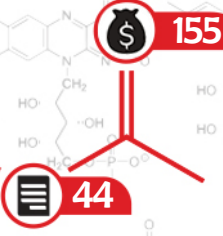


16/9/2018



كلية الصيدلة  
السنة الخامسة



## التداخلات الدوائية

د. عبد الحكيم نتوف



صيدلة سريرية وصيدلة المشافي | نظري

لنبدأ معاً برحلة جديدة حيث لا يوجد مكان للملل لا من قريب ولا من بعيد، مع  
مادتنا: ♥ الصيدلة السريرية وصيدلة المشافي ♥  
راجين المولى أن نقدم لكم فيها المعرفة والمتعة.  
ومع أولى محاضراتنا نقدم لكم أولى مواضيعنا الشيقة: (التداخلات الدوائية)  
شدوا الحزام، لنبدأ سوا ♥ ✌ بسم الله ♥

### فهرس المحاضرة :

• التعريف	2	• التوزع	25
• أنواع التداخلات	4	• الارتباط بالبروتينات	29
• الامتصاص	11	• الإطراح	32
• مواقع الامتصاص	15	• الاستقلاب	33

## تعريف الصيدلة السريرية

هي فرع من فروع علم الصيدلة، حيث يقوم الصيدلاني بتقديم الرعاية الطبية للمرضى داخل المستشفيات والعيادات لمساعدتهم على الشفاء ومنع الأمراض، وذلك بالتأكد من إعطاء المريض الدواء بالجرعة والشكل المناسبين، ويكون ذلك بالتعاون مع الأطباء وغيرهم من المختصين في العلاج.

## الصيدلاني السريري (بطل الفيلم)

هو الشخص الذي يضع الخطة العلاجية للمرضى بناءً على معرفته بمواصفات المواد الدوائية.

## التداخلات الدوائية

التغيرات التي يمكن أن تطرأ على دواء ما فتغير إما فاعلية المادة الدوائية أو كمية المادة الدوائية أو سرعة تأثيرها أو تزيد من تأثيراتها الجانبية نتيجة دخول مادة دوائية جديدة أو اتباع نظام غذائي معين أدى إلى هذا التغيير.

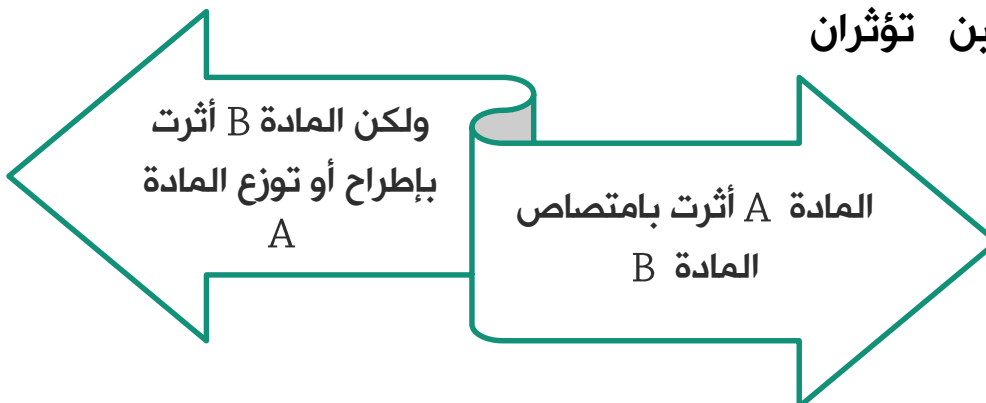
### 1. التداخل وحيد الاتجاه (A → B) UNdirection Interaction:

♥ المادة A تؤثر في المادة B الموجودة مسبقاً في الجسم من اللحظة صفر لدخول المادة A.

### 2. التداخل ثنائي الاتجاه (A ↔ B) Bdirection Interaction:

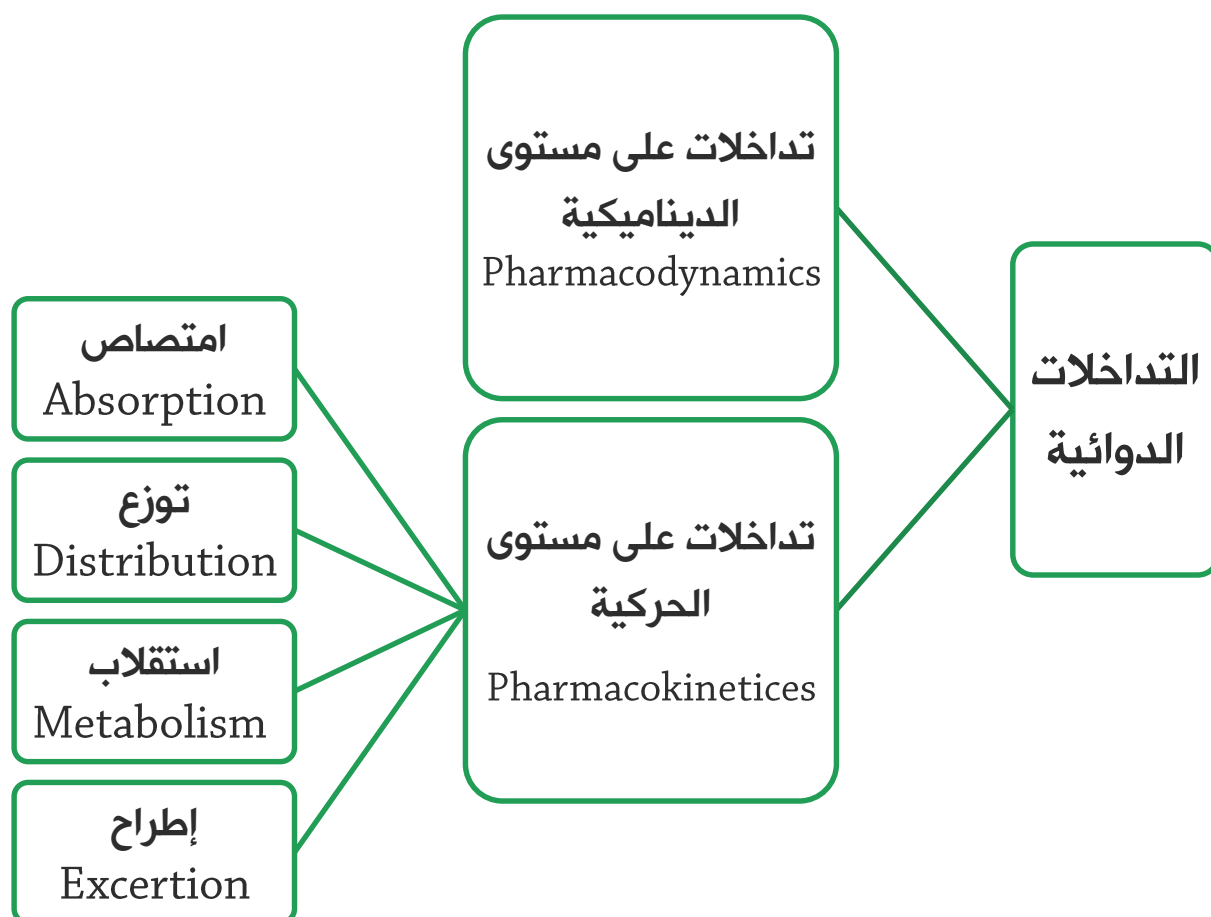
♥ إن كلا المادتين تؤثران ببعضهما.

فمثلاً:



أي ليس من الضروري أن يكون التداخل ثنائي الاتجاه بنفس المرحلة من مسيرة الدواء في الجسم

تقسم التداخلات الدوائية بشكل رئيسي:



## التداخلات على مستوى الفارماكوديناميكية:

التضاد	التقوية	التآزر	الإضافة
Antagonism	Potency	Synergy	Additive
$1 + 1 = 0$	$0 + 1 = 2$	$1 + 1 = 3$	$1 + 1 = 2$

## نعود بالزمن للماضي الجميل (تذكرة):

### أنواع التداخلات الدوائية

Pharmacodynamics:	Pharmacokinetics:
هي تأثير الدواء على الجسم.	هي العمليات التي يخضع لها الدواء عندما يدخل الجسم، أي: تأثير الجسم على الدواء.
	وهي مختصرة في كلمة "ADME": Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion.

### A. التداخلات الديناميكية Pharmacodynamics:

في هذه التداخلات تتبدل إما فاعلية الدواء (Efficacy) أو تتبدل قوة الدواء (Potency) أو سمية الدواء (Toxicity) للمادة A بوجود المادة B مع بقاء التراكيز الدموية للمادة A ثابتة.

هذا النوع سندرسه لاحقاً... 😊

### B. التداخلات الحركية Pharmacokinetics:

في هذه التداخلات تتغير كمية الدواء بالجسم (وليس من الضروري أن يؤثر على فاعلية الدواء<sup>1</sup>:

أي يبقى الدواء فعالاً ولكن اختلفت كميته وتركيزه بالجسم

<sup>1</sup> أي يمكن أن تتغير الفاعلية في ظروف معينة ويمكن أن تبقى كما هي.

وسندرسها بالتفصيل العمل قليلاً في محاضرتنا الكريمة بالمعلومات على مستويات:

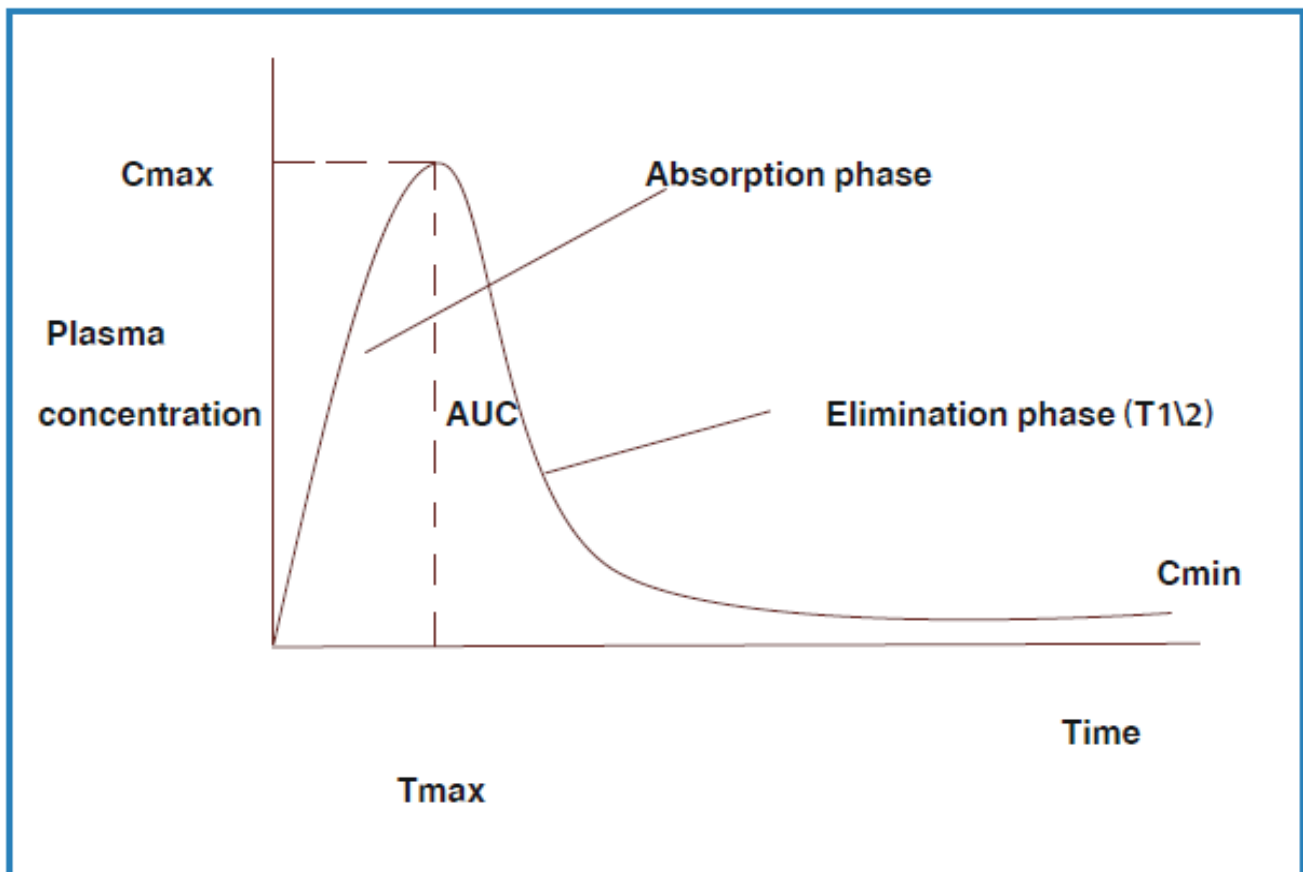


وقبل أن نبدأ بحكاية الهادة (من لها طلعت من بطن أمها 3: ) لا بد أن نهيز بين نظامين للإعطاء الهادة:

### نظام الجرعة الوحيدة – نظام الجرعات الدوائية المتكررة

#### 1. نظام الجرعة الوحيدة: Single dose

تناول مادة دوائية لفترة قصيرة لعلاج حالة ما كتناول صاد حيوي أو مسكن ألم



نتأمل الشكل ونلاحظ مع بداية دخول المادة يبدأ الامتصاص وتزداد التراكيز الدموية مع الزمن (الامتصاص من الرتبة الأولى (First order): سرعة الامتصاص تتناسب مع كمية (المادة)

❖ بالتزامن مع عملية الامتصاص يحدث توزيع للمادة الدوائية من الدم إلى الأنسجة بالإضافة للإطراح مؤدياً إلى انخفاض بالتراكيز الدموية (هنا سرعة الامتصاص أكبر من سرعة الإطراح).

