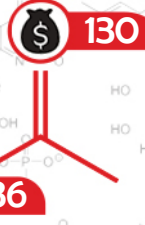


23/9/2018



كلية الصيدلة
السنة الخامسة

التداخلات الدوائية 2

د. عبد الحكيم نتوف

صيدلة سريرية وصيدلة المشافي | نظري



أهلاً بكم أصدقائي مرة جديدة..

يلا حطولنا الشارة لشووف... جاهزون يا أبطال

لا أسمعكم... أوووووو

فهرس المحاضرة :

• حالة E_{low}	17	• الإطراح الكبدي	2
• تمارين هامة	22	• تعاريف ومصطلحات	5
• التصفية الكلىة	25	• حالة E_{high}	12

نكمل حديثنا عن التداخلات الدوائية وسندرس كيفية ضبط النظام العلاجي عند حدوث التداخلات الدوائية التي تستدعي التدخل.
مايهما بدراسة التداخلات الدوائية تلك التي تحدث في نظام الجرعات المتكررة للأهداف التالية:

1. الحفاظ على التراكيز الوسطية $CS_{average}$ العلاجية.
 2. منع ظهور تأثيرات سمية.
 3. منع التأثيرات الضارة Adverse Reaction.
 4. منع التأثيرات الجانبية غير المرغوبة Side Effects.
- بالمقابل نتعمد أحياناً حصول تداخل دوائي لفائدة علاجية أو لتخفيض جرعة أو لمنع تأثيرات جانبية.

مثال: مريض سكري لديه جرعة أنسولين 20 وحدة ولكن هذه الجرعة سترفع خطر حدوث انخفاض سكر الدم¹ Hypoglycemia:

* لحل هذه المشكلة الخطيرة يتدخل الصيدلاني السريري بطل المسلسل ويقوم بإدخال مادة دوائية أخرى تدعم التأثير العلاجي ويخفض جرعة الأنسولين إلى 10 وحدات،
← أكون بهذا النظام العلاجي الجديد وصلت إلى فعالية الـ 20 وحدة ولكن فقط بـ 10 وحدات.

التراكيز الدموية للأنسولين اختلفت ولكن وصلنا إلى الفعالية المطلوبة وخفضنا خطر حدوث hypoglycemia

* نولي اهتماماً للتداخلات الدوائية بشكل شديد خصوصاً للمواد التي تملك نافذة علاجية ضيقة كما التيوفيلين² حيث أن رفع تراكيزه الدموية إلى الضعف يؤدي إلى توقف العضلة القلبية والعوض بسلامتكن .

¹ Hypoglycemia أخطر من hyperglycemia

² لأخذ العلم هاد موسع قصبي.

في نظام الجرعات المتكررة تهر الهادة الدوائية بهرحتين:

A. حالة التراكم "Accumulation state":

في هذه المرحلة تكون الكمية الداخلة خلال واحدة الزمن أكبر من الكمية المنطرحة خلال واحدة الزمن.

الكمية الداخلة > الكمية المنطرحة

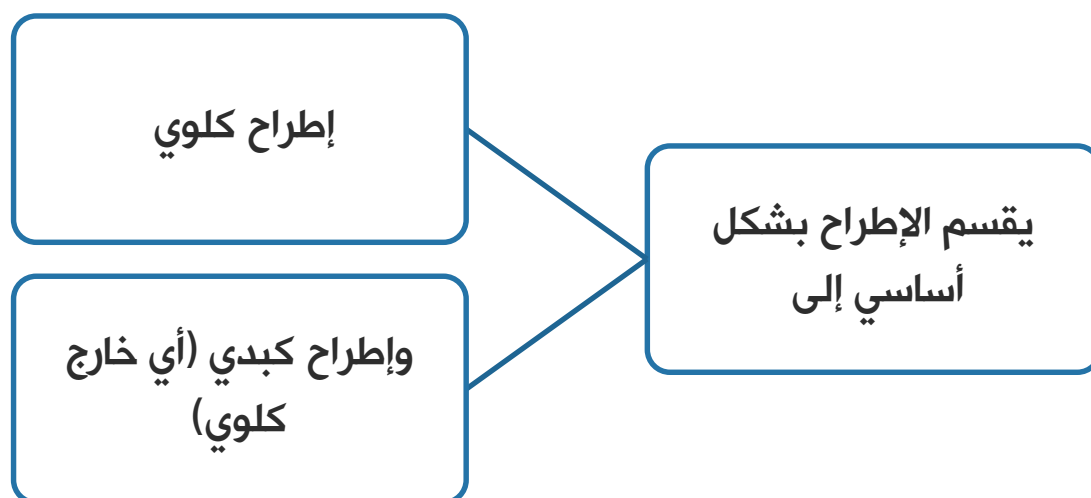
B. حالة الثبات (SS) "Steady State":

في هذه المرحلة تكون الكمية الداخلة خلال واحدة الزمن (سرعة الإعطاء) تساوي الكمية المنطرحة خلال واحدة الزمن.

الكمية الداخلة = الكمية المنطرحة

* بحالة الثبات نستطيع دراسة التداخلات الدوائية والتغيرات الحاصلة بشكل واضح وخصوصاً تداخلات مرحلة الإطارح التي لا تظهر لدينا بطور التراكم.

تحدثنا في المحاضرة السابقة عن الإطارح بشكل بسيط وسنتوسع اليوم بهذا الموضوع الشيق (وفتحوا مخزن ها ... بصوت عميدنا القمة)



تئينات مهمين للصراحة ولكن الكبدي أهمهم 3:

الإطراح الكبدي (خارج الكلوي):

بعد دخول المادة الدوائية لموقع الامتصاص تنفذ عن طريق الأغشية المعوية وتصل إلى الكبد الذي يستخلص جزء من المادة الدوائية (وهذا هو المرور الكبدي الأول) وما لم يستخلص يتابع طريقه إلى القلب ثم الرئة ثم القلب مرة ثانية بصوت تليتايز³ الذي يضخ إلى جميع أعضاء الجسم ومن بينها الكبد (المرور الكبدي الثاني) وهكذا... مرور كبدي ثالث ورابع إلى آخره...

يلي حس بسام الملا ألو أيد بالموضوع يصف جنبي

ملاحظة دقيقة:

* المرور الكبدي الأول للمادة هو عملياً عملية استخلاص وإطراح ولكننا لن ندرجه تحت هذا الطور وإنما في طور الامتصاص، حيث أن كمية المادة التي تعبر الكبد أول مرة دون استخلاص هي التي ستعبر عن شدة الامتصاص أو التوافر الحيوي.

مثال: أعطينا مادة بجرعة 10mg:

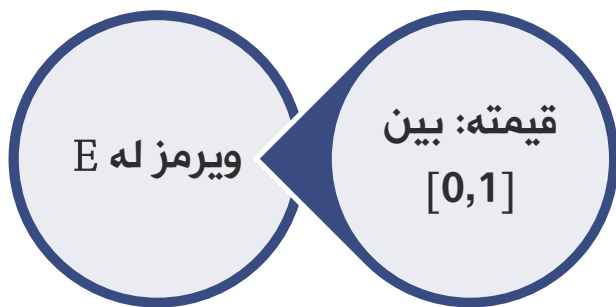
* المادة في موقع الامتصاص 10mg وبعد المرور الكبدي الأول قام الكبد باستخلاص 6mg وخرج من الكبد إلى الدم 4mg.
* هذه الـ 4mg هي تعبر عن الكمية الممتصة وسيجري عليها عملية الإطراح فيما بعد عندما تمر الكبد مرة ثانية.

أصدقائي بعرفكن كثير متحمسين لتختموا العلم بس قبل ما نبلش حنقدملكن شوية تعاريف ورموز حتطلع من حلقنا لهيك ركزوا شوي كثير..

شمرؤا وقولؤا بسم الله

1. معامل الاستخلاص الكبدي Extraction Coefficient : ويسمى أيضاً (Extraction ratio)

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



$$\frac{\text{Extraction rate معدل الاستخلاص}}{\text{Rate in معدل الدخول}}$$

2. معدل الاستخلاص Rate of extraction :

كمية المادة الدوائية التي تعرضت للاستقلاب خلال واحدة الزمن.

3. التدفق الدموي Q :

حجم الدم الوارد الى العضو كاملاً خلال واحدة الزمن (دقيقة عادة).

