلظتی حرکت نمایند که این امر باعث افت شدید غلظت خونی دارومی‌شود. از این طریق بسیاری از داروها و یا متابولیت‌های آنان به درون

● پروبنسید از ترشح توبولی پنی‌سیلین جلوگیری نموده و لذا موجب کاهش سرعت دفع و در نتیجه افزایش مدت اثر آن در بدن میشود.

توبولها ترشح می‌شوند، و مسئله قابل توجه در این است که اتصال پروتئینی مانع از این انتقال نخواهد شد، زیرا در اغلب موارد تمایل داروها جهت انتقال فعال بیشتر از تمایل جهت حفظ اتصال پروتئینی است، و لذا بخش متصله دارو نیز ترشح می‌شود. به عنوان مثال پنی‌سیلین که حدود ۸۰ درصد اتصال پروتئینی داشته و به کندی فیلتره میشود در اینجا به نحو چشمگیری ترشح می‌شود و در نتیجه غلظت پلاسمایی آن بشدت کاهش می‌یابد. جدول شماره ۱ لیست بعضی از داروهایی که از طریق فعال به درون لوله‌های پروکسیمال ترشح می‌شوند را نشان می‌دهد.

مسئله قابل اهمیت از نظر درمانی، مصرف همزمان بعضی از این داروهاست. از جاییکه بسیاری از این داروها توسط یک مکانیزم مشابه دفع می‌شوند لذا امکان بروز رقابت و در نتیجه اختلال در دفع این داروها وجود دارد. بطور کلی مکانیزم ترشح داروهای اسیدی با داروهای بازی فرق می‌کند و لذا امکان بروز رقابت فقط بین دو داروی اسیدی یا دو داروی بازی وجود خواهد داشت. یکی از بارزترین نمونه‌هایی

که در این زمینه وجود دارد مصرف پنی‌سیلین به‌مراه پروبنسید می‌باشد. پروبنسید از ترشح توبولی پنی‌سیلین جلوگیری نموده و لذا موجب کاهش سرعت دفع و در نتیجه افزایش مدت اثر آن در بدن می‌شود. البته پروبنسید از جذب مجدد اسید اوریک نیز جلوگیری می‌نماید که این پدیده موجب افزایش دفع اسید اوریک و نتیجتاً "کاهش غلظت پلاسمایی آن میگردد. امروزه از این خاصیت دارو جهت پائین آوردن غلظت پلاسمایی اسید اوریک در بیماری نقرس استفاده می‌شود.

شاید مهمترین پروسه در تعیین میزان دفع کلیوی داروها پروسه انتشار پاسبو باشد که شدت آن بستگی به خواص فیزیکی-شیمیایی دارو، جریان خون کلیوی و pH ادرار دارد. از آنجا که سلولهای اپیتلیال توبولها نیز دارای غشایی لیپوئیدی هستند، مولکولهای دارویی محلول در چربی براحتی از آن عبور کرده، از توبولها

داروهای اسیدی	داروهای بازی
استوزولامید	مرفین
پنی‌سیلین‌ها	پتیدین
فروسمید	پروکائین
کلروتیازید	کینین
کلرپروپامید	تولازولین
فنیل‌بوتازون	مکامیل‌آمین
ایندومتاسین	میاکربین
پروبنسید	تریامترن

جدول شماره ۱: اسامی بعضی از داروهایی که دارای ترشح فعال توبولی هستند.

خارج و مجدداً "جذب جریان خون می‌شوند. برعکس مولکولهای محلول در آب که این

و یا در بیمارانی که GFR نان پائین تر از حد طبیعی است دوز دارو براساس نیاز بیمار تقلیل یابد که در اینجا با استفاده از روشهای مختلف از جمله کلیرانس کراتینین یا اینولین و یا اندازه گیری غلظت پلاسمایی دارو در

• دفع داروها از بدن از طریق ادرار، مدفوع، هوای بازدم، تعریق و یا شیر مادر صورت می گیرد که بدون شک عمده ترین روش دفع، از طریق ادرار می باشد.

بیمار، فونکسیون کلیوی بیمار و در نتیجه دوز مورد نیاز محاسبه و تجویز میگردد.

در دفع کلیوی داروها، جریان خون کلیوی نیز از اهمیت خاصی برخوردار است و در این راستا داروهایی که موجب افزایش این جریان می شوند (مثل دیگوکسین) میزان دفع را افزایش و بالعکس داروهایی که موجب کاهش جریان خون کلیوی می شوند (مثل β بلوکرها، H₂ بلوکرها و غیره) ممکن است نهایتاً موجب کاهش دفع کلیوی اینگونه داروها گردند.