(أکید رح تقولو انخفاض وارتفاع بالتراكيز الدموية! كيف بالمخطط عم يرتفع  
(؟؟؟؟؟

ولكن سرعة الامتصاص بالبداية هي المسيطرة >> فيظهر المخطط ازدياد بالتراكيز الدموية في طور الأول: طور الامتصاص Absorption phase.

أي محصلة الارتفاع والانخفاض بالتراكيز كان ارتفاعاً بها حتى الوصول لـ  $C_{max}$

❖ تتناقص كمية المادة الممتصة مع مرور الزمن بسبب تناقص كمية المادة في موقع الامتصاص وبالتالي تنخفض سرعة الامتصاص، ومع ارتفاع تراكيز المادة الدوائية بالدم ترتفع سرعة الإطراح حتى تصل إلى مرحلة تتساوى فيها سرعة الامتصاص مع سرعة الإطراح.

❖ بعدها يبدأ الطور الثاني: طور الإطراح Elimination phase: حيث تزداد سرعة الإطراح وتكون هي المسيطرة فيظهر الخط البياني انخفاضاً بالتراكيز الدموية.

ملاحظة:

في كلا الطورين يوجد امتصاص وتوزع وإطراح ولكن يكون المسيطر:



## تعريف هامة في حالة الجرعة الوحيدة:

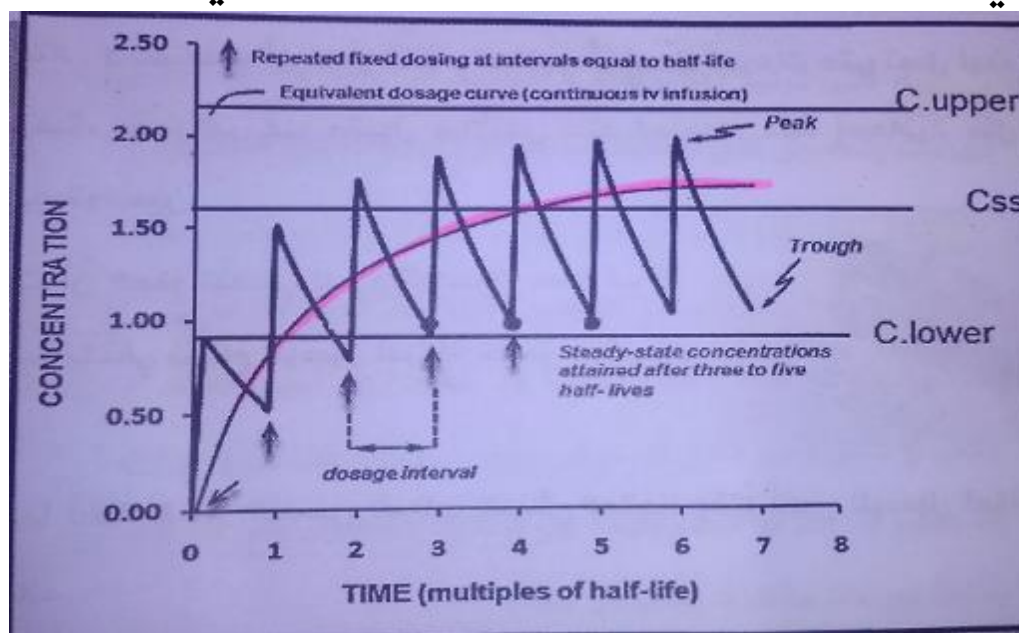
**$C_{MAX}$ :** هو أعلى تركيز تصل إليه المادة الدوائية في الدم وتتساوى عنده سرعة (معدل) الامتصاص Rate of Absorption مع سرعة (معدل) الإطراح Rate of Elimination.

**$T_{MAX}$ :** هو الزمن اللازم للوصول إلى الـ  $C_{MAX}$ .

بعد الوصول إلى الـ $C_{MAX}$	قبل الوصول إلى الـ $C_{MAX}$
سرعة الامتصاص > سرعة الإطراح	سرعة الامتصاص < سرعة الإطراح

## 2. نظام الجرعات الدوائية المتكررة: Multiple Dose

كأن نعطي دواء مدى الحياة لعلاج أمراض مزمنة (قلب، سكري، ضغط، دراسة....).



- \* لكل مادة دوائية نافذة علاجية، وحتى يكون الدواء مناسب يجب أن يكون تركيزه في الدم ضمن النافذة العلاجية، ولا يمكن أن يكون أكثر من ذلك حتى لا تظهر تأثيرات سمية ولا أقل من ذلك لأنه عندها لا يكون فعالاً.
- \* في نظام الجرعات المتكرر أقوم بإعطاء جرعات دوائية خلال فواصل زمنية مناسبة interval فيبدأ الدواء بالتراكم بالجسم حتى الوصول إلى مرحلة الثبات للدواء steady state والتي تكون واقعة ضمن النافذة العلاجية.

ملاحظة: كل الدراسات على مستوى التداخلات الدوائية لا تتم على المواد الدوائية إلا خلال مرحلة الثبات.

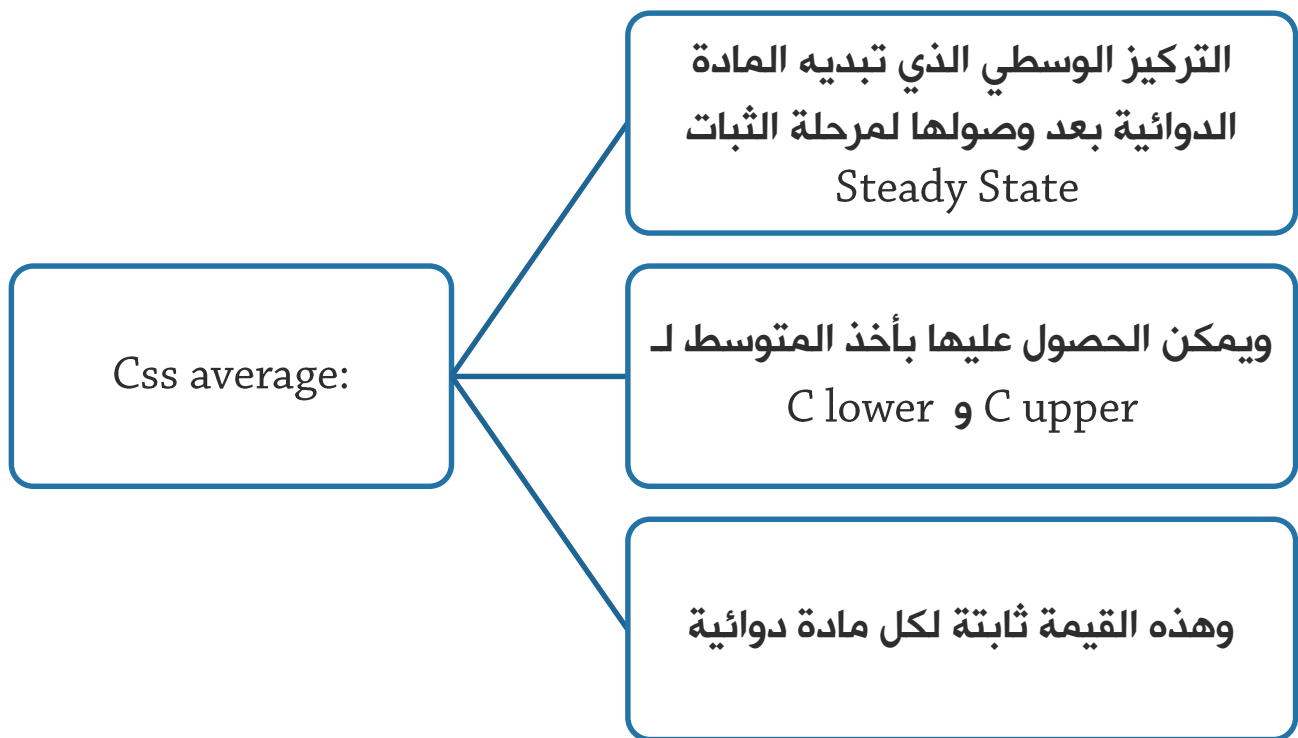
### شرح المخطط:

<b>C upper and C lower</b>	هما أدنى و أعلى تركيز دموي تحدده الشركة الدوائية، فلا يجب أن يتجاوز تركيز المادة الدوائية الـ C upper ولا يجب أن يقل عن الـ C lower
"C upper و C lower لها علاقة بالنافذة العلاجية Therapeutic Window"	
<b>C peak</b>	أعلى تركيز دموي مسجل للمادة الدوائية في حالة النظام العلاجي متعدد الجرعات، وهذه القيمة تقابل الـ C max في نظام الجرعة الوحيدة.
<b>C trough</b>	أدنى تركيز دموي للمادة الدوائية في حالة النظام العلاجي متعدد الجرعات والمسجل قبل لحظات معدودة من إعطاء الجرعة اللاحقة، وهي تقابل C min في نظام الجرعة الوحيدة.
"C peak و C trough لها علاقة بتركيز الدواء في النظام متعدد الجرعات"	

\* أي أن تركيز المادة الدوائية يجب أن يتأرجح ضمن النافذة العلاجية بحيث لا يتجاوز حده الأعلى C upper ولا ينخفض عن حده الأدنى C lower و إذا تغير هذا الأمر فسنضطر إلى إعادة ضبط الجرعة الدوائية.

أما القيمة الأهم من بين هذه القيم في النظام العلاجي متعدد الجرعات هي "Css average"  
قيمة مقدسة لا يمكن التلاعب بها (طالب معتر تلاعب بها حمل المادة تلت مرات نظامي (الحكي مو مزح))





و لا تتغير بين كبير و صغير أو بين ذكر و أنثى أو حامل و غير حامل أو مريض فشل قلبي أو كبدي أو كلوي  $\wedge \_ \wedge$  إذاً جميع الحالات لها قيمة ثابتة في  $C_{ss}$  لكن للحصول على هذه القيمة نحن بحاجة لجرعات مختلفة حسب كل حالة.

أي أن الجرعة التي سنعطيهها للمريض خلال فواصل زمنية هي التي ستختلف من مريض الآخر وهي التي ستوصلنا إلى التركيز الوسطي الفعال في حالة الثبات  $C_{ss}$ .

لكن بهذا ترتبط هذه القيمة؟

1. بالتوافر الحيوي للمادة الدوائية  $F$  الذي هو نفسه شدة الامتصاص.
2. بالجرعة  $dose$ .
3.  $\tau$ ، يقرأ تاو: وهو الزمن الفاصل بين الجرعات.
4. بالتصفية " $cl$ " Clearance: تصفية المادة الدوائية.

## ومن المعطيات السابقة نحصل على القانون التالي:

$$C_{ss} = \frac{F \times \text{Dose}}{cl \times \tau}$$

**Css:**

تعطى من قبل الشركة و تحسب بحالة الثبات ولا يجوز لأي شركة دوائية إطلاقاً أن تسوق دواء عالمياً دون تحديد الـ  $C_{ss \text{ average}}$ .

## كيفية استنتاج القانون السابق:

عند الوصول إلى مرحلة الثبات تكون الكمية الداخلة خلال واحدة الزمن تساوي الكمية المطروحة خلال واحدة الزمن.

أي مقدار الدواء الذي يعطى = مقدار الدواء الذي يطرح

**مثال:**

لو كنت أعطي مريض مادة دوائية ما بجرعة 0.1 mg كل 24 ساعة فإن هذا المقدار سيطرح خلال 24 ساعة أيضاً أي:

معدل الإطراح = معدل الإعطاء

Rate of administration = Rate of elimination

$$\text{Rate of administration} = \frac{F \times \text{Dose}}{\tau}$$

$$\text{Rate of elimination} = cl \times C_{ss \text{ average}}$$

إذاً:

$$\frac{F \times \text{Dose}}{\tau} = cl \times C_{ss \text{ average}}$$

نلاحظ أن  $C_{ss}$  متعلقة بشدة الامتصاص وليس بمعدل الامتصاص.

$$C_{ssaverage}.cl = \frac{F. Dose}{\tau}$$

وهو القانون الملوكي في محاضرتنا

الآن نبدأ مسيرة المادة الدوائية داخل الجسم وندرس التداخلات على مستوى الحركية الدوائية: امتصاص – توزع – إطراح

## الامتصاص

قبل أن نبدأ بهذه المرحلة يجب أن نتذكر أن هناك أشكال صيدلانية لا تمر بمرحلة الامتصاص (عراسها ريشة ♣)

فإذا أخذنا المادة بشكلها الوريدي أكون قد نسفت هذه المرحلة عن بكرة أبيها وأنتقل فوراً إلى المراحل الأخرى من التوزع والإطراح وبشكل مماثل الأدوية التي تعطى وتمتص عن طريق اللعاب كالقطرات الفموية أيضاً لا تمر بمرحلة الامتصاص (امتصاصها سريع بشكل مش طبيعي كأنو غير موجود :o) وتتابع التوزع والإطراح.