التدفق الدموي للكبد =	1350 مل/د - 1500 مل/د
التدفق الدموي للدماغ =	500 مل/د
التدفق الدموي للكلية =	1100 مل/د
التدفق الدموي للدم =	7000 مل/د
التدفق الدموي للرئة =	7000 مل/د
التدفق الدموي للمعدة =	100 مل/د
التدفق الدموي للأمعاء =	1000 مل/د

4. التروية الدهوية (الارواء): Blood Perfusion

حجم الدم الوارد إلى كل واحدة حجم من النسيج خلال واحدة الزمن، تحسب بقسمة التدفق الدموي على واحدة الحجم من النسيج.

مثال صغير: نقارن بين كل من:

التروية الدموية	النسيج	التدفق الدموي	
214	7 لتر	1500 مل/د	الكبد
550	2 لتر	1100 مل/د	الكلية

التروية الدموية للكلية أكبر بالرغم من أن التدفق الدموي للكبد أكبر



تركيز المادة الدوائية
ضمن الشريان
artery ملغ/مل



تركيز المادة الدوائية
ضمن الوريد vein
ملغ/مل

يلا بما إنا اتشرفنا تعرفنا على المفاهيم الجميلة خينا نبدأ بالفيلم...

😊 تدخل المادة الدوائية للكبد عبر الشريان بمعدل دخول Rate in ويقوم الكبد

باستخلاص جزء منها بمعدل استخلاص Rate of extraction ويخرج ما تبقى

من المادة عبر الوريد بمعدل خروج Rate out

حيث لدينا:

$$\text{Rate in} = Q \times C_A$$

$$\text{Rate out} = Q \times C_V$$

- سرعة دخول الدم الشرياني إلى الكبد وهي تساوي كمية المادة الدوائية الداخلة إلى النسيج الكبدي خلال واحدة الزمن (ملغ/دقيقة).

معدل
الدخول:

- سرعة خروج الدم الوريدي وهي تساوي كمية المادة الدوائية الخارجة من النسيج خلال واحدة الزمن (ملغ/دقيقة).

معدل
الخروج:

التدفق الدموي ثابت سواء كان شريانياً أم وريدياً، أي أن الذي يختلف بين سرعة الدخول وسرعة الخروج هو فقط التراكيز الشريانية والوريدية.

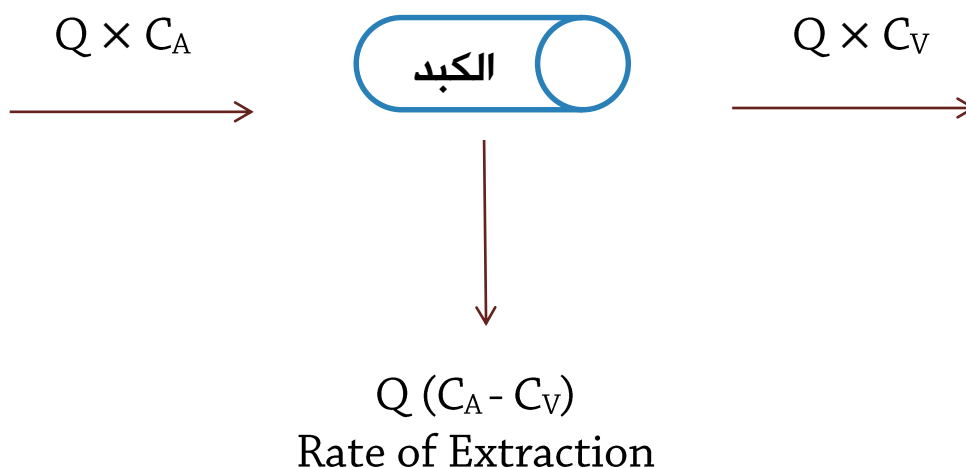
- Rate of extraction
- هو الفرق بين معدل الدخول ومعدل الخروج

معدل
الاستخلاص

Rate of extraction = Rate in – Rate out

$$= Q \times C_A - Q \times C_V = Q (C_A - C_V)$$

😊 الكلام ذاته ينطبق على أي نسيج ضمن الجسم كالكلى مثلاً.



سنقوم الآن بعملية تدعى التقييس normalization حسب مبدأ المعادلات الرياضية التكاملية، حيث سنقوم بتحويل كل ما لدينا من معطيات تخص معدل الدخول rate in إلى الرقم 1، وبالتالي سيعكس الرقم 1 ما يدخل من مادة دوائية إلى الكبد خلال واحدة الزمن.
بالعربي رح نقسم أطراف المعادلة على $Q \times C_A$:

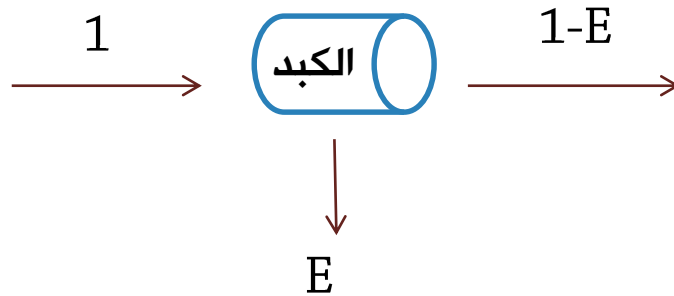
😊 بعد التقسيم :

$$\frac{Q \times C_A}{Q \times C_A} \rightarrow \text{الكبد} \rightarrow \frac{Q \times C_V}{Q \times C_A}$$

↓

معدل الاستخلاص / سرعة الدخول = $\frac{Q \times (C_A - C_V)}{Q \times C_A}$ وهو معامل الاستخلاص الكبدي الذي يساوي

😊 وتصبح المعادلة كالتالي:



معادل الاستخلاص الكبدي: E

😊 ويمكن بشكل آخر أن نقول :

$$Q \times C_A - Q \times C_V = Q (C_A - C_V)$$

نقسم على $Q \times C_A$:

$$\frac{Q \times C_A}{Q \times C_A} - \frac{Q \times C_V}{Q \times C_A} = \frac{Q (C_A - C_V)}{Q \times C_A}$$

$$1 - \frac{Q \times C_V}{Q \times C_A} = \frac{Q (C_A - C_V)}{Q \times C_A}$$

وبعد الاختصار:

$$E = 1 - \frac{C_V}{C_A} \text{ أو } E = \frac{(C_A - C_V)}{C_A}$$

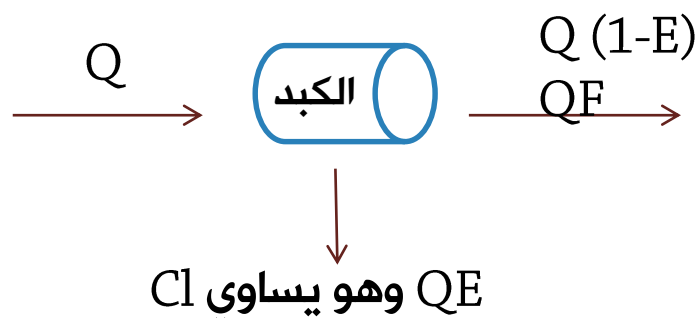
😊 يدخل إلى الكبد كمية من الدواء (1) شريانياً ويستخلص الكبد منها E ويخرج من الكبد وريدياً ما لم يستخلص ويساوي (1-E)

حيث نلاحظ أن 1-E هو الجزء الخارج من الكبد دون استخلاص وهو يساوي التوافر الحيوي للمادة الدوائية وهذا يكون في المرور الكبدي الأول لها:

$$F = 1 - E$$

وهذا القانون ربط لنا معاملات الامتصاص F مع معاملات الاطراح E

😊 ولنحصل على متغير آخر وهو التصفية CL: نقوم بضرب الأطراف الثلاثة من المعطيات السابقة بالتدفق الدموي Q



$$Cl = Q \times E$$

😊 حيث: ما دخل الكبد هو التدفق الدموي Q ، قام الكبد باستخلاص $Q \times E$ وهي CL التصفية المادة الدوائية، ومالم يستخلص تابع مسيره وريدياً

القيمة E أجبائي هية الحيلة والفتيلة⁴

😊 ستحدد لنا كيفية التعامل مع التداخلات الدوائية وسنقوم الآن باستعراض معاملات رياضية سنعتمد عليها في إعادة ضبط الجرعات الدوائية لأي تداخل دوائي حاصل.