مسئله دیگر در اینجا pH ادرار و تغییرات آن می باشد. از آنجا که اکثر داروها یک اسید ضعیف یا باز ضعیف هستند لذا تغییر pH ادرار موجب تغییر درجه یونیزاسیون و در نتیجه میزان جذب مجدد داروها از توبولهای کلیوی میگردد. از این پدیده در کلینیک، جهت مسمومیت زدائی استفاده میگردد. بدین صورت که با قلیائی نمودن ادرار (انفوزیون بیکربنات سدیم) داروی اسیدی را بیشتر به

توانایی را ندارند در همان توبولها باقی می مانند تا از طریق ادرار دفع شوند. از نظر درمانی اهمیت این مسئله در اینجا است که روزانه حدود ۱۸۰ لیتر مایع فیلتره شده از گلومرولها وارد توبولها می شود که از این مقدار حدود ۹۹ درصد در قسمت های پروکسیمال، دیستال و لوله های جمع آوری کننده باز جذب شده و به جریان خون برمیگردد و فقط یک درصد از آن بصورت ادرار دفع می شود. حال اگر داروی مصرف شده که به همراه فیلتره وارد توبولهای کلیوی گردیده توانایی عبور از سد سلولهای توبولی و جذب مجدد را نداشته باشد، بتدریج در این محل انباشته شده و ممکن است غلظت ادراری آن به چندین برابر غلظت پلاسمایی برسد. در مورد بعضی از داروها مثل استرپتومايسين این اختلاف غلظت را تا ۱۰ برابر ذکر می نمایند. علاوه بر استرپتومايسين سایر آنتی بیوتیک های آمینو-گلیکوزیدی نیز به علت عدم توانایی جذب مجدد در قسمت قشری کلیه ها تجمع نموده و در صورت مصرف دراز مدت، موجب نفرو-توکسیسیته می شوند. این عارضه جانبی مخصوصاً در افراد مسن و یا افرادی که دچار نارسایی کلیوی هستند با سرعت و شدت بیشتری ظاهر می شود. البته از جایی که این داروها عمدتاً از طریق فیلتراسیون گلومرولی دفع می شوند، بروز هرگونه اختلال فیزیولوژیک یا پاتولوژیک که شدت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) را کاهش دهد باعث افزایش غلظت پلاسمایی این داروها و بروز عوارض جانبی دیگری چون اختلالات و سستیولار و ایجاد کری (موقت یا دائم) خواهد شد. بنابراین توصیه می نمایند که در صورت مصرف اینگونه داروها برای مدت طولانی (بیشتر از ۵ روز)

سمت یونیزه شدن سوق داده و یا با مصرف یک داروی دیورتیک، دفع داروی اسیدی (آسپیرین، فنوباربیتال و...) از طریق ادرار را افزایش می دهند. در همین زمینه در صورتی که مسمومیت با یک داروی بازی (مرفین، ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای و...) وجود داشته باشد pH ادرار راحتی الامکان اسیدی می نمایند. پس بطور کلی تا اینجا نتیجه می گیریم داروهایی که از درجه لیپوفیلیسیته پائینی برخوردار هستند می توانند عمدتاً "به همان صورت اولیه از طریق کلیوی به همراه ادرار دفع شوند. حال اگر ارقام مربوط به دفع داروها از طریق ادرار را بررسی نمائیم (جدول شماره ۲) خواهیم دید داروهای متعددی وجود دارند که دفع

بپردازیم تا شاید جواب سؤال مطرح شده را دریابیم. دفع از طریق مدفوع: در حالت طبیعی، دفع داروها از طریق مدفوع معمولاً "بصورتی ناچیز صورت می گیرد و این طریق نقش عمده‌ای در دفع داروها از بدن ندارد. البته در مورد داروهایی که از طریق خوراکی مورد استفاده قرار می گیرند این مسئله می تواند اهمیت بیشتری داشته باشد. اگر به هر دلیلی (اشکال در فرمولاسیون، وجود اختلالات گوارشی و غیره) داروی مصرف شده شرایط لازم جهت جذب را پیدا نکند طبیعتاً "مقداری از دارو به همان صورت اولیه و بدون اینکه جذب شده باشد از طریق مدفوع از بدن خارج می شود. در

دفع کلیوی پائین	دفع کلیوی متوسط	دفع کلیوی بالا
وارفارین (۵)	کاپتوپریل (۵۰)	آمبی سیلین (۸۲)
دیازپام (۱)	آموکسی سیلین (۵۲)	متوتراکسات (۸۵)
کاربامازپین (۱)	سفالوتین (۵۲)	آتنولول (۸۵)
پروپرانالول (۱)	کلروکین (۵۵)	سفالکسین (۹۰)
فنی توفین (۲)	تتراسیکلین (۵۸)	جنتامایسین (۹۰)
استامینوفن (۳)	دیگوکسین (۶۰)	آمیکاسین (۹۰)