• هو انتقال المادة الدوائية من المكان الذي وضعت فيه إلى النسيج المركزي ويقصد بالنسيج المركزي الدوران الدموي.

الامتصاص  
Absorption

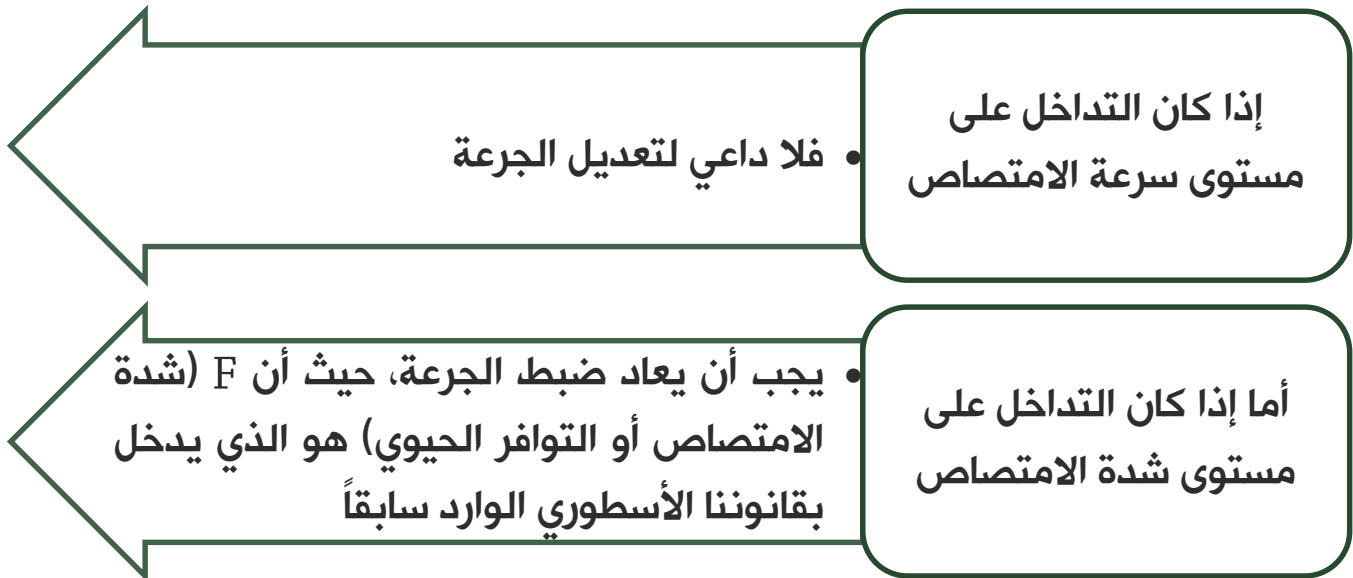
يجب التفريق بين سرعة الامتصاص و شدة الامتصاص

سرعة أو معدل الامتصاص: Rate Of Absorption

هي كمية المادة الدوائية الممتصة والواصلة للدورة الدموية كما هي دون تغيير أو استقلاب خلال واحدة الزمن.

## شدة الامتصاص: Intensity Of Absorption

هي كامل المادة الدوائية الممتصة إلى داخل الجسم نسبة إلى الجرعة الدوائية المعطاة خلال الزمن المدروس، وهي ذاتها التوافر الحيوي Bioavailability للمادة الدوائية ونرمز له  $F$ ، وتتراوح قيمته حصراً بين 0 و 1.



## أهتلة توضيحية:

للتفريق بين التداخلات الدوائية على مستوى شدة الامتصاص وعلى مستوى سرعة الامتصاص

## مثال 1

## مادة دوائية A

- يمتص 500 ملغ خلال نص ساعة

## أضفنا مادة B

- أصبحت A: 500 ملغ تمتص خلال 5 دقائق

زادت سرعة الامتصاص

لدينا مسكن ألم  
خافض حرارة (نحتاج  
لأن يكون تأثيره  
سريع)

نلاحظ: الكمية ثابتة (500 ملغ) والذي اختلف هو الزمن فالتداخل حصل على مستوى سرعة الامتصاص (Rate of absorption) تداخل دوائي مفيد و ابن عالم وناس

مثال 2:

مادة دوائية A

- يمتص 500 ملغ خلال نص ساعة

أضفنا مادة B

- أصبحت A: 200 ملغ تمتص خلال نصف ساعة

أدت إلى تقليل الكمية الممتصة

نلاحظ: الزمن ثابت والذي تغير هو الكمية فالتداخل الحاصل هو على مستوى شدة الامتصاص (intensity of absorption)

**لنناقش شوي فكرة هالمثال الكيوت**

❖ بالعودة لقانوننا الاسطوري

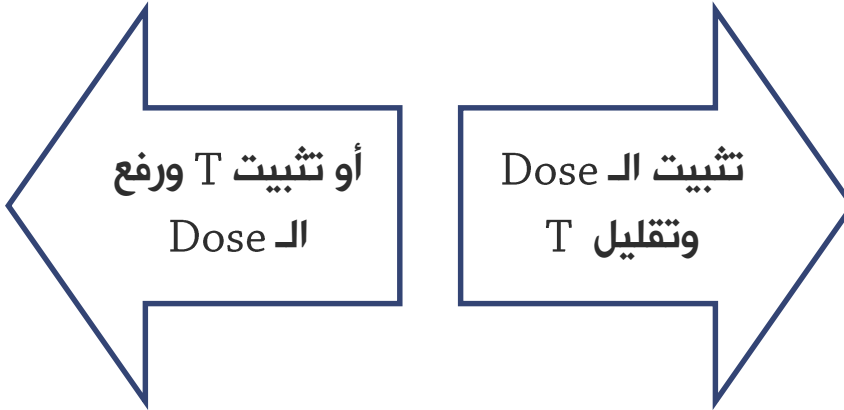
$$C_{ssaverage}.cl = \frac{F.DOSE}{T}$$

نلاحظ أن  $C_{ssaverage}$  متعلقة بشدة الامتصاص (F) (التوافر الحيوي) وليس بسرعة الامتصاص.

❖ هنا تغيرت شدة الامتصاص (↓) أي تغير التوافر الحيوي F (↓) و Cl لم تتغير و

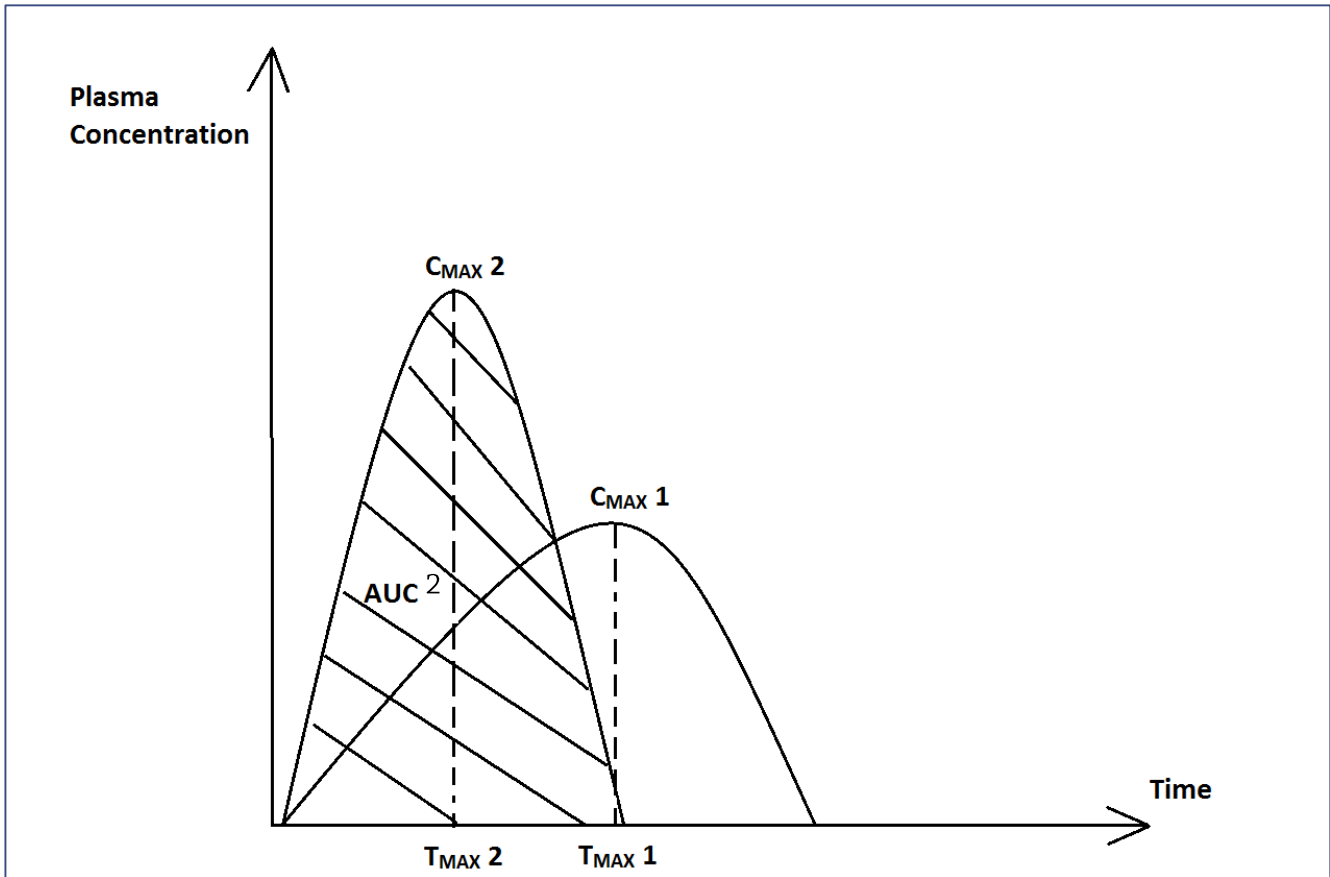
$C_{ssaverage}$  ثابتة يجب ألا تتغير ولكن نتيجة هذا التداخل سيصبح التركيز تحت الـ  $C_{ssaverage}$ .

- ❖ يجب علينا إعادة ضبط الجرعة dose أو T الزمن الفاصل بين الجرعات ليعود التركيز إلى  $C_{SS\text{average}}$  المطلوبة،
- ❖ الحل هنا يكون إما:



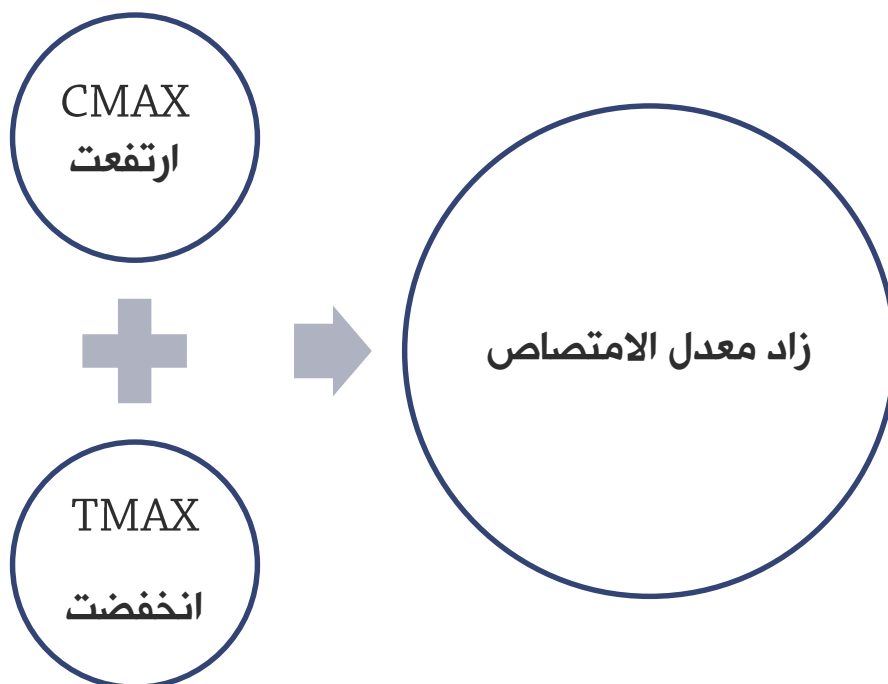
**سنميز بين شدة الامتصاص ومعدل (سرعة) الامتصاص من خلال**

**الخط البياني:**



- ❖ إذا كان لدينا مادة تمثل على الخط البياني (الخط رقم 1) وحصل تداخل دوائي معين أدى إلى تحويله إلى الخط البياني (رقم 2) نلاحظ أن:

<sup>2</sup> هي المساحة تحت المنحني.