عفكرا لساتنا بالرقراق ... هلاً رح تصوير المحاضرة أكشن 😊

😊 ذكرنا أن الأدوية تقسم إلى:

إما تملك $E_{high}=0,7$ وتنتهي إلى الواحد $[1, 0,7]$

أو $E_{low}=0,3$ وتنتهي إلى الصفر $[0, 0,3]$

وسنميز بين التداخلات الدوائية تبعاً لقيمة E إن كانت E_{high} أو E_{low}

😊 المعاملات المؤثرة على E هي (F_u, Q_H, Cl_{int})

Cl_{int} معقول طلاب سنة خامسة

ومابتعرفوا!!! طيب منتعرف 😊:

هي التصفية الخاصة بالكبد، ويمكن أن نطلق عليها اسم التصفية الجزيئية أو التصفية الباطنية أو التصفية الداخلية، ونهتم بها لأن الكبد أكثر الأعضاء أهمية من ناحية التصفية، وهي تعبر عن الفاعلية الأنزيمية الكبدية، ولا تتعلّق بالتدفقات الدموية Q_H ولا علاقة لها بارتباط المادة مع بروتينات الدم F_u ، علماً أن Cl_{int} هي جزء من التصفية الكبدية Cl_H .

إذاً: يعطى معامل استخلاص المادة

E بالعلاقة *

$$E = \frac{Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

حيث:

F_u	الجزء الحرّ من الدواء والموجود في الدم.
Q_H	التدفق الدموي الخاص بالكبد Hepatic

😊 نضرب طرفي المعادلة السابقة بالتدفق الدموي الكبدي (Q_H) فنحصل على (Cl):

$$Cl = Q_H \times E = \frac{Q_H \times Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

😊 ونستطيع استنتاج علاقة التوافر الحيوي من خلال ($F=1-E$):

$$F = 1 - E = 1 - \frac{Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

😊 وبعد توحيد المقامات والاختصار:

$$F = \frac{Q_H}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

إذًا: لدينا 3 عوامل ستؤثر على E , Cl , F وهي التدفق الكبدي والتصفية الداخلية للكبد Cl_{int} والجزء الحر من الدواء الموجود في الدم F_u

😊 وأيضاً أحتاج لدراسة التداخلات الدوائية حساب العمر النصفى للمادة الدوائية التي تعطى بالعلاقة:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V}{Cl}$$

الذي كما نرى يرتبط بقيمة التوزع وتصفية المادة الدوائية⁵.

العمر النصفى: هو الزمن اللازم لانخفاض كمية المادة الدوائية في الجسم (دم + أنسجة) بمقدار النصف بشرط أن يكون حجم توزع المادة الدوائية ثابتاً. وهي قيمة هامة جداً حيث أن أي تغير بالأعمار النصفية ممكن أن يؤدي إلى:

👉 سمية: نتيجة تراكم المادة⁶.

👉 فقدان التركيز.

⁵ كما شاهدنا في الحلقة السابقة كيف قام البرونسيدي بتخفيض تصفية البنسلين \Rightarrow زاد العمر النصفى للبنسلين.

⁶ بصوت عميدنا ♥♥: صار تداخل ونازلين بهالمريض جرعات ايسيني الله يرحمو لمريضك (:

ملاحظة 1

😊 العمر النصفى يهمنى لتحديد الفواصل الزمنية.

ملاحظة 2

😊 حجم التوزع هو ضروري لتحديد الجرعة الهجومية Loading Dose ولتحديد العمر النصفى للمادة وبالتالي الفواصل الزمنية.

المعادلات السابقة أعطتنا كامل المعاملات التي تتأثر بالتداخلات الدوائية...

وهلاً من تطلعية وحدة نستطيع معرفة كيفية التصرف وضبط النظام العلاجي فقط من تمييز قيمة E

الحالة 1: معامل الاستخلاص مرتفع E_{high} :

😊 أي المادة تمتلك قيمة E من 0,7 وتنتهي للواحد ... ومن أجل دراسة التداخلات سننهي قيمتها لقريب الواحد:

سنهيز المعادلات الثلاثة في هذه الحالة E, CL, F وهذا من أجل E_{high} :

$$E = \frac{Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

★ إذا أهملنا قيمة التدفق الدموي الكبدي Q_H ، نلاحظ أن E تساوي الواحد (تساوى البسط مع المقام).

$$E = \frac{Cl_{int} \times F_u}{Cl_{int} \times F_u} = 1$$

إذاً:

$$E \sim 1$$

★ نهمل قيمة Q_H في المقام⁷ للعلاقتين:

$$Cl = Q_H \times E = \frac{Q_H \times Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u} \rightarrow Cl \sim \frac{Q_H \times Cl_{int} \times F_u}{Cl_{int} \times F_u}$$

$$\Rightarrow Cl \sim Q_H$$

هام جداً!!!

$$F = 1 - E = \frac{Q_H}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

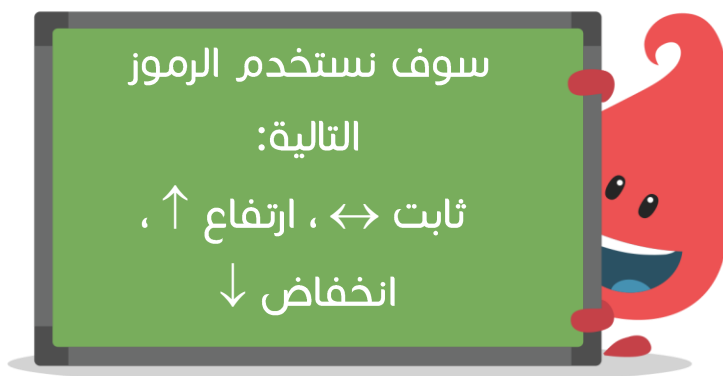
$$\rightarrow F \sim \frac{Q_H}{Cl_{int} \times F_u}$$

هام جداً!!!

والآن سنرى كيف ستؤثر (F_u, Q_H, Cl_{int}) على القيم E, CL, F في حالتنا E_{high}

إذاً في حالة E_{high} يكون:

التوافر الحيوي F يتعلق بالمعاملات الثلاثة (F_u, Q_H, Cl_{int})	Cl تتغير فقط بـ Q_H الترفق الدموي الكبدي	E ثابتة لا تتغير
--	---	--------------------



⁷ أهملنا قيمة Q_H في المقام أمام قيمة $Cl_{int} \times F_u$ الموجودة في المقام لأن الإشارة هي إشارة جمع فيمكن إهمالها أما في البسط فهي إشارة جداء.

كأن أقول $1000.1 = 0.1 + 1000$ أو $0.1 \times 1000 = 100$.

1. تغير قيمة الـ F_u :

لدينا مادة دوائية B أزاحت المادة الدوائية A الموجودة مسبقاً في الدم من البروتينات المرتبطة بها هذا أدى إلى ارتفاع التراكيز الحرة للمادة A في الدم C_u وبالتالي زاد F_u فما التغيرات التي ستطرأ على F, Cl, E للمادة A؟
 علماً أن E_{high} لها؟ وكيف أعيد ضبط النظام العلاجي؟

أولاً:

قيمة E تبقى ثابتة ولا تتغير في حالة $E \leftrightarrow E_{high}$

ثانياً:

قيمة CL تصفية المادة لا تتغير لأنها فقط تتعلق بالتدفق الكبدي $CL \leftrightarrow CL = Q_H$

ثالثاً:

$$\downarrow F = \frac{Q_H}{Cl_{int} \times F_u \uparrow} \Rightarrow F \downarrow$$

(حيث Q_H و Cl_{int} لم يتغيرا)

إذاً فقط انخفض التوافر الحيوي للمادة A ونضبط النظام العلاجي بالعودة للقانون يلي صار أيدينا ورجلنا:

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

★ نقوم برفع الجرعة $Dose \uparrow$ بنفس شدة انخفاض $F \downarrow$

★ حيث Cl ثابتة و C_{ss} كما نعلم ثابتة

★ كما نلاحظ أن حجم التوزع $V \uparrow$ ازداد $(V \sim \frac{F_u}{F_{ut}})$ وبالتالي ازداد العمر النصفى

$$(t_2^1 = \frac{0.693 \times V}{Cl}) \quad t_2^1 \uparrow \text{ للمادة}$$

$$F_u = \frac{C_u}{C}$$



2. تغير قيمة F_{ut}

★ إذا كان لدينا نفس المثال السابق ولكن A ترتبط ببروتينات الأنسجة وقامت B بإزاحتها فنلاحظ أن E, F, Cl لن تتغير حيث أن F_{ut} لا تدخل في العلاقات السابقة.