جدول شماره ۲: میزان (درصد) دفع داروها بصورت اولیه از طریق ادرار

اینجا قابل ذکر است که دفع بعضی از داروها نیز (البته بصورت تغییر شکل یافته) از طریق صفرا به همراه مدفوع صورت می پذیرد، ولی همانطوریکه قبلاً اشاره شد در صورتی که بر روی مولکولهای دارویی در بدن تغییری ایجاد نشده باشد، دارو می تواند مجدداً "از روده جذب و به جریان خون بازگردد.

کلیوی آنها به صورت اولیه حتی کمتر از ۵ درصد می باشد. سئوالی که اینجا مطرح می شود اینست که پس اینگونه داروها چگونه از بدن دفع می شوند. در اول این نوشتار اشاره شد که دفع داروها از طرق مختلف می تواند صورت پذیرد، پس در اینجا لازم است که به روشهای دیگر نیز

دفع داروها از طریق دیگر: دفع داروها از طریق ششها، تعریق و شیر مادر نیز صورت می‌پذیرد. ششها مهمترین ارگان دفع داروهای هوشیر گازی شکل هستند ولی نقش عمده‌ای در دفع سایر داروها از بدن ندارند. مقادیر بسیار ناچیزی از دارو هم ممکن است از طریق تعریق از بدن خارج شود. در مورد دفع داروها از طریق شیر مادران بایستی مسئله از دو بعد متفاوت مورد بررسی قرار گیرد. اول اینکه بسیاری از داروها با مقادیری ناچیز از طریق شیر دفع می‌شوند، ولی نکته قابل توجه در اینجا است که همین مقادیر ممکن است در نوزاد مصرف‌کننده از شیر مادر باعث بروز اثرات فارماکولوژیک و در نتیجه عوارض جانبی نامطلوب گردند.

با توضیح مختصری که در مورد سایر روشهای دفع دارو از بدن داده شد درمی‌یابیم که روشهای فوق‌الذکر هنوز نمی‌توانند بیانگر روش دفع داروهای متعددی چون پروپرانالول، آسپیرین، استامینوفن، دیازپام و... باشند. با بررسی ساختمان شیمیایی و خواص فیزیکی-شیمیایی این داروها خواهیم دید که اغلب این داروها از درجه لیپوفیلیسیته نسبتاً بالایی برخوردار بوده و لذا جهت دفع از بدن باید متابولیزه و تبدیل به مولکولهایی محلول در آب شوند. البته باز در این مورد هم استثناء وجود دارد. بعنوان مثال دیگوکسین که یک داروی محلول در چربی است عمدتاً بدون متابولیزم یعنی به همان صورت اولیه از طریق ادرار دفع می‌شود، ولی نکته قابل توجه در اینست که به همین لحاظ دفع دیگوکسین از بدن به کندی صورت پذیرفته و در نتیجه مدت اثر آن در بدن نسبتاً طولانی است.

در پایان این نوشتار می‌توانیم اینچنین نتیجه‌گیری نمائیم که داروهای نسبتاً محلول در آب عمدتاً بدون تغییر شکل از طریق کلیوی به همراه ادرار دفع می‌شوند، در حالیکه داروهای محلول در چربی جهت دفع از بدن باید متابولیزه شده که در غیر این صورت به کندی دفع خواهند شد. اما اینکه داروها چگونه در بدن متابولیزه می‌شوند و این مسئله چه اهمیتی در نحوه اثر و مدت اثر دارو دارد و در افراد مختلف، تحت تأثیر پرماریها و داروهای مختلف چه تغییراتی ایجاد می‌شود خود مستلزم بحثی مفصل و جداگانه است که انشاءالله در نوشتار بعدی تقدیم حضور علاقمندان خواهد شد.

مآخذ:

- 1—Allister, V., and Meredith, T.: Measures for reducing absorption and increasing elimination of poisons. *Med. Intern.* 61:2513 - 2516, 1989.
- 3—Bentley, P. J.: *Elements of Pharmacology.* Cambridge University Press, 12-39, 1981.
- 4—Koup, J. R.: Disease states and Pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 29:674-679, 1989.
- 2—Benet, L. Z.: Absorption, distribution & excretion. in: Katzung, B. G. *Basic and clinical Pharmacology.* 3rd. ed. Appleton & Lange, 23-36, 1987.
- 5—Rang, H. P., and Dale, M. M.: *Pharmacology,* Churchill-Livingstone, 57-89, 1987.