ولكن AUC بقيت ثابتة (لأن كمية المادة ثابتة)

إذا التداخل حصل على مستوى سرعة الامتصاص حتماً

أما إذا تغير AUC فهذا يعني تغير في كمية المادة الدوائية وبالتالي تغير التوافر الحيوي

هنا أحتاج لضبط الجرعة الدوائية والنظام العلاجي عن طريق قانوننا الأسطوري ↓

إذاً التداخل حصل على مستوى شدة الامتصاص

$$C_{ssaverage}.cl = \frac{F.DOSE}{T}$$

## مواقع الامتصاص:

معظم الأدوية التي يتم أخذها تكون فموية ونادراً ما تمتص عن طريق المعدة بشكل

كبير

كما نعلم مركز الامتصاص الأساسي هو الأمعاء (الاثني عشر) للأسباب اللطيفة التالية:

1. مساحة سطح أكبر
2. سماكة غشاء مخاطي أقل
3. التدفق الدموي بهذه المنطقة أكبر

إن زيادة التدفق الدموي يزيد من سرعة الامتصاص وإزاحة المادة الدوائية من موقع الامتصاص

شروط امتصاص الهادة الدوائية أن تكون:

1. منحلة.
2. غير متشردة.
3. ذات أبعاد جزيئية لها القدرة على النفوذية عبر الأغشية المعوية.

مناقشة:

جيبو فنجان قهوة كبير ويلا بينا نناقش هالقضية المثيرة

🌸 قبل أن نبدأ ضعوا في أذهانكم النقاط التالية:

غالباً المواد غير المنحلة تكون غير متشردة.

أحد أساليب الانحلال التشرّد.

ولكي تُمتص المادة الدوائية يجب أن تكون منحلة (وهو ما يهملنا بالدرجة الأولى) وغير متشردة.



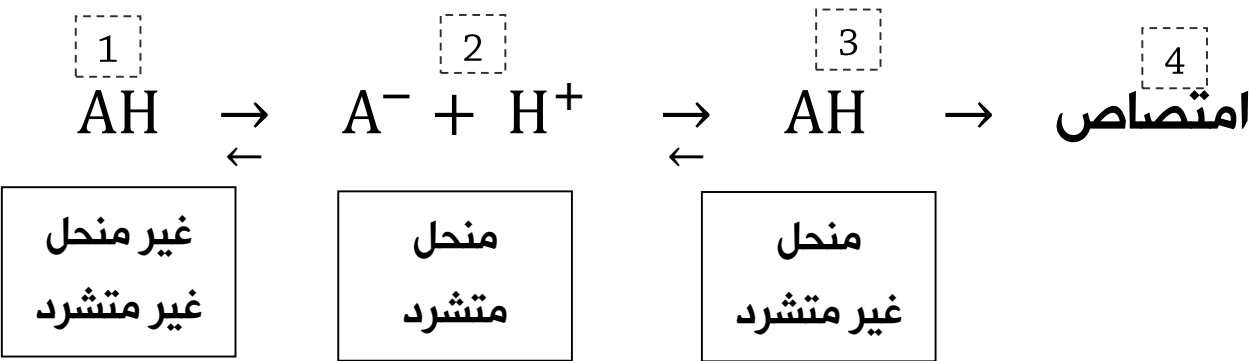
🌸 لدينا الأسبيرين وهي مادة حمضية وستمتص بالأمعاء (الاثني عشر)

سنرمز للأسبرين بـ AH

🌸 الأسبرين مادة حمضية والأمعاء وسط قلوي ← هذا يؤدي إلى تشتد الأسبرين

إلى  $A^-$  و  $H^+$

ستنحل في الأمعاء ولكنها متشردة!!! فكيف ستمتص ومن شروط الامتصاص أن تكون المادة غير متشردة!!!...فلنتابع 😊



نتابع الأرقام على الهعادلة:

- 1 ← AH غير منحل غير متشرد قبل الوصول إلى الأمعاء.
- 2 ← عند وصول AH إلى الأمعاء تتشرد  $H^+$  و  $A^-$  وتصبح منحلة متشردة (هذا الشكل غير ممتص 😊)
- 3 ← تدخل المادة الدوائية بحالة توازن بين الشكل 2 إلى الشكل المنحل **غبيير** المتشرد الذي يحقق شروط الامتصاص ♥
- 4 ← نتيجة امتصاص الشكل 3 سوف ينزاح التوازن نحو تشكل المزيد منه نتيجة نقصان كميته في موقع الامتصاص

وتستمر هذه العملية حتى امتصاص كامل المادة (الدوائية).

## ملاحظة صغيرة 1:

التفاعل 1 ← 2 هو تفاعل عكوس ولكنه ينزاح بشكل كبير في الاتجاه المباشر وتشكيل شوارد المادة

## ملاحظة صغيرة 2:

التفاعل 2 ← 3 يتعلق بقيمة معامل الاختلاف أي ترتبط بشكل أساسي بتكافؤ المادة (كمثالنا الأسبرين أحادي التكافؤ<sup>3</sup>) حيث أن قيمة معامل الاختلاف 0.3

لنفرض أنه كان لدينا 100 جزء أسبيرين فإن 30 جزء من المادة ستتحول إلى الشكل القابل للامتصاص ( $0.3 \times 10 = 30\%$ ) وهكذا يتم تعويض هذه الكمية من المنحل المتشرد

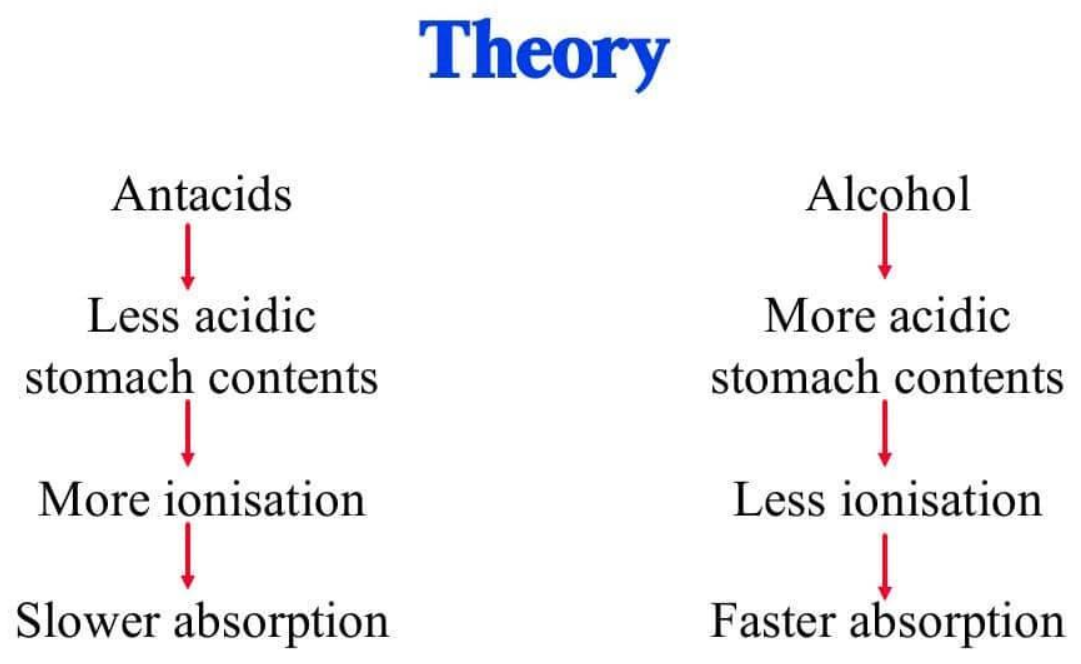
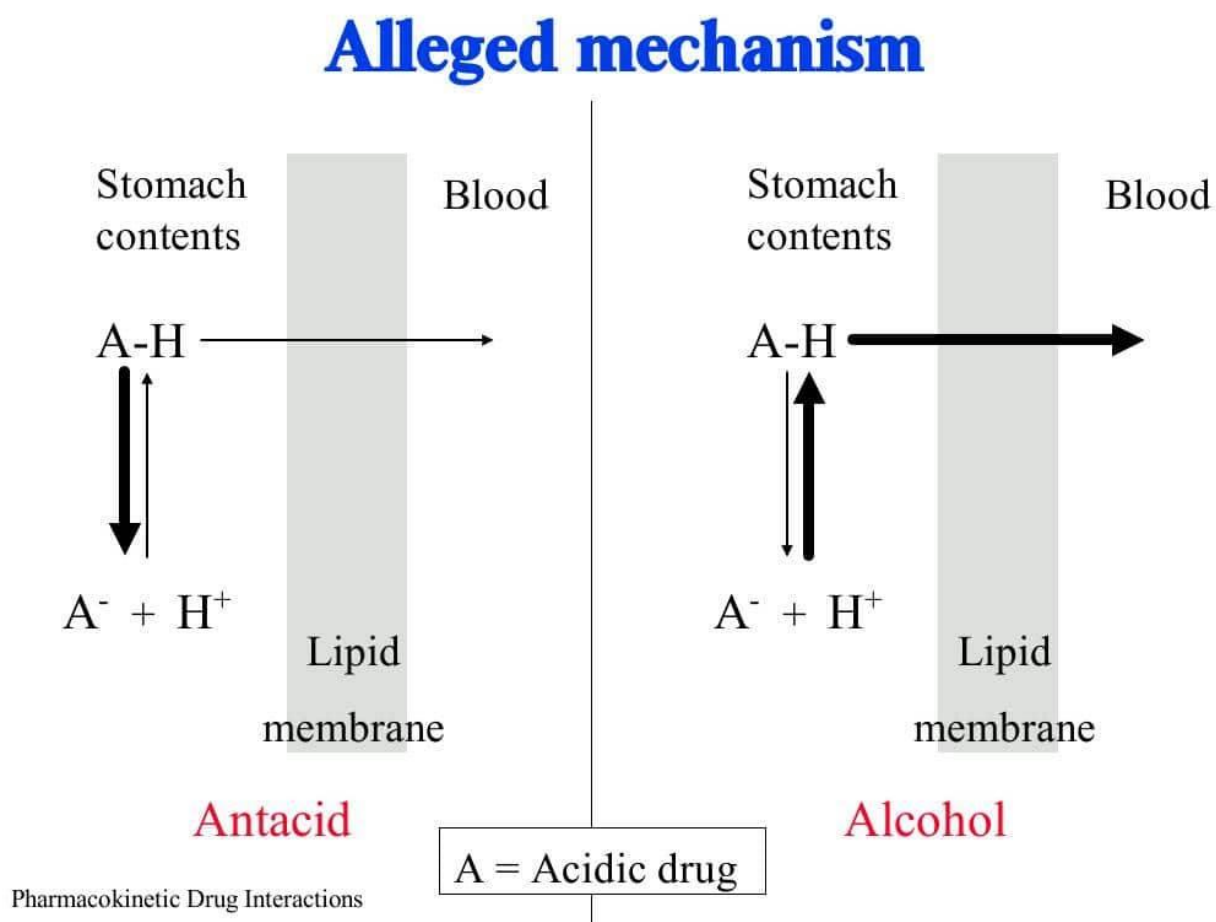
سندرس الآن التداخلات الدوائية في مرحلة الامتصاص من عدة جوانب:

1. تغير الانحلالية بتغير PH الوسط.
2. سرعة التفريغ المعدي المعوي.
3. الطبيعة الشاردية للمادة.
4. الطبيعة الفيزيائية للمادة.
5. الطبيعة الكيميائية للمادة.



3 الشوارد الأحادية أكثر انحلالاً من الثنائية والثلاثية.

1. تغير الانحالية بتغير PH الوسط:



**Above is for acid drug.      Opposite pattern for a basic drug.**

## مثال 1:

✿ الكيتوكونازول مضاد فطري من مجموعة الأزولات يستخدم لعلاج الإنتانات الفطرية المنتشرة داخلياً ويعطى للأشخاص الذين قاموا بزراعة أعضاء ضمن برنامج علاجي منظم.

✿ الكيتوكونازول يحتاج إلى وسط حمضي للامتصاص<sup>4</sup> (المعدة).

✿ مريض يعاني من قرحة معدية ويعالج بالكيتوكونازول، فيحصل التداخل الدوائي هنا نتيجة استعمال مضادات الحموضة (PPI أو حاصرات  $H_2$ ) التي ترفع pH المعدة مما يزيد التشرذ الكيتوكونازول ويؤدي إلى عدم امتصاصه.

ماذا أفعل في هذه الحالة؟

من غير المجدي المباشرة بين الدوائين لأن مدة تأثير الأوميفرازول طويلة و بالتالي لن يمتص الكيتوكونازول...

وبالتالي: نقوم بتغيير المضاد الفطري "كيتوكونازول" إلى مضاد فطري من نفس المجموعة و له نفس التأثير لكن لا يحتاج لبيئة حامضة للامتصاص لكي ألغي التداخل الدوائي الحاصل، و هذا الدواء هو: إيتراكونازول.