★ والذي سيتغير هو فقط حجم التوزع والعمر النصف:

$$t_{1/2}^1 \downarrow \leftarrow V \downarrow \leftarrow F_{ut} \uparrow$$

3. تغير التدفق الكبدي Q_H :

قد تدخل مادة تغير من التدفق الكبدي على فرض ارتفاعاً، ما التغيرات التي ستطرأ على E, F, CL ؟؟

أولاً: قيمة E ثابتة $E \leftrightarrow$

ثانياً: ترتفع تصفية المادة $\uparrow Cl = \uparrow Q_H$

ثالثاً: يرتفع التوافر الحيوي $\uparrow F = \frac{Q_H \uparrow}{Cl_{int} \times F_u}$

(العمر النصف) انخفض $t_{1/2}^1 \downarrow$ (تناسب عكسي مع (التصفية)

ارتفاع قيمتي F و CL لن يؤثر على المعادلة ☺
الارتفاع بالقيمتين بنفس الشدة فيعكسان بعضهما

ليس هناك داعٍ لتعديل النظام العلاجي في هذه الحالة

4. تغير التصفية الكبدية الداخلية: Clearance Intrinsit

التصفية الكبدية الداخلية تتغير فقط في حالة دخول مادة جديدة تثبط أو تنشط الأنزيمات الكبدية⁹

⁹ مو أي أنزيمات كبدية حبابي شرط تكون نفس الأنزيمات يلي بتستقلب المادة الأولى.

مثال:

لدينا مادة A تستقلب بجملة CYP34A، دخلت المادة B وحرّضت جملة CYP34A نفسها، فما التغيرات الحاصلة؟

بديهيًا تحريض هذه الجملة سيزيد من Cl_{int} (التصفية الداخلية الكبدية).

أولاً: $E \leftrightarrow$

ثانياً: تصفية المادة Cl ثابتة $Cl \leftrightarrow$

ثالثاً: التوافر الحيوي $F \downarrow$ سينقص نتيجة ارتفاع Cl_{int} حيث نلاحظ من القانون:

$$\downarrow F = \frac{Q_H}{\uparrow Cl_{int} \times F_u}$$

سأحتاج لضبط النظام العلاجي (أرفع الجرعة بنفس شدة انخفاض التوافر الحيوي أو تقليل الفواصل الزمنية)

تلخيص لما سبق:

لديك مادة دوائية A ذات E_{high} :

1. دخلت المادة B فزادت Q_H للمادة A، سيكون:

$T_{1/2} \downarrow$	$V \leftrightarrow$	$F \uparrow$	$Cl \uparrow$	$E \leftrightarrow$
----------------------	---------------------	--------------	---------------	---------------------

2. دخلت مادة B فأزاحت A من بروتينات الدم:

$T_{1/2} \uparrow$	$V \uparrow$	$F \downarrow$	$Cl \leftrightarrow$	$E \leftrightarrow$
--------------------	--------------	----------------	----------------------	---------------------

3. دخلت المادة B فحرّضت الأنزيمات الكبدية:

$T_{1/2} \leftrightarrow$	$V \leftrightarrow$	$F \downarrow$	$Cl \leftrightarrow$	$E \leftrightarrow$
---------------------------	---------------------	----------------	----------------------	---------------------

الحالة 2: معامل الاستخلاص منخفض E_{low}

الآن سنعكس الأمور تماماً، حيث سنفترض أن E المادة الدوائية low وستنهيها للصفر، وبالتالي حسب القانون:

$$E = \frac{Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

* سينعدم E إذا أهملنا البسط، إذاً سنهمل قيمة $(Cl_{int} \times f_u)$ ، وستصبح القوانين على الشكل التالي:

$$E \sim 0$$

$$E = \frac{Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

$$\rightarrow E \sim \frac{Cl_{int} \times F_u}{Q_H}$$

* نطبق الأمر نفسه على العلاقتين التاليتين:

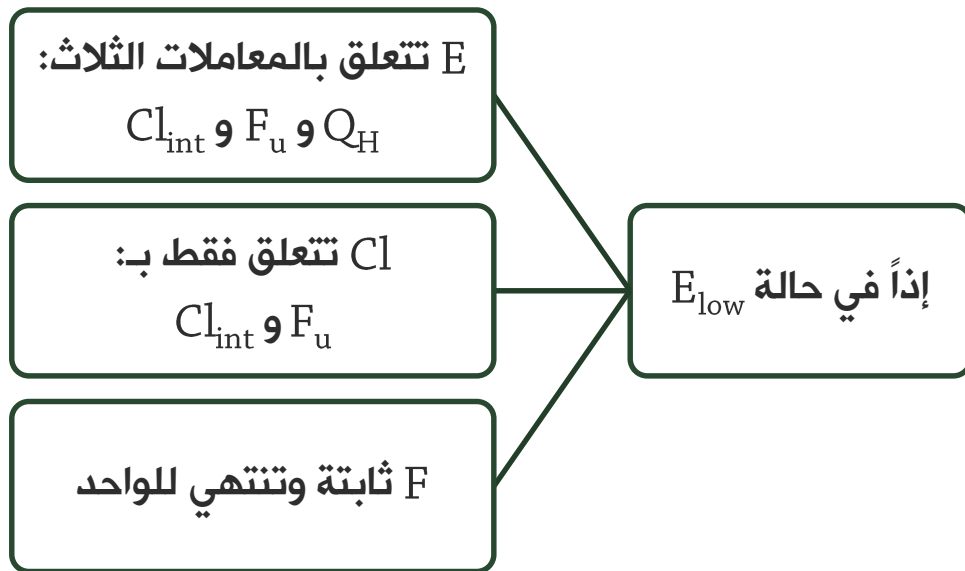
$$Cl = Q_H \times E = \frac{Q_H \times Cl_{int} \times F_u}{Q_H + Cl_{int} \times F_u}$$

$$\rightarrow Cl \sim \frac{Q_H \times Cl_{int} \times F_u}{Q_H}$$

$$Cl \sim Cl_{int} \times F_u$$

$$F = 1 - E = \frac{Q_H}{Q_H + Cl_{int} \times F_u} \rightarrow F \sim \frac{Q_H}{Q_H}$$

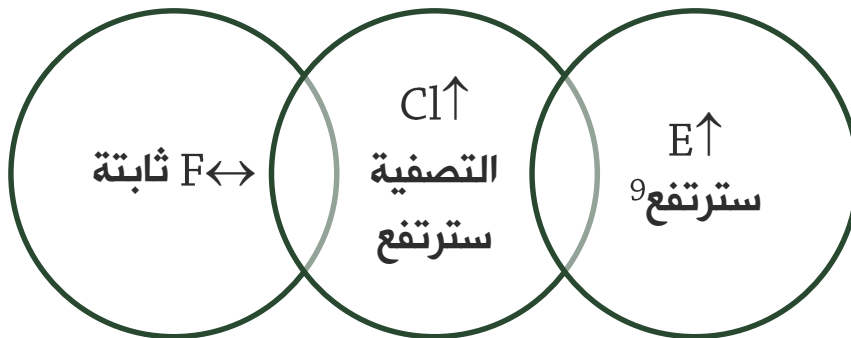
$$F \sim 1$$



والآن سنرى كيف ستؤثر القيم Q_H و F_u و Cl_{int} على القيم E و Cl و F في حالة E_{low}

1. تغير قيمة F_u :

مثلاً نتيجة تداخل ارتفعت $F_u \uparrow$ فما التغيرات التي ستحصل؟؟؟ فلنتابع معاً بالنظر للمعادلات السابقة:



ارتفاع CL النصفية سيؤثر على التراكيز العلاجية ويجب ضبط النظام العلاجي

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



$$V \approx \frac{F_u \uparrow}{F_{ut}} \text{ سيرتفع لأن } V \uparrow \text{ حجم التوزع}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V}{Cl} \text{ سيبقى ثابت لأن } t_{1/2} \leftrightarrow \text{ العمر النصفى}$$

