



فارماکوکینتیک و اهمیت آن در درمان

قسمت اول : کلیات

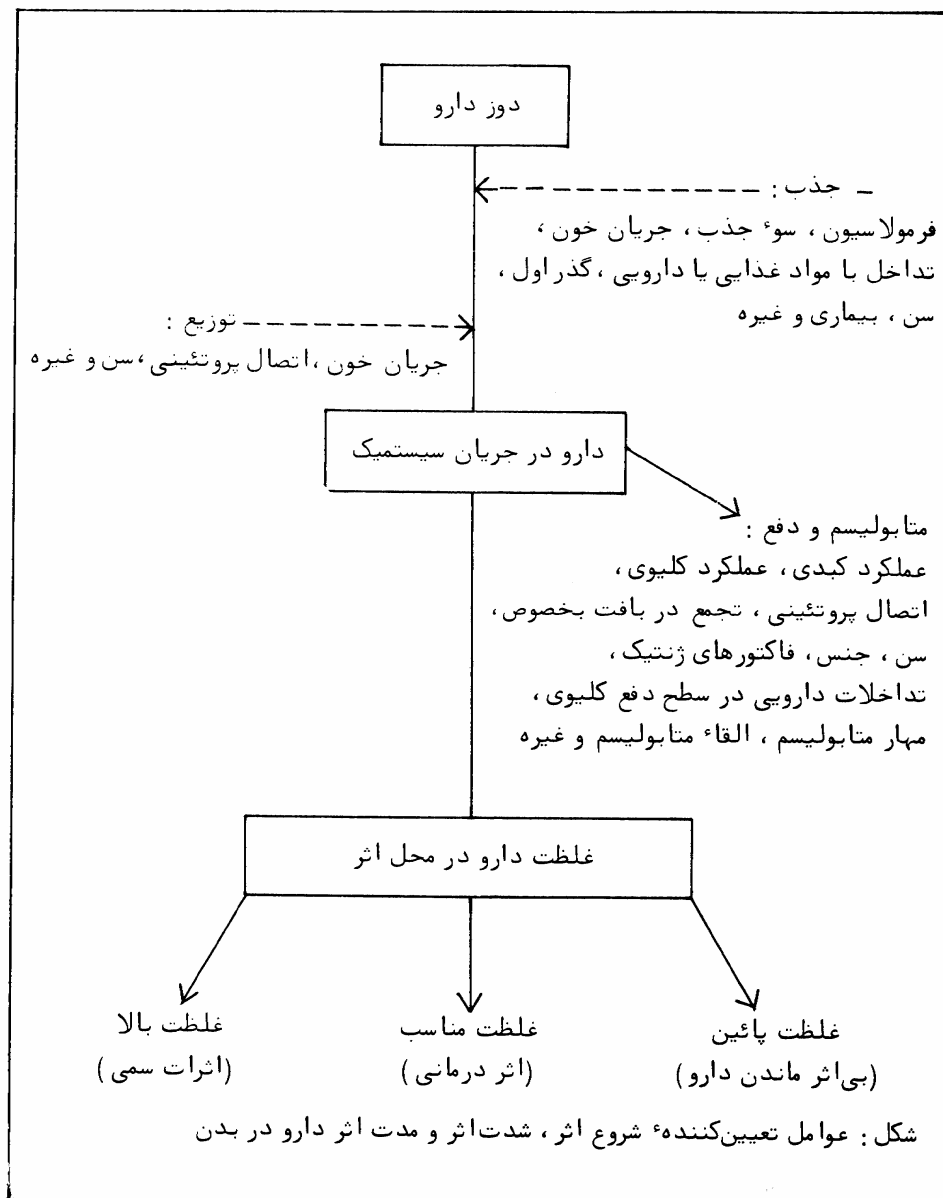
غلظت دارو در بدن نقش دارند که از آن جمله می‌توان جذب، توزیع، متابولیسم و دفع را نام برد که هرکدام از این پارامترهای ذکر شده خود بستگی مستقیم به عوامل متعددی دارند. اطلاعات مربوط به اینکه داروی مصرف شده چه سرنوشتی در بدن بیمار خواهد داشت جهت تعیین دوز مناسب و فاصله بین دوزها ضروری می‌باشد تا بتوان به حداکثر اثر درمانی دارو دستیابی و از طرف دیگر از بروز اثرات سمی آن جلوگیری نمود. همانطوریکه 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 یونیزاسیون 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 جائیکه پارامترهای مربوط به وضعیت بیمار