هنا تغيرت شدة الامتصاص الحاصل لأن الكمية الممتصة قلت وتكاد تكون انعدمت.

## مثال 2:

✿ تتداخل الأدوية الحمضية التي تُمتص في المعدة مع الكحول حيث يخفض الكحول قيمة الـ pH  $\downarrow$  وهذا يؤدي إلى تقليل تشرذ المادة الدوائية AH وزيادة نفوذيتها وامتصاصها.

2. سرعة التفريغ المعدي المعوي:

✿ نعلم أن أي مادة تستغرق (45 دقيقة ← ساعة) لتنتقل من المعدة إلى الأمعاء (الاثني عشر) وهو المكان المفضل للامتصاص (فندق خمس نجوم فيو كلشي) بتحتاجة المادة لحثا تفوت معززة مكرمة إلى الدم).

<sup>4</sup> الشكل غير المتشرد هو الشكل الممتص

## مثال: الأسبرين العادي والأسبرين الفوار<sup>5</sup>



إذا زدنا من سرعة التفريغ المعدي المعوي نكون قد قللنا الوقت اللازم لكي تصل إلى موقع الامتصاص (من 30 د ← 10 د) ← زدنا سرعة الامتصاص.

هنا تغيرت سرعة الامتصاص

(لم تتغير شدة الامتصاص فالكمية الممتصة ثابتة بالحالتين)

مواد تسرع التفريغ المعدي المعوي	مواد تبطئ التفريغ المعدي المعوي
<ul style="list-style-type: none"> <li>العوامل المسكارينية Muscarinic agents (e.g. Bethanechol)</li> <li>و CO<sub>2</sub> الناتج عن المضغوطات الفوارة</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>المسكنات الأفيونية (مثل المورفين والبيتدين).</li> <li>الحاصرات الموسكارينية</li> <li>Antimuscarinic drugs (e.g. Atropine, Propantheline)</li> <li>مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (e.g. Imipramine)</li> </ul>

<sup>5</sup> نحن نعلم أعزائي من سالف العصر والأوان أن CO<sub>2</sub> الناتجة عن الفوران هي التي تحرض التفريغ المعدي المعوي.

## ملاحظة

✿ في الحالات الإسعافية الضرورية لتسريع وصول بعض المواد إلى الأمعاء (كما في حالات التسمم) أستطيع تسريع التفريغ المعدي المعوي عن طريق إعطاء المادة بشكل معلق وأيضاً يمكن إضافة مضاد هستامين (فينيرجان) مثلاً وتركيبته بروميثازين).

## ملحوظة أجمل من سابقتها

✿ أستطيع تسريع التفريغ المعدي المعوي بالمشروبات الغازية (بنعطي مريضنا كاسة ببسي أو سفن أب وبيتسرع التفريغ المعدي المعوي وصحتين وهنا)

## 3. الطبيعة الشاردية للمادة:

✿ الكثير من الشوارد عندما تتواجد مع مواد دوائية تؤدي إلى تشكيل معقدات غير ممتصة وكان الحل الوحيد والفريد من نوعه التحكم بالفواصل الزمنية والمباعدة بين أخذ المادتين

✿ ولكن الآن: أصبحت المادة الدوائية توضع ببنية بلورية معينة تسمح لها بالامتصاص حتى بوجود شوارد معدنية (البنية البلورية منعت تشكل هذا المعقد ومنعت هذا التداخل الشرير).

**مثال: مادة التتراسيكلين والمعوصات الشاردية:**

حيث أن التتراسيكلين لها لقدرة على تشكيل معقدات غير ممتصة مع المعادن متعددة التكافؤات (ثنائية وثلاثية) مثل  $Ca^{+2}$ ,  $Al^{+3}$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$ .

تداخل على مستوى شدة الامتصاص وليس سرعة الامتصاص

#### 4. الطبيعة الفيزيائية للمادة:

معظم المواد الدوائية تستطيع أن تُدمَص على الفحم الفعال وهذا الادمصاص يمنع المواد الدوائية من الامتصاص.

تم استخدام هذا التداخل الجميل في حالة التسممات بالجرعات الزائدة للمواد الدوائية التي أعطيت عن طريق الفم فهو العلاج الأقوى والأول في مثل هذه الحالات (مثل التسممات بالفينيتوين Phenytoin، الديجوكسين Digoxin، الأسبرين Aspirin).

التداخل على مستوى شدة الامتصاص وليس سرعة الامتصاص

وأيضاً تم استخدام هذا التداخل في التسممات بجرعة زائدة وريدياً أو عضلياً!!!

أکید رح تقولو شو هالكشة هي اب عنتر ما طالع متلا، ما أساساً المادة صارت بالدم والفحم الحباب بالأمعاء شو هالشعوذة كيف بدو يدمصها -\_- ) لاتتسرعوا يا حلوين وخلينا نتابع مع بعض...

بعد حدوث التسمم وارتفاع التراكيز الدموية للمادة السامة الظريفة تبدأ هذه المادة بالتوزع في جميع أنسجة الجسم ومن ضمنها الأمعاء وتصل إلى الأغشية المخاطية المحيطة بالطبقة الداخلية للأمعاء وهذه الطبقة تكون بتماس مع الفحم الفعال فيقوم صاحبنا اب فحمة بادمصاص المادة الدوائية وسحبها من الدم وحصرها في الجزء الحر منها (غير المرتبط ببروتينات الدم هو الذي يستطيع النفوذ عبر الأنسجة... غير مرتبط وبيفوت وبيطلع عكيفو عالم صايعة مالنا فيهم)

كما نعلم هناك حالة توازن بالدم بين الجزء الحر والجزء المرتبط وعندما يقوم الفحم بسحب الجزء الحر سينزاح التوازن لتفكيك الأجزاء المرتبطة وتحويلها إلى أجزاء حرة وهكذا أصدقائي تستمر عملية استنزاف وخفض التراكيز الدموية لهذه المادة السمية.

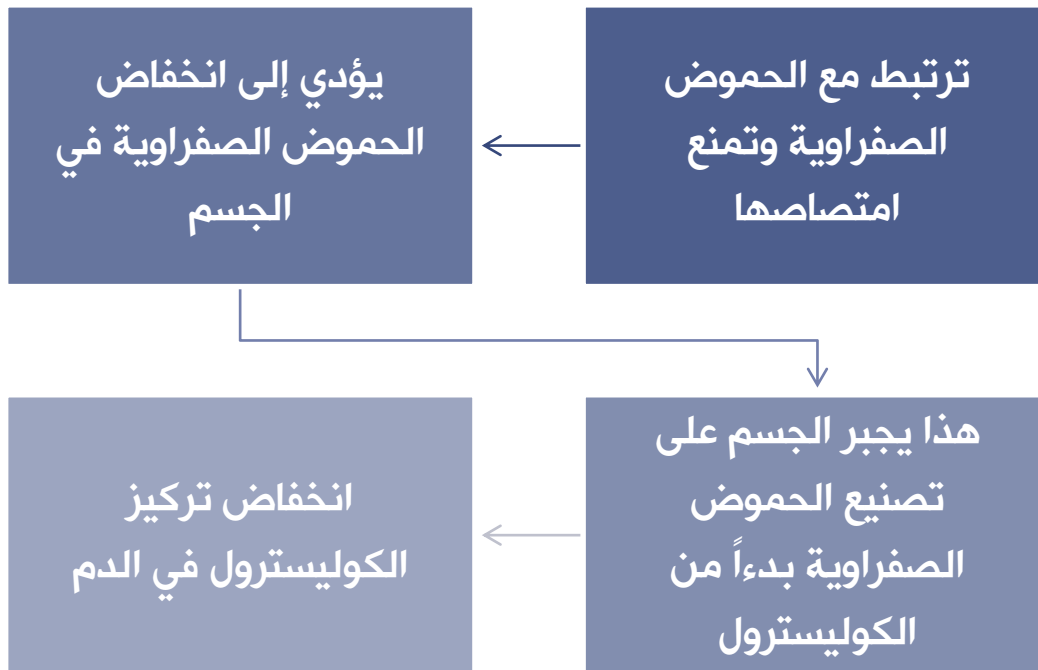
في هذه الحالة يعتبر الفحم الفعال علاج مكمل ومساعد بس برضو لا غنى عن أخذ الترياق المناسب

الفحم الفعال بهذه الطريقة استطاع أن ينقذ عدد كبير من العجيان (الأطفال) الذين تسممو بالفينوباريتال.

## 5. الطبيعة الكيميائية للمادة:

### مثال: مادة الكوليسترامين:

✿ مادة راتنجية ذات طبيعة قلوية غير ممتصة على مستوى الأمعاء.  
✿ تستخدم كخافضة كوليسترول الدم وتكمن آلية عملها بطبيعتها القلوية حيث:



❖ ولكن!!! عند مشاركة هذا الدواء مع مركبات حمضية مثل التيروكسين

thyroxine (أو فالبروات valproate)

⇐ هذا يؤدي إلى ارتباط الكوليسترامين بالتيروكسين (أي مادة حمضية سترتبط مع الكوليسترامين<sup>6</sup>) ⇐ فقدان الفعالية العلاجية للتيروكسين.

تداخل على مستوى شدة الامتصاص ليس سرعة الامتصاص

<sup>6</sup> يرتبط الكوليسترامين مع الحموض بشكل غير انتقائي Non-selective.



خلصنا وأخيرا مرحلة الامتصاص وسنبداً بمرحلة ممتعة لزيادة كثير وهي:

## التوزع

هو انتقال عكوس للمادة الدوائية من الدم والأنسجة بعد المرور الكبدي لها.

تبدأ المادة الدوائية بالتوزع مباشرة لحظة وصولها إلى الدم

وتنتقل مباشرة إلى الأنسجة التي يكون تركيز هذه المادة فيها صفر

وبالتزامن مع عملية الامتصاص تستمر المادة الدوائية بالدخول إلى الأنسجة حتى يحدث لها حالة إشباع

إشباع أي عندما تتساوى التراكيز الحرة الدموية مع التراكيز الحرة النسيجية

نعود ونذكّر: الذي ينفذ عبر الأنسجة هو الجزء الحر فقط

أكون قد وصلت إلى مرحلة تسمى:

## مرحلة تجانس التوزع:

- ❖ تحدث عندما تتساوى التراكيز الحرة الدموية مع التراكيز الحرة النسيجية،
- ❖ أو عندما تتساوى التراكيز الشريانية الكلية الداخلة إلى النسيج مع التراكيز الوريدية الكلية الخارجة منه (باستثناء الرئة طبعاً).

ليش؛ طبعاً لأن هيك 😊

## ذكریات تحليلية \*\_

☆ تتساوى التراكيز وليس من الضروري أن تتساوى الكميات (حجم بلازما الدم مختلف عن حجم الأنسجة).

قد تحدث مرحلة تجانس التوزع خلال عملية الامتصاص وقد تحدث مابعد عملية الامتصاص.

بمجرد الوصول لمرحلة تجانس التوزع تبدأ عملية الإطراح ELIMINATION

اربطوا هالقصة بحالة الاسفنجية (نعتبرها مثل الأنسجة)  
بس تصل لحالة إشباع تبدأ بالإطراح من الجهة الأخرى  
(هي من فوايد الجلي ختمتو هالمعلومة ♥)

• نبدأ بمفهومي سرعة التوزع Rate of Distribution وشدة التوزع Intensity of Distribution:

سرعة (معدل) التوزع RATE OF DISTRIBUTION

هي كمية المادة الدوائية المتوزعة في الأنسجة خلال واحدة الزمن.

كلما كان معدل التوزع للمادة الدوائية أكبر كلما وصلنا إلى مرحلة تجانس التوزع بشكل أكبر

شدة التوزع INTENSITY OF DISTRIBUTION

هي كمية المادة الدوائية في كامل الجسم (كل الأنسجة بما فيها الدم) مقسومة على التراكيز الدموية ويُعبّر عنه أيضاً بحجم التوزع V

$$V = \frac{A}{C_b} \text{ حيث:}$$

A	كمية المادة الدوائية في الجسم
C <sub>b</sub>	التركيز الموجود في الدم

إذا كان  $V$  فوق 70 ليتر فهذا يعني أن حجم توزع المادة الدوائية كبير ← معظم كمية المادة الدوائية الموجودة في الجسم تكون متوضعة في الأنسجة.

(انخفاض في قيمة (المقام  $\downarrow \Leftarrow \uparrow V$  حجم (التوزع)

😊 إذا كان  $V$  أقل من 7 ليتر فهذا يعني أن حجم توزع المادة الدوائية صغير ← معظم كمية المادة الدوائية تكون متوضعة في الدم.