حيث V و Cl ترتفعان وتلغيان تأثير بعضهما (وحدة بوحدة والبادي أظلم)

2. تغير قيمة F_{ut} :

مثلاً ارتفاع F_{ut} نتيجة تداخل معين

$F \leftrightarrow Cl \leftrightarrow E \leftrightarrow$
لأنها لا تدخل في علاقاتهم

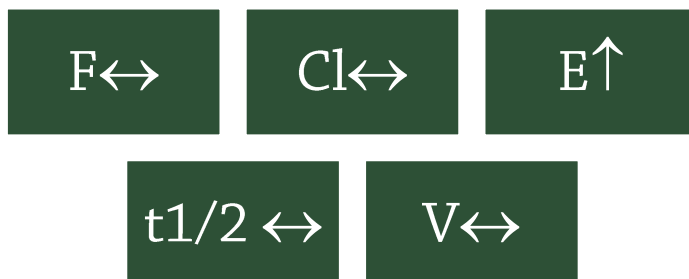
$$V \approx \frac{F_u}{F_{ut} \uparrow} \text{ سيرتفع لأن } V \downarrow \text{ حجم التوزع}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V \downarrow}{Cl} \text{ سينخفض حيث } Cl \text{ ثابتة } t_{1/2} \downarrow \text{ العمر النصفى}$$

هنا نتيجة انخفاض العمر النصفى (حيث أن F ثابتة) سأحتاج لضبط النظام العلاجي عن طريق تقليل t الزمن الفاصل بين الجرعات ولا أتدخل بالجرعات

3. تغير التدفق الدموي الكبدي Q_H :

مادة رفعت التدفق الكبدي¹⁰



ليس هناك ضرورة لضبط الجرعات (الدوائية)

إذا تغير Q_H مهما كان في حالة E_{low} لا يؤثر على فعالية نظامنا العلاجي

¹⁰ انظر إلى نهاية المحاضرة

4. تغير Cl_{int} :دخلت مادة حرضت الأنزيمات الكبدية $\leftarrow Cl_{int} \uparrow$

$F \leftrightarrow$	$Cl \uparrow$	$E \uparrow$
$t_{1/2} \leftrightarrow$	$V \leftrightarrow$	

احفظتوا الدرس أصدقائي، بمجرد تغير التوافر الحيوي أو التصفية فلا لازم من كل بد
إعادة ضبط النظام العلاجي...

هنا نرفع الجرعة بنفس شدة ارتفاع Cl
أو نخفض t الزمن الفاصل بين الجرعات بنفس شدة ارتفاع Cl

تلخيص لما سبق:

لديك مادة دوائية A ذات E_{low} :

1. دخلت المادة B مثبط أنزيمي كبدي لأنزيمات A:

$T_{1/2} \uparrow$	$V \leftrightarrow$	$F \leftrightarrow$	$Cl \downarrow$	$E \downarrow$
--------------------	---------------------	---------------------	-----------------	----------------

2. B أزاحت A من بروتينات الأنسجة:

$T_{1/2} \downarrow$	$V \downarrow$	$F \leftrightarrow$	$Cl \leftrightarrow$	$E \leftrightarrow$
----------------------	----------------	---------------------	----------------------	---------------------

3. B زادت Q_H :

$T_{1/2} \leftrightarrow$	$V \leftrightarrow$	$F \leftrightarrow$	$Cl \leftrightarrow$	$E \downarrow$
---------------------------	---------------------	---------------------	----------------------	----------------

4. B أزاحت من بروتينات الدم:

$T_{1/2} \leftrightarrow$	$V \uparrow$	$F \leftrightarrow$	$Cl \uparrow$	$E \uparrow$
---------------------------	--------------	---------------------	---------------	--------------

تلخيص لما سبق:

E_{high}	E_{low}
ثابت دوماً $E \sim 1$	$E \sim \frac{Cl_{int} \times f_u}{Q_H}$
$Cl \sim Q_H$	$Cl \sim Cl_{int} \times f_u$
$F \sim \frac{Q_H}{Cl_{int} \times f_u}$	ثابت دوماً $F \sim 1$

وفي كل الحالات:

<ul style="list-style-type: none"> • طرداً مع: f_u • عكساً مع: f_{ut} 	V يتناسب
<ul style="list-style-type: none"> • طرداً مع: V • عكساً مع: Cl 	$t_{1/2}$ يتناسب

هلاً فينا نقول أنكن صرتوا خبيرين بتعديل الأنظمة العلاجية.....

ورح أركن مع شوي تمارين حلوة

بس قبل ما تبلشوا حطوا ببالكن القوانين $Cl, V, t_{1/2}$ وطبعاً قيمة الـ E هي الأساس
إن كانت high أو low.

تمارين هامة للامتحان

لحل هذه التمارين يكفي فهم وحفظ القوانين بحالة الـ E_{high} والـ E_{low} ثم إسقاط معطيات المسألة عليها واستنتاج ما الذي سيحصل.

تمرين (1): أكمل الجدول التالي:

E	Q_H	f_{ub}	f_{ut}	Cl_t	V_{ss}	$t_{1/2}$
High	↑	↔	↔			
High	↔	↓	↔			
High	↔	↔	↑			

الحل:

E	Q_H	f_{ub}	f_{ut}	Cl_t	V_{ss}	$T_{1/2}$
High	↑	↔	↔	↑	↔	↓
High	↔	↓	↔	↔	↓	↓
High	↔	↔	↑	↔	↓	↓

A. الحالة الأولى:

ارتفاع التدفق $Q_H \Leftarrow$ سيرفع التصفية $Cl_t \Leftarrow$ سينخفض العمر النصفى

B. الحالة الثانية:

انخفاض نسبة الجزء الحر في الدم f_{ub} لا يؤثر على التصفية (تتعلق فقط بـ Q_H) \Leftarrow ينخفض حجم التوزع $V \downarrow \Leftarrow$ سينخفض العمر النصفى $t_{1/2} \downarrow$

C. الحالة الثالثة:

ارتفاع نسبة الأجزاء الحرة في النسيج f_{ut} لا يؤثر على التصفية \Leftarrow سينخفض حجمالتوزع $V \downarrow \Leftarrow$ سينخفض العمر النصفى $t_{1/2} \downarrow$ 

تمرين (2): أكمل الجدول التالي:

E	Q_H	f_{ub}	f_{ut}	Cl_t	V_{ss}	$T_{1/2}$
Low	↑	↔	↔			
Low	↔	↔	↑			
Low	↔		↔	↑	↔	

الحل:

E	Q_H	f_{ub}	f_{ut}	Cl_t	V_{ss}	$T_{1/2}$
Low	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Low	↔	↔	↑	↔	↓	↓
Low	↔	↔	↔	↑	↔	↓

A. الحالة الأولى:

ارتفاع في التدفق $Q_H \uparrow$ لا يدخل في علاقة التصفية \Leftarrow لا يؤثر على V و $t_{1/2}$

B. الحالة الثانية:

ارتفاع $F_{ut} \uparrow$ لا يؤثر على التصفية \Leftarrow انخفاض حجم التوزع $V \downarrow \Leftarrow$ انخفاض $T_{1/2} \downarrow$

C. الحالة الثالثة:

* لمعرفة f_{ub} ننظر إلى حجم التوزع V و f_{ut} :

$V \leftrightarrow$ و $f_{ut} \leftrightarrow$

$$\Rightarrow f_u \leftrightarrow (V = \frac{f_u}{f_{ut}})$$

* لمعرفة $t_{1/2}$ ننظر إلى حجم التوزع V والتصفية Cl

$V \leftrightarrow$ و $Cl \uparrow$

إذاً: $t_{1/2} \downarrow$

$$(t_{1/2}^1 = \frac{0.693 \times V \downarrow}{Cl})$$

مسألة:

إذا علمت أن التصفية الباطنية لكبد مريض تساوي 0.25 ل/د، تناول هذا المريض دواء ما فكانت الأجزاء غير المرتبطة منه ببروتينات الدم $f_{ub}=0.1$ ، احسب التصفية الكبدية Cl_H لهذا الدواء علماً أن معدل التدفق الدموي الكبدي Q_H يساوي 1.5 ل/د. !!!؟

$$Cl_H = \frac{Q_H \times F_{ub} \times Cl_{int}}{Q_H + F_{ub} \times Cl_{int}}$$

$$Cl_H = \frac{1.5L/min \times 0.1 \times 0.25L/min}{1.5L/min + (0.1 \times 0.25L/min)}$$

$$Cl_H = 0.0246 L/min$$

* أعد حل المسألة إذا كانت f_{ub} تساوي 0.2 !!!؟

$$Cl_H = \frac{Q_H \times f_{ub}^* \times Cl_{int}}{Q_H + f_{ub}^* \times Cl_{int}}$$

$$Cl_H = \frac{1.5L/min \times 0.2 \times 0.25L/min}{1.5L/min + (0.2 \times 0.25L/min)}$$

$$Cl_H = 0.0484 L/min$$

* إذا كان الإعطاء فمويًا، احسب التوافر الحيوي !!!؟

$$F = 1 - \frac{F_{ub} \times Cl_{int}}{Q_H + F_{ub} \times Cl_{int}}$$

$$F = 1 - \frac{0.1 \times 0.25L/min}{1.5L/min + (0.1 \times 0.25L/min)}$$

$$F = 0.98$$

$$F^* = 1 - \frac{0.2 \times 0.25L/min}{1.5L/min + (0.2 \times 0.25L/min)}$$

$$F^* = 0.97$$



التصفية الكلوية CLR

- * ذكرنا في المحاضرة السابقة أن المواد الدوائية تتعرض للارتشاح الكبيبي دون استثناء ودون أن يحدث أي تداخل على هذا المستوى.
- * المادة ستعرض إلى ارتشاح الكبيبي، وقد تتعرض أو لا تتعرض إلى إفراز أنبوبي، وبالتالي طرح المادة من الدم إلى البول، أو قد تتعرض أو لا تتعرض إلى عودة امتصاص.

الارتشاح الكبيبي والإفراز الأنبوبي من الدم إلى البول.

عود الامتصاص يكون من البول إلى الدم.

بما أن جميع المواد في الجسم تخضع للرشح الكبيبي، هذا يعني أن سرعة الارتشاح للمواد الدوائية ستكون مماثلة لسرعة ارتشاح المواد الفيزيولوجية الداخلية، أي أنها تساوي:

Glomerular Filtration Rate: GFR

والتي تتراوح قيمتها ما بين 80 – 120 مل/دقيقة.

إذا... كل الأدوية التي تطرح كلويًا ستبدأ بقيمة تصفية مقدارها 80 – 120 مل/دقيقة وهي مساوية لقيمة GFR، لكن هذه المادة بعد ارتشاحها هل خضعت إلى إفراز أم إلى عود امتصاص ...؟

للتوضيح:

😊 إذا كانت قيمة التصفية الكلوية لمادة ما هي 300 مل/دقيقة، ماذا نستنتج؟؟

🌸 لدينا التصفية الكلوي أكبر من 120 مل/دقيقة.

🌸 يوجد ارتشاح كبيبي.

🌸 يوجد إفراز أنبوبي حتماً.

🌸 قد يوجد عود امتصاص أو لا يوجد ولكن في حال وجوده فهو مهمل أمام الإفراز الأنبوبي.

إذا... في هذه الحالة نهتم بالتدخلات التي تحدث على مستوى الإفراز الأنبوبي ولا نولي اهتماماً كبيراً للتدخلات على مستوى عود الامتصاص.

📌 إذا كانت قيمة التصفية الكلوية لمادة 10 مل/دقيقة ماذا نستنتج؟

🌸 لدينا التصفية الكلوية أصغر من 80 مل/دقيقة.

🌸 يوجد ارتشاح كبيبي حتماً.

🌸 يوجد عود امتصاص حتماً.

🌸 قد يوجد إفراز أنبوبي أو لا يوجد ولكن في حال وجوده فهو مهمل أمام عود الامتصاص.

إذا... في هذه الحالة نهتم بالتدخلات التي تحدث على مستوى عود الامتصاص ولا نولي اهتماماً كبيراً للتدخلات على مستوى الإفراز.

مثال: لدينا مادة حوضية ضعيفة A وأدخلت إلى النظام مادة B قلونت البول علماً أن تصفية المادة A 350 مل/د هل يوجد تداخل يستدعي ضبط النظام العلاجي أم لا؟

طبعاً لا،

🌸 المادة تمتلك تصفية 350 مل/د إذا تفرز أنبوبياً وعود الامتصاص مهمل...

🌸 المادة B قلونت البول وهذا سيؤثر على عود امتصاص المادة فقط وهذا لا يهمنا

(طبعاً كلنا متذكرين لما تنتشر المادة شو بيصير... لا يعاد امتصاصها)

ولكن في هذا المثال الظريف إذا المادة المندسة B ثبتت الإفراز الأنبوبي هنا أدرس التداخل الحاصل (مثل البروبنسيد والبنسلين)¹¹

¹¹ تثبيط إفراز أنبوبي: فتصفية المادة ستخفض والعمر النصف يزداد فأعود لضبط النظام العلاجي بقانوننا

مثال: لدينا مادة حوضية A وأدخلت الهادة B التي قلونت البول¹² علما أن تصفية الهادة A 50 مل/د، هل يوجد تداخل يستدعي ضبط النظام العلاجي أم لا؟

نعم وبشدة...

✳ تصفية المادة A 50 مل/د إذا أعاد امتصاصها بشكل كبير والإفراز الأنبوبي مهم.

✳ المادة B قلونت البول وبالتالي شردت المادة A في البول فلن يعاد امتصاصها ☹

بتعرفوا تكملوا لحالكن ... شوو .. لأ.. طيب

تصفية المادة ارتفعت والأعمار النصفية انخفضت وأعود لقانوننا الكريم لضبط النظام العلاجي

[المثال ينطبق على تداخل (A) مع مضادات (الحموضة)¹³ (B)]

الخلاصة:

✓ إذا كانت $GFR < 120$ مل/دقيقة ← حتماً يوجد إفراز.

✓ إذا كانت $GFR > 80$ مل/دقيقة ← حتماً يوجد عود امتصاص.

وكالعادة بنط واحد وبيسأل بلكي لا سمح الله طلعت تصفية المادة بين 80-120 مل/دقيقة هون شو يلي صار يا ترى إفراز أم عود امتصاص أم الاثنان معاً.... تابعوا

معنا أعزائي ☺

✳ بالتفكير قليلاً نجد أن هناك احتمالان:

1. إما المادة لا تفرز أنبوبياً ولا يعاد امتصاصها.

2. أو المادة تفرز أنبوبياً ويعاد امتصاصها بنسبة قريبة جداً.

¹² المركبات التي تحوي مجموعات وظيفية أمينية أولية ثانوية ثالثة وظيفية

¹³ هيدروكسيد الألمنيوم والمغنسيوم (المالوكس) يضاف لها مادة مبعثرة (سيليكون هيدروكسيد) وهي مادة غير ممتصة ولا تخرج عن طريق الكلية.

❖ ولكن كيف سأعرف؟

ببساطة أنظر لطبيعة المادة إن كانت حمضية أو قلوية

المواد الحمضية تفرز (90٪ منها هيك) ويعاد امتصاصها (في حال كان البول حمضي)

المواد القلوية لا يعاد امتصاصها لأن البول حمضي والمادة متشردة

مثال: لدينا الهادة A قلوية تصفيتها 90 مل/د، دخلت الهادة B الهشبة للإفراز الأنبوبي، هل يوجد تداخل يستحق تدخل حضرتنا؟

❖ المادة A قلوية إذاً لا تفرز أنبوبياً ولا يعاد امتصاصها

❖ المادة B تعمل يلي بدا ياه أنا ماخلني (بصوت عميدنا القمة)