آنچه که در این نوشته ارائه خواهد شد نگاهی است اجمالی به موارد متعددی که می‌توانند بر سرنوشت دارو در بدن و در نتیجه درمان اثر گذارند. هر یک از این عوامل خود نیاز به بحثی مفصل خواهد داشت که امید است بتدریج در شماره‌های بعدی ارائه گردند. 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 بر این اساس می‌باشد. 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. پر واضح است که یکی از مهمترین پارامترهای تعیین‌کننده غلظت 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 می ماند می تواند در بیمار
مختلف بسیار متغیر باشد، لذا در حالیکه
مصرف یک دوز دارو در شخصی ممکن است

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



شکل (۱)

موجب رسیدن به غلظت درمانی مناسب و ظهور اثرات فارماکولوژیک درمانی دارو باشد در شخص دیگری همین دوز ممکن است موجب غلظتی پائینتر از غلظت درمانی و یا غلظت سمی دارو گردد. 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 هر یک از این مراحل نیز خود تحت تأثیر عوامل متعدد دیگری قرار می‌گیرند. عواملی که می‌توانند بر هر یک از مراحل، تأثیر عمده‌ای بگذارند را در شکل (۱) می‌بینیم:

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

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

۱- خواص فیزیکی - شیمیایی دارو

۲- شرایط موجود در بیمار

● 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.

● 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 هر یک از این مراحل نیز خود تحت تأثیر عوامل متعدد دیگری قرار می‌گیرند.

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 اینجا دیگر مسئله جذب منتفی است زیرا دارو مستقیماً " و بدون نیاز به عبور از هرگونه سد مستقیماً وارد جریان خون می‌شود. اما در روش غیر مستقیم که شامل استفاده از دارو به صورت خوراکی، زیر زبانی، تزریق داخل عضلانی، تزریق زیر جلدی و یارکتال 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

هر یک از دو گروه عوامل فوق‌الذکر خود مجدداً از پارامترهای متعددی تشکیل و یا به آن وابستگی خواهند داشت. مثلاً "خواص فیزیکی- شیمیایی به وزن مولکولی، لیپوفیلیسی، درجه یونیزاسیون - سیون آن در محیط جذب و غیره 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

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، و لذا 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 تعیین‌کننده سرعت و میزان ورود دارو به جریان خون می‌باشد.

۲- اختلالات گوارشی مثل اولسرها، پپتیک، 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 متوکلوپرامید) و یا داروهایی که باعث تغییر pH این مجرا می‌شوند (مثل آنتی‌اسیدها و H₂ بلوکرها) موجب تغییرات عمده‌ای در روند

جذب دیگر داروهای مصرفی از این مجرا خواهند شد.

۴- وجود مواد غذایی به‌همراه بعضی از داروها موجب افزایش جذب (مثل فنی‌توئین) و یا بالعکس باعث کاهش جذب دارو (مثل پنی‌سیلین) 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 دارو از سد غشاهای سلولی و نفوذ در ارگان‌های 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 فاقد اثرات فارماکولوژیک بوده و از طرفی متابولیزه یا دفع نیز نخواهد شد. البته همان‌طوریکه ذکر شد تمایل داروهای مختلف در ایجاد این اتصال متفاوت و بین 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