(ارتفاع في قيمة (المقام  $\uparrow \Leftarrow \downarrow V$  حجم (التوزع)

😊 يعطى حجم التوزع بالقانون التالي:

$$V = V_P + V_T \times \left( \frac{F_u}{F_{u_t}} \right)$$

حيث :

$V$	حجم توزع المادة الدوائية
$V_P$	حجم البلازما volume of plasma، وهو ثابت لا يتبدل ويساوي 3 إلى 3.5 لتر
$V_T$	حجم الأنسجة volume of tissues، وهو ثابت لا يتبدل ويساوي 26 إلى 42 لتر
$F_u$	تمثل الجزء غير المرتبط من المادة الدوائية والموجود ضمن الدم fraction unbounded
$F_{u_t}$	وتمثل الجزء غير المرتبط من المادة الدوائية والموجود ضمن النسيج fraction unbounded tissue
وهاتان القيمتان تتراوحان بين 0 و 1	

نلاحظ أن:  $V_t$  و  $V_p$  ثوابت إذا  $V$  حجم التوزع سيتناسب طردياً مع الكسر  $(\frac{F_u}{F_{u_t}})$

$$V \approx \frac{F_u}{F_{u_t}}$$

$$F_{u(0 \rightarrow 1)} = \frac{C_u}{C}$$

$$F_{u_t(0 \rightarrow 1)} = \frac{C_{u_t}}{C_t}$$

حيث :

<b>Cu</b>	تركيز الجزء الحر الموجود في الدم
<b>C</b>	تركيز الدواء الكلي (الحر والمرتبطة) في الدم
<b>Cu<sub>t</sub></b>	تركيز الجزء الحر الموجود في الأنسجة
<b>C<sub>t</sub></b>	تركيز الدواء الكلي (الحر والمرتبطة) في الأنسجة

إذا كان  $F_u$  المادة الدوائية يساوي الواحد

- فهذا يعني أن كل ما هو موجود من الدواء في الدم يكون بشكله الحر غير المرتبط

وإذا كان  $F_u$  المادة الدوائية يساوي الصفر

- فهذا يعني أن كل ما هو موجود من الدواء في الدم يكون بشكله المرتبط غير الحر.

إذا كان  $f_{u_t}$  المادة الدوائية يساوي الواحد

- فهذا يعني أن كل ما هو موجود من الدواء في الأنسجة يكون بشكله الحر غير المرتبط.

وإذا كان  $f_{u_t}$  المادة الدوائية يساوي الصفر

- فهذا يعني أن كل ما هو موجود من الدواء في الأنسجة يكون بشكله المرتبط غير الحر.

ولكن: نتساءل كيف تتغير هذه القيم وكيف يحدث التداخل على مستوى التوزع؟؟؟

### الفقرة التالية ستجيب عن تساؤلاتكم😊

## الارتباط ببروتينات البلازما:

تعتمد إزاحة الأدوية من مواقع ارتباطها ببروتينات البلازما على ألفة الأدوية لهذه البروتينات، حيث أن الأدوية التي تملك ألفة عالية تستطيع إزاحة الأدوية الأقل ألفة من بروتينات البلازما، وبالتالي تزداد التراكيز الحرة الدموية من الدواء الأقل ألفة.

الأدوية الحمضية تتحد مع الألبومين a و b فقط

الأدوية الأساسية تتحد مع a1 أسيد غليكوبروتين Alpha - 1 acid glycoprotein

كمية الألبومين في الدم أعلى ما يمكن في مرحلة الطفولة وأقل ما يمكن عند الكبار.

كمية a1 أسيد غليكوبروتين أعلى ما يمكن عند الكبار وأقل ما يمكن عن الأطفال.

اعتماداً على ما سبق يجب الانتباه إلى التداخلات الدوائية على مستوى الارتباط ببروتينات البلازما.

مثال: فإذا كانت المادة A حمضية، وأدخلنا إلى النظام العلاجي مادة B قلوية، فلا داعي لأن ندرس تداخلتهما على مستوى التوزع لأن كل مادة سترتبط في الدم مع بروتين مختلف عن المادة الأخرى.

**طيب فرصاً وصار وانزاحت المادة الدوائية من بروتينات الدم أو بروتينات**

**الأنسجة شو شغلنا وكيف رح تتعامل مع هالموضوع كصيادلة سريريين ؟؟؟؟**

روحوا جددوا القهوة وتغوا ندرس هالفقرة المهمة جداً جداً ....

**حجم التوزع وعلاقته بالجرعة الهجومية**

**جرعة التحميل أو الجرعة الهجومية أو جرعة البدء Loading dose LD:**

❖ في نظام الجرعات المتكررة يأخذ المريض جرعات متعددة حتى الوصول للتركيز

$C_{SS_{average}}$  المطلوب للمادة وتسمى هنا هذه الجرعات بالجرعة الدائمة.

❖ ولكي أصل عن طريق هذه الجرعة للتركيز  $C_{SS_{average}}$  فقد نحتاج إلى أيام أو أسابيع.

الجرعة (الدائمة) ترتبط بشكل أساسي بالتوافر الحيوي و (التصفية).

ولكن كيف سأصل إلى هذا التركيز  $C_{SS_{average}}$  بالحالات الإسعافية ؟؟

❖ لهذا وجدت جرعة التحميل Loading dose وعن طريقها تمكنا من الوصول

إلى حالة الثبات Steady State والتركيز الوسطي الفعال  $C_{SS_{average}}$  بسرعة

❖ وتتعلق قيمتها بشكل أساسي بـ  $C_{SS_{average}}$  وحجم التوزع للمادة.

وتعطى بالقانون الخارق:

$$\text{Loading Dose (LD)} = C_{SS_{average}} \times V$$



## مناقشة

بشكل عام:

التداخل بين المواد على مستوى الإزاحة من بروتينات الدم أو الأنسجة



تغير في التراكيز الحرة (Cu بالدم أو  $Cu_t$  بالأنسجة)



تغير  $Fu$  أو  $Fu_t$  لأن  $(Fu_t = \frac{Cu_t}{C_t}, Fu = \frac{Cu}{C})$



تغير بحجم التوزع للمادة عما كانت عليه قبل التداخل ( $V \approx \frac{Fu}{Fu_t}$ )



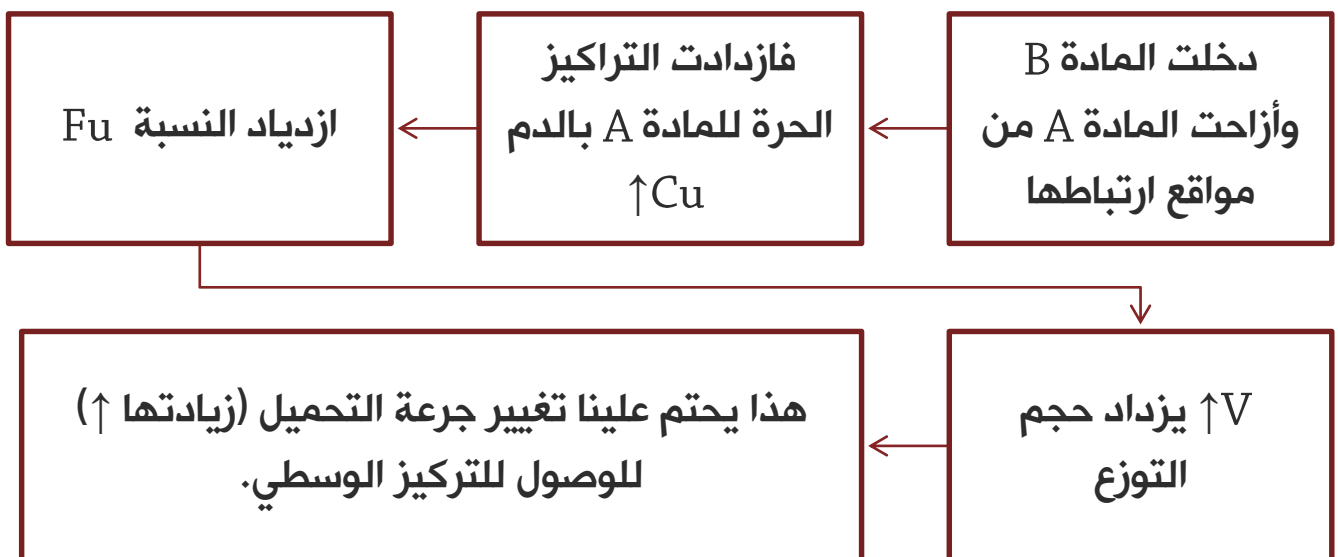
تصبح جرعة التحميل:

إما فوق المطلوب للوصول إلى  $C_{ss}$  وبالتالي يمكن أن تصبح تراكيز سمية.

أو تحت المطلوب للوصول إلى  $C_{ss}$  و بالتالي عدم فعالية المادة.

(تأمل القانون السابق حيث  $C_{ss}$  دائماً ثابتة)

**مثال:** لدينا المادة A الموجودة مسبقاً في الجسم وترتبط ببروتينات الدم ويلي صار  
يا سادة يا كرام:



**مثال آخر: (بشكل مماثل و لكن بالأنسجة):**

لدينا المادة A الموجودة مسبقاً في الجسم و ترتبط ببروتينات الأنسجة ودخلت المادة B (بتتسلط على غيرها عطل آخذة دور الشريرة):

فأزاحت المادة A من مواقع ارتباطها (بروتينات الأنسجة)  $\Leftarrow$  زادت (التركيز الحرة للمادة A بالأنسجة  $C_{u_t} \Leftarrow$  (ارتفعت (النسبة  $F_{u_t} = \frac{C_{u_t}}{C_t}$ )  $\Leftarrow V \downarrow$   
 نقص حجم التوزع  $(V \approx \frac{F_u}{\uparrow F_{u_t}})$

**و الآن نبدأ بالمرحلة الأخيرة الإطراح Elimination:****الإطراح Elimination:**

بالنسبة للإطراح، فكلية إطراح لا تنحصر فقط على الكلية، فالكبد عضو إطراح و الكلية و الدموع و الجلد وسائل إطراح أيضاً.

**فالإطراح Elimination:**

\* هو ما يقوم به عضو الإطراح من آليات للتخلص من المادة الدوائية و هي التصفيات، فالكبد يطرح المادة الدوائية elimination بآلية تصفية هي الاستقلاب metabolism، والكلى تطرح المادة الدوائية بآلية تصفية هي الـ excretion.

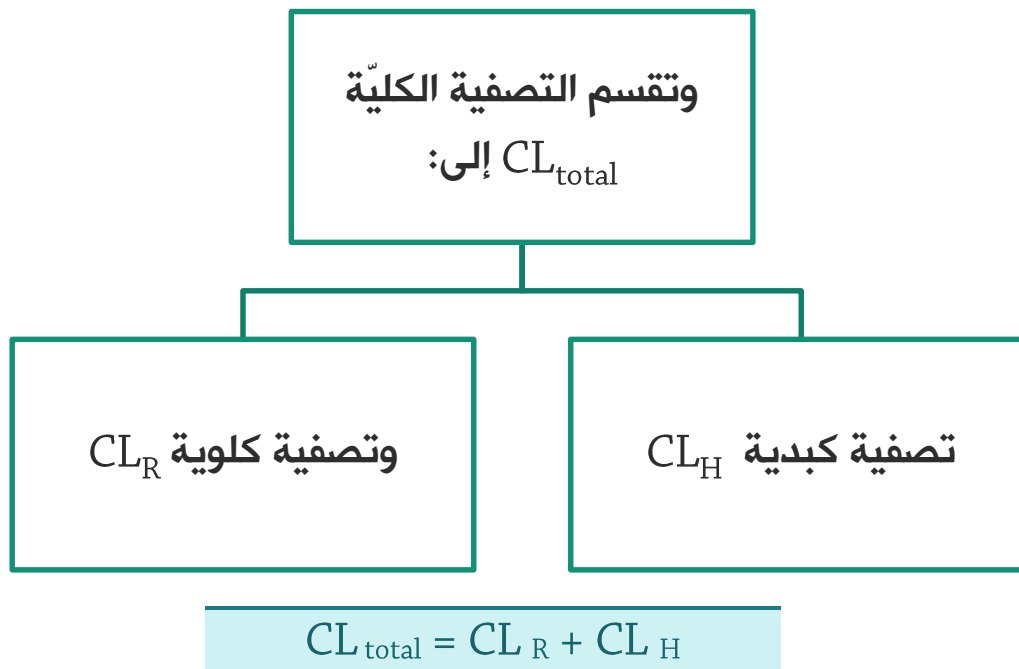
**التصفية Clearance:**

\* تعني حجم الدم الذي تصفى منه المادة الدوائية خلال واحدة الزمن عندما يمر بعضو الإطراح و يقدر بـ مل / د.



## أما معدل التصفية (سرعة) Clearance rate:

هو الكمية Amount التي تصفى من المادة الدوائية خلال واحدة الزمن.



وبالتالي يجب أن أحدد الطريق الذي تُصَفَّى فيه المادة الدوائية، هل مصدر تصفية المادة كبدي أم كلوي؟

مثال:

الباراسيتامول يُصَفَّى **كبدياً** و **الإيبوبروفين** يُصَفَّى **كلوياً**، و بالتالي فإن التعامل سيكون مختلفاً بين الباراسيتامول و **الإيبوبروفين** فيما يخص التداخلات الدوائية على مستوى التصفية.