فلا يوجد تداخل هنا

والآن مع آخر مواضيعنا فيما يخص الإطار الكلي

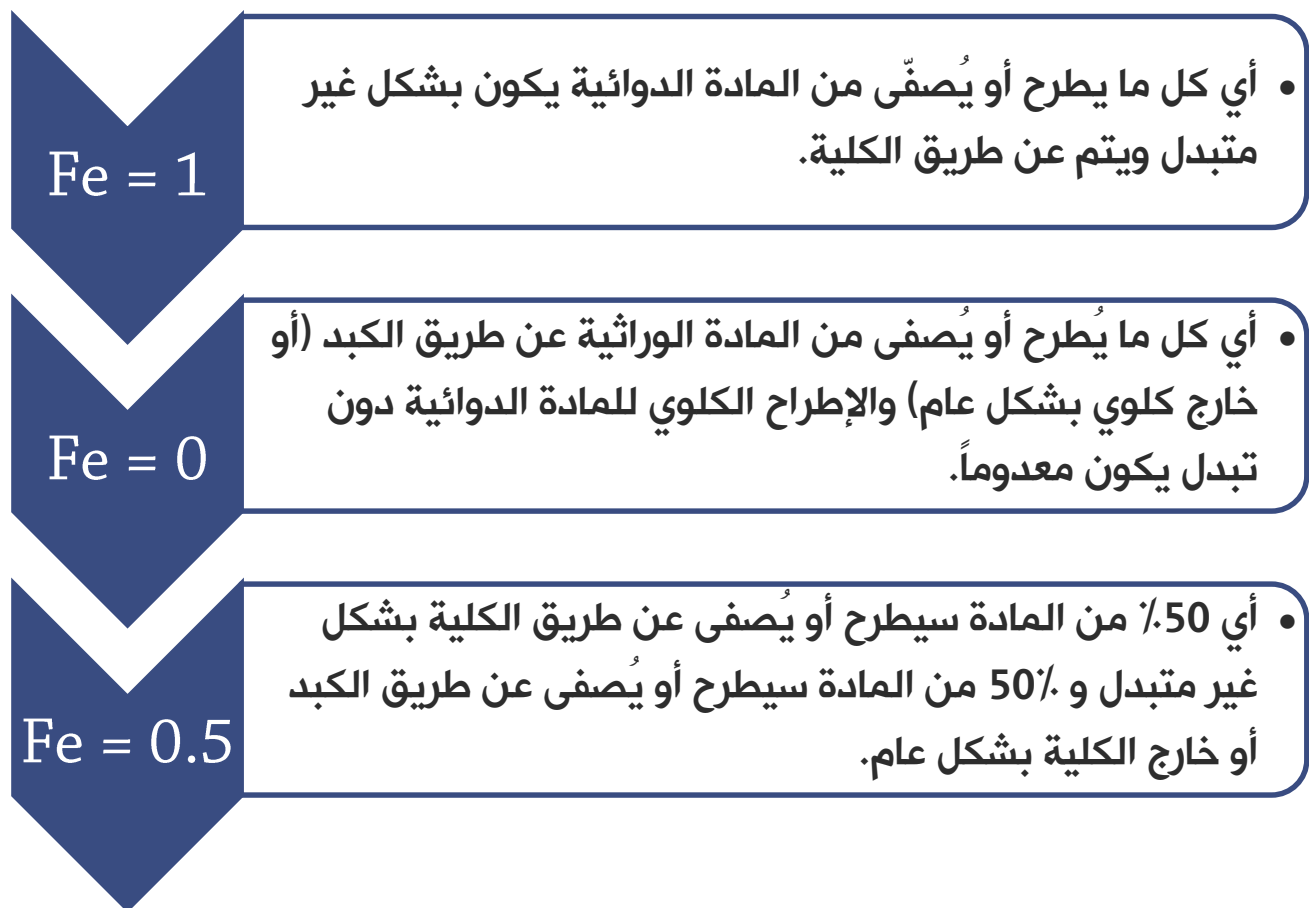
Fe: Fraction excreted

$$Fe = \frac{ce}{c}$$

تدل قيمة Fe (Fraction excreted) على:

كمية المادة الدوائية التي تنطرح من الجسم كما هي، استناداً إلى الكمية الكلية المنطرحة.

تتراوح قيمها أيضاً بين (0 - 1):



Fe (المادة الدوائية بدورها تقسم إلى مجالين إذا كانت قيمة:



مثال توضيحي:

أعطيت مريض balance dose حقنة وريدية سريعة من دواء ما بمقدار 400 ملغ، فأنا متأكد من أن الـ 400 ملغ دخلت إلى الجسم، ولكن ما الكمية التي طُرحت من الـ 400 ملغ، كما هي عن طريق الكلية؟! فإذا كانت 100 ملغ:

$$Fe = \frac{100}{400} = 0.25$$

★ وهذا يعني أن الـ 300 ملغ المتبقية ستُطرح بطريق خارج كلوي، وغالباً ما نعني بذلك الإطراحات الكبدية، إلا إذا كان هنالك تفصيل واضح (مثل أدوية السل التي تُطرح بشكل واضح عن طريق الدموع والجلد بالتعرق).

المثال السابق يوضح كيفية حساب Fe (المادة الدوائية ولكن في حالة الحقن الوريدي، فإذا كان طريق إعطاء الدواء غير وريدي يجب أن نأخذ بعين الاعتبار التوافر الحيوي F):

$$Fe = \frac{Ae}{F \times \text{dose}} = \frac{Ae}{Aa}$$

حيث:

Ae	هي الكمية التي تطرح عن طريق الكلية كما هي (بدون استقلاب) (amount excreted).
f	التوافر الحيوي.
Dose	الجرعة المعطاة.
Aa	الكمية الممتصة والتي وصلت إلى الدم دون تخرب Amount absorbed.

مثال توضيحي:

إذا أعطيت مريض جرعة مقدارها 500 ملغ من مادة دوائية ما عن طريق الفم وكان التوافر الحيوي لها 0.8، أي:

- ★ 400 ملغ من أصل 500 ملغ هو الذي سيصل إلى الدم
- ★ والباقي 100 ملغ قد يتخرب بأوساط الجهاز الهضمي أو بالأنزيمات أو قد لا ينفذ من الأغشية المعوية لكن المهم أنه لم يصل إلى الدم.

عند فحص البول قد نجد فيه باراسيتامول و 7- هيدروكسي باراسيتامول، لكن ما يهمنا هو فقط الباراسيتامول ك renal excretion.

فكرة هامة:

ذكرنا أن التصفية الكلية الـ Cl_{total} تقسم إلى: تصفية كبدية Cl_H وتصفية كلوية Cl_R .

ومن المنطقي أن التعامل مع الدم والبول لمعرفة تصفية المادة الدوائية أسهل من التعامل مع الدم وخزعات الكبد، لذلك يمكن معرفة التصفية الكلوية Cl_R من العلاقة التي تربط بين التصفية الكلوية والتصفية الكلية والجزء المطروح من المادة الدوائية.

$$Cl_R = Cl_{total} - Fe$$

مسألة *-*

لدينا المادة المسكينة A تصفيتها الكبدية $Cl_H = 1200 \text{ ml/min}$ و $FE = 0.1$
دخلت المادة الشريرة B وأزاحت A من بروتينات الدم (ارتفعت F_u)

حدد تغيرات $F, CL, T_{1/2}, V$

رح تصفوا وتقولوا وين قيمة E؟؟ كيف بدى ادرس تغيرات ؟؟؟

A. قبل دراسة تغيرات ننظر إلى قيمة Fe لكي أحدد أين إطارح المادة هل هو كبدي أم كلوي¹⁴، فإذا كان Fe مرتفع فلن أهتم بتداخلات الكبد ولا تهمنا هذه التغيرات (آخر همي غالي بصوت د. مصطفى العموري ♥♥)

B. أحدد قيمة E من القانون $Cl_H = Q_H \times E$
 $1200 = 1350 \times E$
 $E = 0.88 \rightarrow (E \uparrow)$

وكما تعلمنا سيكون:

$T_{1/2} \uparrow$	$V \uparrow$	$F \downarrow$	$Cl \leftrightarrow$
--------------------	--------------	----------------	----------------------

دراسة التداخلات على مستوى سرعة الامتصاص وسرعة الإطارح

★ المركبات الدوائية تتعرض لطورين:

- المرحلة الأولى: طور امتصاص
- المرحلة الثانية: طور إطارح

★ سنقوم بدراستها على خطوط بيانية على كيف كيفكن.

★ السرعات (سواء الإطارح أو الامتصاص) لن تحدث تغيرات بالـ AUC وإن أحدثت فهذه التغيرات مهمة.