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، داروها را می‌توان 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 آنتی‌بیوتیک‌های آمینو گلیکوزیدی). گروه دوم آنهایی که بشدت محلول در چربی بوده و جهت دفع از بدن باید متابولیزه و تبدیل به مولکولهای محلول در آب شوند (اکثریت داروها). گروه سوم آنهاییکه محلول در چربی بوده ولی در بدن نیز بخوبی متابولیزه نمی‌شوند و عمدتاً "به صورت تدریجی از طریق کلیوی دفع میگردند 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 مراحل

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 تغذیه در تعیین سرعت متابولیزم مؤثر می‌باشند. از طرف دیگر مصرف همزمان بعضی از داروها در بیماران ممکن است باعث وقفه متابولیزم و در نتیجه تشدید اثرات یکی (یا بیشتر) از داروهای 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 تغذیه در تعیین سرعت متابولیزم مؤثر می‌باشند.

عنوان مثال داروی پر مصرف سایمتیدین موجب کاهش سرعت متابولیزم بسیاری از داروها از جمله داروی ضد انعقادی وارفارین میگردد که این امر منجر به تشدید اثرات وارفارین و در نتیجه بروز خونریزی خواهد شد. نکته بر اهمیت دیگر در زمینه متابولیزم، القاء آنزیمهای کبدی و در نتیجه القاء متابولیزم می‌باشد. بدین صورت که مصرف مداوم بعضی از داروها مثل فنوباربیتال، سبب افزایش قدرت متابولیسی کبد گردیده و لذا 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 وارفارین در نتیجه القاء متابولیزم، زودتر از بدن محو، و این امر ممکن است موجب بروز ترومبوز و پیامدهای

آن گردد. با این توضیح مختصر پی می‌بریم که عوامل متعددی می‌توانند در تأثیرگذاری دارو، و در نتیجه درمان، نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشند. اینکه داروی مصرف شده توسط

● **سایتمیدین موجب کاهش سرعت متابولیزم بسیاری از داروها از جمله وارفارین میگردد که این امر منجر به تشدید اثرات وارفارین و در نتیجه بروز خونریزی خواهد شد.**

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 فارماکوکینتیک داروی مورد نیاز، بین این دو مطلب رابطه معقولی برقرار نمود و بر آن اساس دوزاژ مورد نیاز را تعیین کرد.

متخصصین امر بایستی بردن به این اهمیت ویژه در درمان، روشهای اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی دارو (THERAPEUTIC DRUG MONITORING)

جهت داروهای مختلف را ابداع نموده و از طریق ربط غلظت پلاسمایی با اثر درمانی یا اثر سمی، استفاده از معادلات فارماکوکینتیک دوزاژ مورد نیاز بیماران را تعیین، و در مواقع لزوم براساس نیاز بیمار تغییر می‌دهند. به عنوان مثال بیمار عفونی که نیاز به دریافت یکی از آنتی‌بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی داشته باشد را دقیقاً "از طریق اندازه‌گیری فونکسیون کلیوی، و یا به‌طور دقیق‌تر از طریق اندازه‌گیری کلیرانس دارو، مونیتور نموده و بر این اساس

دوزاژ مورد نیاز وی را تعیین و تغییر می‌دهند. چه در غیر اینصورت ممکن است بیمار به علت کم‌کاری کلیوی نتواند به‌طور طبیعی دارو را دفع نماید و در نتیجه دارو با مقادیر زیاد در کلیه‌ها جمع و منجر به نفروتوکسیسیته گردد. امروزه غلظت پلاسمایی بسیاری از داروهای که دارای اندیکس درمانی باریکی می‌باشند را به‌طور معمول در آزمایشگاههای کلینیکال فارماکولوژی اندازه‌گیری نموده و بر این اساس دوزاژ مورد نیاز بیماران را تعیین می‌نمایند. این امر در آزمایشگاههای بیمارستانی یا دانشگاهی و عمدتاً "توسط داروسازان آموزش دیده صورت می‌گیرد.

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.