## الاستقلاب Metabolism:

تبدل كيميائي يحصل على المادة الدوائية محولاً إياها إلى أشكال كيميائية أخرى أكثر **انحلالاً** وذات طبيعة أكثر **قلوية** (لكي تنتشر في حموضة البول  $\Leftarrow$  فلا يعاد امتصاصها ويسهل التخلص منها).

## نبدأ بالتصفية الكبدية و هي الأنهر في الجسر من حيث تداخلاتها..

✧ الكبد هو عضو الاستقلاب الرئيسي في الجسم ففور امتصاص المادة الدوائية تنتقل إلى الكبد الذي يقوم باستقلابها (هذا ما يسمى بالمرور الكبدي الأول).  
✧ يؤثر استقلاب المادة بشكل أساسي على **التوافر الحيوي** (فالمواد التي استطاعت اجتياز الكبد دون فقدان فعاليتها ووصلت إلى الدم لتبدأ بالتوزع هي التي تُدرَس تراكيذها بالدم وتوافرها الحيوي و بالتالي شدة الامتصاص).

- يتعلق بالامتصاص في المرور الكبدي الأول.
- يتبع لإطراح وتصفية المادة الدوائية عندما يتم استقلابها مرة ثانية (بعد التوزع و تجانس التوزع).

الاستقلاب:

## الاستقلاب على مستوى الكبد يتعلق بثلاثة عوامل:

1. الفعالية الأنزيمية الكبدية (القدرة الاستقلابية الكبدية).
2. التدفق الدموي.
3. نسبة الأجزاء الحرة الموجودة في الدم.

### 1. الفعالية الأنزيمية الكبدية:

لكي أدرس التداخل يجب أن يكون حاصل على نفس الأنزيم (تحريض أو تثبيط).

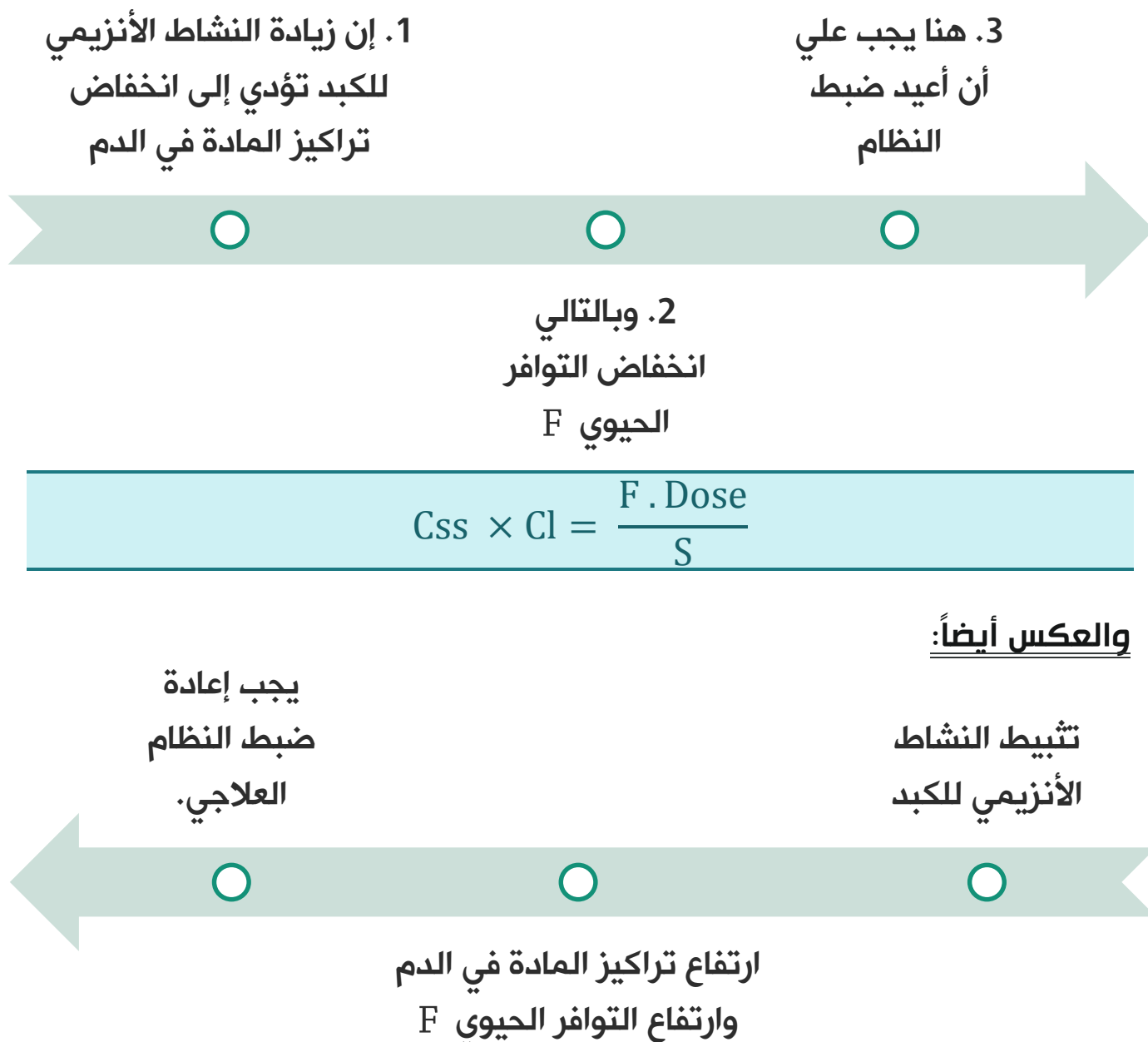
ذكريات السموم

الأنزيمات الكبدية:

حتى نستطيع تمييز الأنزيمات الكبدية تصنف إلى 5 عائلات A, B, C, D, E  
كل عائلة تصنف إلى تحت عائلة (1A, 2A, ..., 1B, 2B, ...).  
وكل تحت عائلة تقسم إلى أنزيمات (1A<sub>1</sub>, 1A<sub>2</sub>, ...) و بالتالي هناك أكثر من 240 نوع من هذه الأنزيمات في الكبد.

## مثال 1:

✳ إذا كان لدينا مادة A تستقلب بأنزيم CYP3A<sub>4</sub> ودخلت مادة أثرت على الأنزيم الكبدي CYP1E<sub>2</sub> فلن يحصل أي تداخل.  
 ✳ أما إذا دخلت مادة حفزت أو تثبطت الأنزيم CYP3A<sub>4</sub> فسيحصل تداخل:



### توضيح:

الكلام السابق يكون في حالة أن استقلاب المادة الدوائية الفعالة يحولها إلى مادة غير فعالة لتطرح من الجسم وهذا يختلف تماماً عن ما يسمى طليعة الدواء Pro-drug حيث أن الاستقلاب يحوله إلى شكله الفعال و يزيد من تراكيزه الفعالة.

## مثال 2:

الريفامبيسين

- \* محرض أنزيمي يقوم بزيادة استقلاب نفسه، تسمى هذه المجموعة الدوائية Auto metabolism.
- \* يستخدم الريفامبيسين لعلاج السل (لا تقتصر الإصابة بالسل على الإصابة الرئوية و إنما يمكن أن تصيب العصية السلية أي عضو في الجسم)، و قد تمتد معالجة السل إلى 4 سنوات.
- \* و الريفامبيسين من الأدوية التي تستخدم لفترة لا تقل عن ثلاثة أشهر، لكن المشكلة هنا أنه يقوم باستقلاب نفسه أول ثلاثة أشهر 300mg بعدها اضطر لزيادة الجرعة لـ 600mg وذلك لأنه من الأدوية المسؤولة عن زيادة نشاط الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب نفسه.

## مثال 3:

السيميتيدين

- وهو المثبط الأنزيمي الذي ما من مادة دوائية تمت مشاركتها معه إلا وحصل تثبيط لاستقلابها □ (مو تارك حدا من شرو). فعند مشاركة التيوفيللين مع السيميتيدين سوف تؤدي هذه المشاركة إلى زيادة السمية للتيوفيللين وهو من الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق وزيادة جرعتها توقف العضلة القلبية و بالتالي وفاة المريض.

## مثال 4:

الليفودوبا و مشاركتها مع الكاربيدوبا

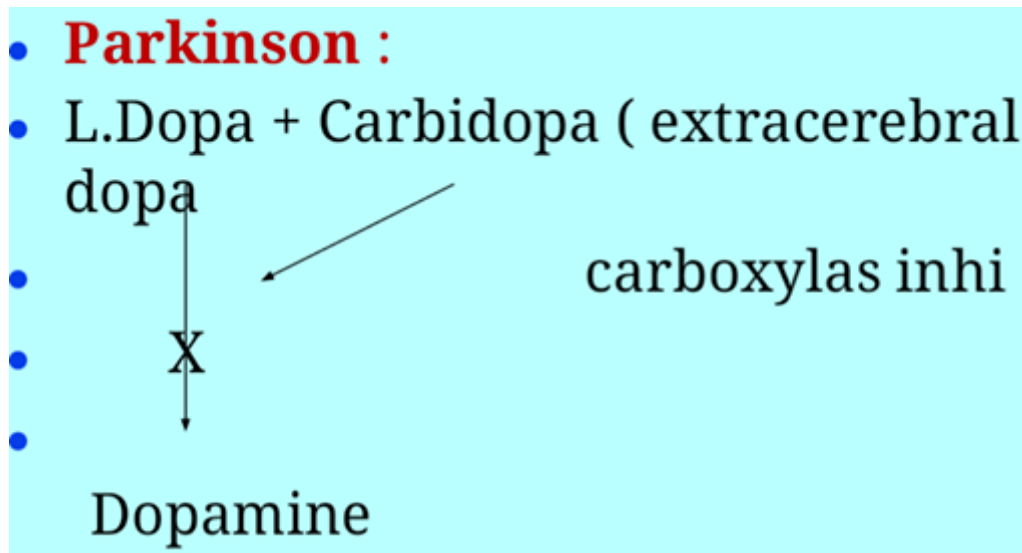
- \* يستطيع الليفودوبا اختراق الحاجز الدماغي الدموي ويصل إلى الدماغ و يستقلب إلى دوبامين.
- \* بالإضافة إلى أن الليفودوبا يستقلب محيطياً إلى دوبامين بنزع جذر الكربوكسيل منه (بواسطة أنزيم دوبا ديكاربوكسيلاز Dopa Decarboxylase)<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> الدوبامين المحيطي لا يستطيع النفوذ عبر الحاجز الدماغي الدموي لأن وزنه الجزيئي مرتفع.

❖ ولكن الدوبامين أريده أن يؤثر مركزياً في الدماغ و ليس محيطياً حيث يؤدي إلى تأثيرات جانبية محيطية بالإضافة إلى أن الليفودوبا يستقلب معظمه محيطياً ونتيجة ذلك يصل للدماغ بكميات قليلة وهذا يستدعي رفع الجرعة لتصل الكمية المطلوبة للدماغ.

❖ فجاء التداخل الدوائي مع الكاربيدوبا لينتقد الوضع و يمنع تحول الليفودوبا محيطياً عن طريق تثبيط أنزيم Dopa Decarboxylase.

هذا التداخل الجميل اللطيف ألغى التأثيرات الجانبية و قلل من الجرعة المطلوبة للوصول للتأثير العلاجي.



مثال 5:

### الإيتينيل إستراديول و الصادات الحيوية

❖ بعد امتصاص الإيتينيل إستراديول يُستقلب **كبدياً** بتفاعلات الطور الثاني<sup>8</sup> بالانضمام إلى السلفونيك أسيد ثم يعود بعد هذا الانضمام إلى الأمعاء<sup>9</sup> حيث تقوم الفلورا المعوية بشرط هذا الانضمام وتحرر الإيتينيل إستراديول الذي يُمتص و يعطي التأثير المطلوب.

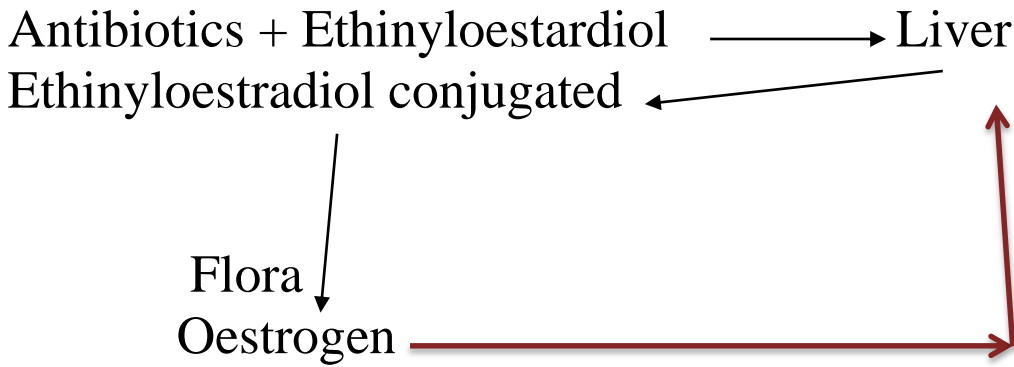
<sup>8</sup> ذكريات سموم: تفاعلات الاستقلاب الكبدي طور أول (أكسدة و إرجاع) و طور ثاني (تفاعلات الاقتران).

<sup>9</sup> المادة الدوائية تنتقل من موقع الامتصاص إلى الدورة الدموية، لكن يوجد ما يسمى بعملية النقل العكوس تقوم بها البروتينات الناقلة العكسية حيث تنتقل المادة الدوائية من الدورة الدموية إلى النسيج المعوي.

- ❖ هذا ما يحدث في الحالة الطبيعية، ولكن عند استعمال صادات حيوية و لا سيما لفترة طويلة يتمكّن الصاد من قتل جميع الفلورا وهنا نكون أمام تداخل دوائي أدى إلى فقدان الفعالية للإيتينيل إستراديول.
- ❖ حيث لم يعد هناك فلورا لتقوم بشرط المركب الإنضمامي و تحرير الإيتينيل إستراديول....

### والحل بسيط أصدقائي:

شرب كأس من اللبن (التشكيل فلورا جديدة) أو بإعطاء مستحضرات تحوي (الفلورا).



تلجأ الشركات الدوائية لمشاركة الإيتينيل استراديول مواد أخرى بتركيز متزايدة لضمان التأثير المطلوب (يعني إذا صار تداخل ما وفقدنا فعالية الأول بتكون المادة الثانية قادرة على التأثير).

### الإطراح الكلوي:

- ❖ المادة الدوائية محمولة في الدم يحدث لها ارتباط وفك ارتباط مع بروتينات الدم، وعند وصول المادة الدوائية إلى مستوى الكلية هنالك ستتعرض إلى ارتشاح كبيبي حيث أن جميع المواد الدوائية تتعرض للارتشاح الكبيبي دون استثناء دون أن يحدث تداخل على هذا المستوى.
- ❖ يمكن للمركبات الدوائية أن تتعرض أو لا تتعرض إلى الإفراز الأنبوبي أو عود امتصاص.

❖ لدينا 3 مراحل تساهم في عملية إطراح المادة الدوائية من الدم إلى البول عن

طريق الكلية:

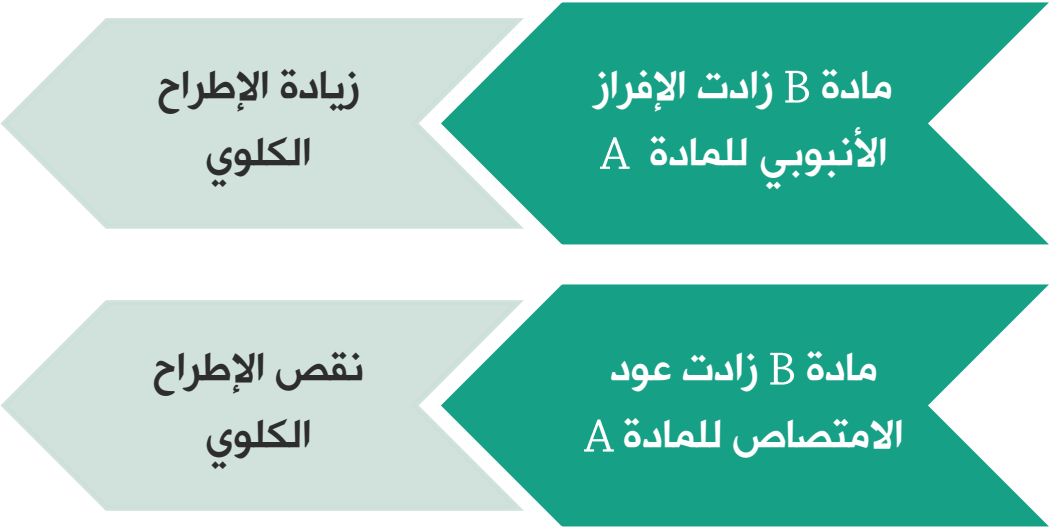
لصالح طرح المادة  
الدوائية

- ارتشاح كبيبي
- إفراز انبوبي

ليس لصالح طرح المادة  
الدوائية

- عود امتصاص

مثلاً:



تنويه: نحن نتحدث عن أشخاص أصحاء لا يشكون من قصور أو فشل أو التهاب كلوي.

ملاحظة:

❖ المادة التي يعاد امتصاصها يجب أن تكون غير متشردة وبما أن PH البول حمضي فبالتالي يجب أن تكون المادة ذات طبيعة حمضية (مثال الأسبرين) ❖ وكذلك الأمر بالنسبة للإفراز الأنبوبي حيث يتم على حوالي 90% من المواد الدوائية الحمضية.

## مثال 1:

لدينا التداخل التالي:

نتائج هذا التداخل:	ندخل المادة B للنظام العلاجي	لدينا المادة A:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تصفية المادة قلت ↓</li> <li>• ارتفاع التراكيز الدموية للمادة A</li> <li>• سمية</li> <li>• فيجب إعادة ضبط الجرعة أو الزمن الفاصل بين الجرعات.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• لا تؤثر على الارتشاح الكبيبي</li> <li>• تمنع الإفراز الأنبوبي للمادة A</li> <li>• تبقى المادة A ولا يعاد امتصاصها.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ترشح كيبياً</li> <li>• تفرز أنبوبياً</li> <li>• ولا يعاد امتصاصها</li> </ul>

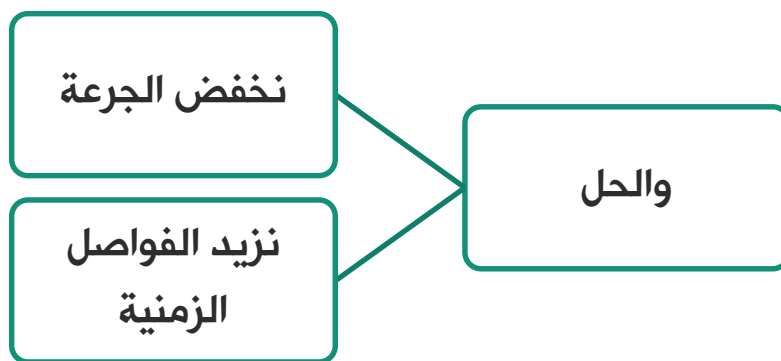
وهذا ما يحصل عندما تتم مشاركة البروبنسيد مع مادة البنسيلين (G أو V):

☆ مادتان دوائيتان حمضيتان ترتشان كيبياً دون أن يحدث بينهما تداخل ولكن التداخل الذي حصل هو على مستوى الإفرازات الأنبوبية.

☆ البنسيلين يخضع لإفراز أنبوبي كونه مادة حمضية وعند مشاركته مع البروبنسيد سيقوم الأخير بتثبيط عملية الإفراز الأنبوبي للبنسيلين وبالتالي ارتفاع التراكيز الدموية للبنسيلين.

☆ كما يقوم البروبنسيد بإطالة الأعمار النصفية للبنسيلين (العمر النصف للبنسيلين 8 ساعات وتصبح بوجود البروبنسيد 32 ساعة) وبالتالي زيادة الزمن اللازم لإطراح البنسيلين.





المادتان حمضيتان سيحدث بينهما تنافس على مستوى الإفراز الأنبوبي، ولا يحدث هذا النوع من التداخل إذا كان مادتان قلويتان أو مادة حمضية ومادة قلوية.

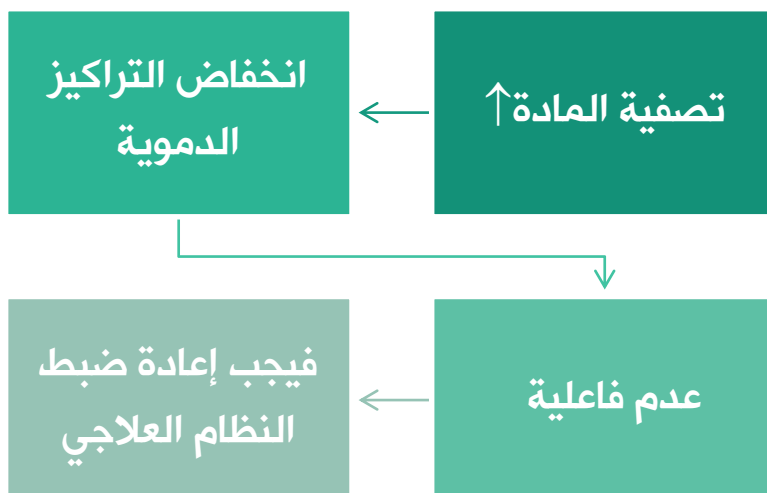
## مثال 2:



✓ لدينا مادة حمضية ما ←

✓ التداخل نتيجة تناول طعام معين (كازوزة<sup>10</sup> مثلاً) أدى إلى قلونة البول أو أدوية معينة مثل مضادات الفيروسات وعلى رأسها الزيدوفودين والبيكربونات ومضادات الحموضة مع الأدوية الحمضية.

## فستتشرد المادة الحمضية ولن يحدث لها عود امتصاص



☆ نتائج هذا التداخل:

مثال: الأسبرين ومضادات الحموضة.

<sup>10</sup> كازوزة (بصوت ابو عنتر القمة) هي مشروب غازي صناعة محلية

## سنميز الآن بين المفهومين التاليين:

معدل الإطراح Rate of Elimination وشدة إطراح المادة الدوائية Intensity of

<sup>11</sup>Elimination.

معدل الإطراح أو سرعة الإطراح:

هي كمية المادة الدوائية المنطرحة خلال واحدة الزمن<sup>12</sup>

سرعة أو معدل الإطراح ترتبط مع ثابتة سرعة الإطراح  $K_{El}$   
[Elimination Constant Rate]

☆ وهذه الثابتة ترتبط بالعمر النصفى للمادة الدوائية.

$$K = \frac{0.693}{t_2^1}$$

☆ أي تداخل بمعدل الإطراح سيغير الأعمار النصفية ويجب أن أعدل الخطة العلاجية.

شدة إطراح المادة الدوائية

كمية المادة الدوائية الدوائية المنطرحة استناداً إلى الكمية الكلية خلال الزمن المدروس، وتتعلق بـ تصفية المادة الدوائية  $Cl$ .

يلااا هالانت

والآاان مع آخر مواضيع محاضرتنا الشيقة للغاية: ♥♥

لك شبكوون يلا كلن كم صفحة استهدوا بالرحمن ولا تسكرو المحاضرة وعد ما نطول  
كنا قد تحدثنا عن التصفية بغض النظر عن التراكيز والكميات والآن سندخل مفهوم  
الكميات والتراكيز عن طريق معامل الاستخلاص الكبدي للمادة الدوائية

Extraction Coefficient

<sup>11</sup> أخطر التداخلات تكون على مستوى شدة الإطراح.

<sup>12</sup> بغض النظر عن طريق الإطراح (كلوي أو كبدي)

ملاحظة هامة: عرفنا التصفية سابقاً بغض النظر عن التراكيز وهذا الكلام كان صحيح مئة المية وليس عليه غبار على اعتبار  $E=1$  حيث أن كامل كمية المادة الدوائية تم تصفيتها

### معامل الاستخلاص الكبدي:

هو عبارة عن قدرة الكبد على إزالة المادة الدوائية من حجم معين من الدم الوارد إليه

ويرمز له بـ  $E$

قيمته بين 0 - 1

تقسم المركبات الدوائية عالمياً حسب قيمة  $E$  إلى:



☆ لا يسمح لأي شركة دوائية أن تسوق مستحضراتها دون ذكر قيمة الـ  $E$  الخاصة بمادتها الدوائية المصنعة، وذلك لأن موضوع التداخلات الدوائية سيقرب رأساً على عقب حسب قيمة  $E$ .

☆ تسمح لنا قيم  $E$  بمعرفة القيمة الحقيقية لتصفية المادة الدوائية  $CL$  مما يسمح لنا بدراسة التداخلات على هذا المستوى.

(التصفية (الفعلية) =  $CL$  (المادة الدوائية)  $\times$   $E$  (المادة الدوائية)

## مثال:

مادة دوائية تمتلك معامل استخلاص E يساوي 0.8، وتصفية 100 مل/دقيقة، وبالتالي فعلياً سيصفى  $0.8 \times 100 = 80$  مل كاملة من المادة الدوائية فقط من أصل الـ 100 مل خلال دقيقة، والـ 20 مل البقية لا يطرأ عليها شيء.  
إذاً....

☆ 80 مل من الدواء سيصفى من أصل 100 مل،  
☆ و20 مل سيبقى كما هو ويخرج من الكبد دون أن يطرأ عليه شيء.

☆ 80% من كمية الدواء ستصفى من أصل 100%،  
☆ و20% سيبقى كما هو ويخرج من الكبد دون أن يطرأ عليه شيء.

إلى هنا أصدقائي تنتهي المحاضرة الأولى ☺♥♥

تشاهدون في المحاضرة القادمة 8 معادلات ستختصر لنا كيفية التعامل مع كافة التداخلات الدوائية..  
تفقدوا مخزون القهوة استعداداً للمعركة القادمة...  
انتظرونا!.. ☺