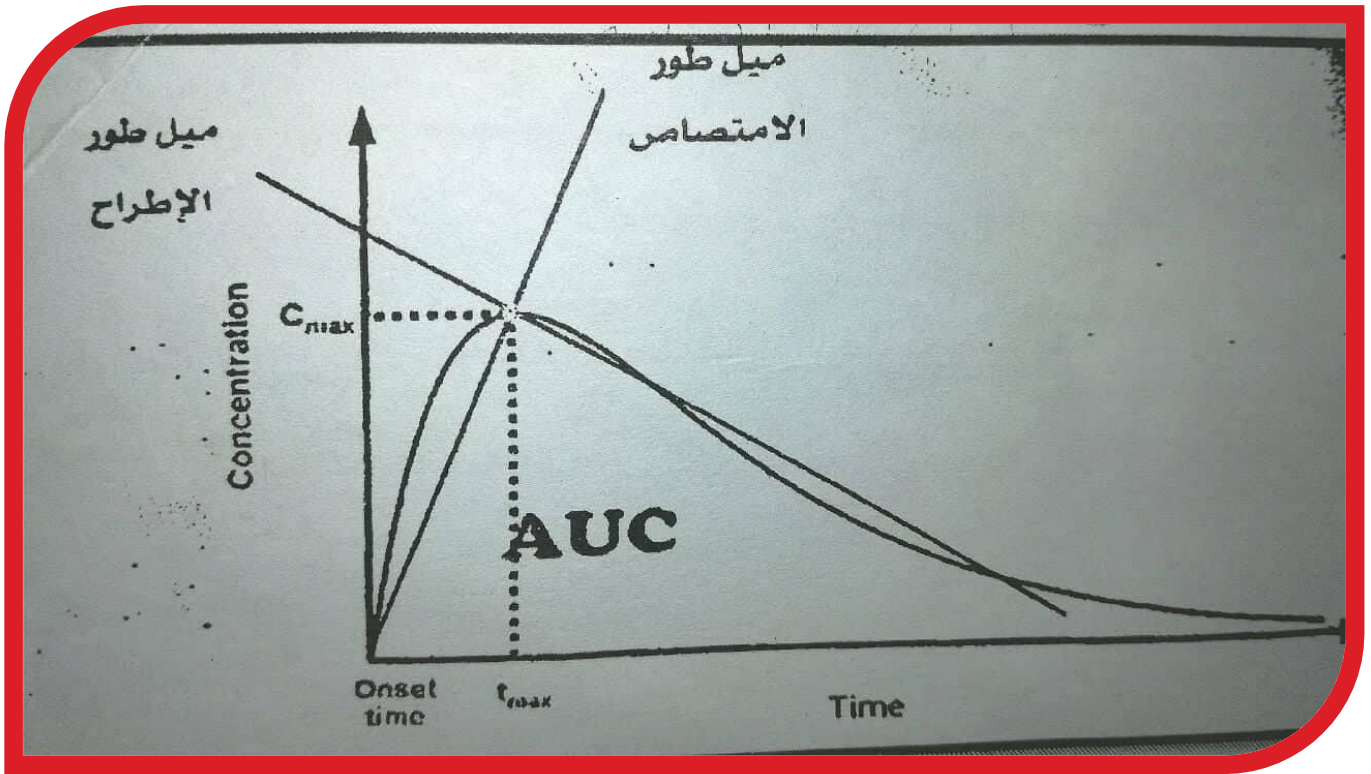
★ تتغير الـ AUC بشكل يستحق التدخل عندما تتغير شدة الامتصاص والإطارح.

★ نلاحظ القانون: $AUC = \frac{F \times Dose}{f_{ub} \times Cl_{int}}$

التداخلات على مستوى سرعة الامتصاص

علماً أننا سنتعامل مع الامتصاص على أنه first order من الرتبة الأولى.

في جميع الخطوط البيانية التي سنتعامل معها يكون ميل خط الامتصاص هو من يعبر عن معدل (سرعة) الامتصاص فيجب أن نحقق معادلة خط بياني مستقيم كما في الشكل.



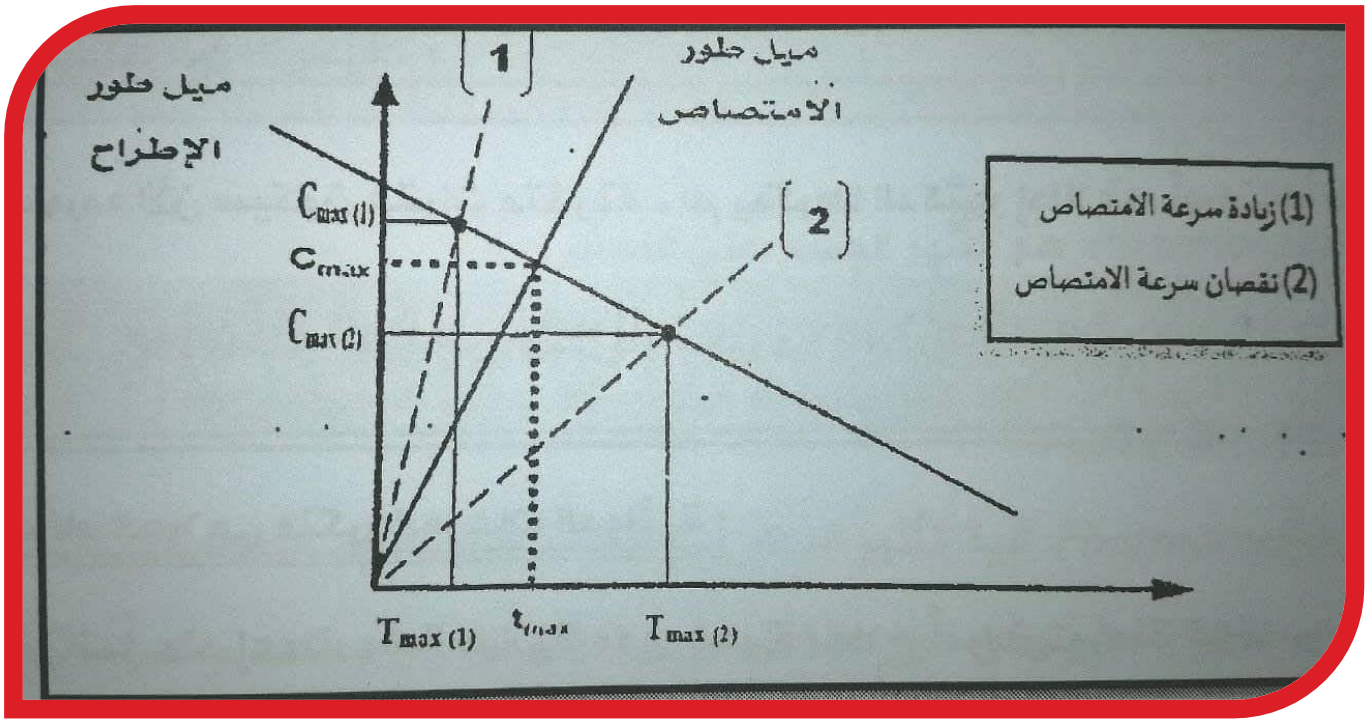
1. نمدد طور الإطراح.
 2. نمدد طور الامتصاص.
 3. نسقط المعطيات الجديدة على طور الإطراح مع تثبيت بداية مستقيم الامتصاص.
- الحالة الأولى:** في حال أدخلت مادة B زادت من سرعة امتصاص المادة، ما التغيرات الحاصلة؟؟

* النتيجة تكون:

1. ازدياد ميل طور الامتصاص (بسبب زيادة السرعة).
 2. ارتفاع C_{max} .
 3. انخفاض T_{max} .
- الحالة الثانية:** في حال أدخلت مادة B خفّضت من سرعة امتصاص المادة، ما التغيرات الحاصلة؟؟

* النتيجة تكون:

1. نقص ميل طور الامتصاص.
2. انخفاض C_{max} .
3. ارتفاع T_{max} .



التداخلات على مستوى سرعة الإطراح

علماً أننا سنتعامل مع الإطراح على أنه first order من الرتبة الأولى.
في جميع الخطوط البيانية التي سنتعامل معها يكون ميل خط الإطراح هو من يعبر عن معدل (سرعة) الإطراح فيجب أن نحقق معادلة خط بياني مستقيم.

1. نمدد طور الإطراح.

2. نمدد طور الامتصاص.

3. نسقط المعطيات الجديدة على طور الامتصاص (كما في الشكل).

الحالة الأولى: في حال أدخلت مادة B زادت من سرعة إطراح المادة، ما التغيرات

الحاصلة؟؟

* النتيجة تكون:

1. ازدياد ميل طور الإطراح (بسبب زيادة السرعة).

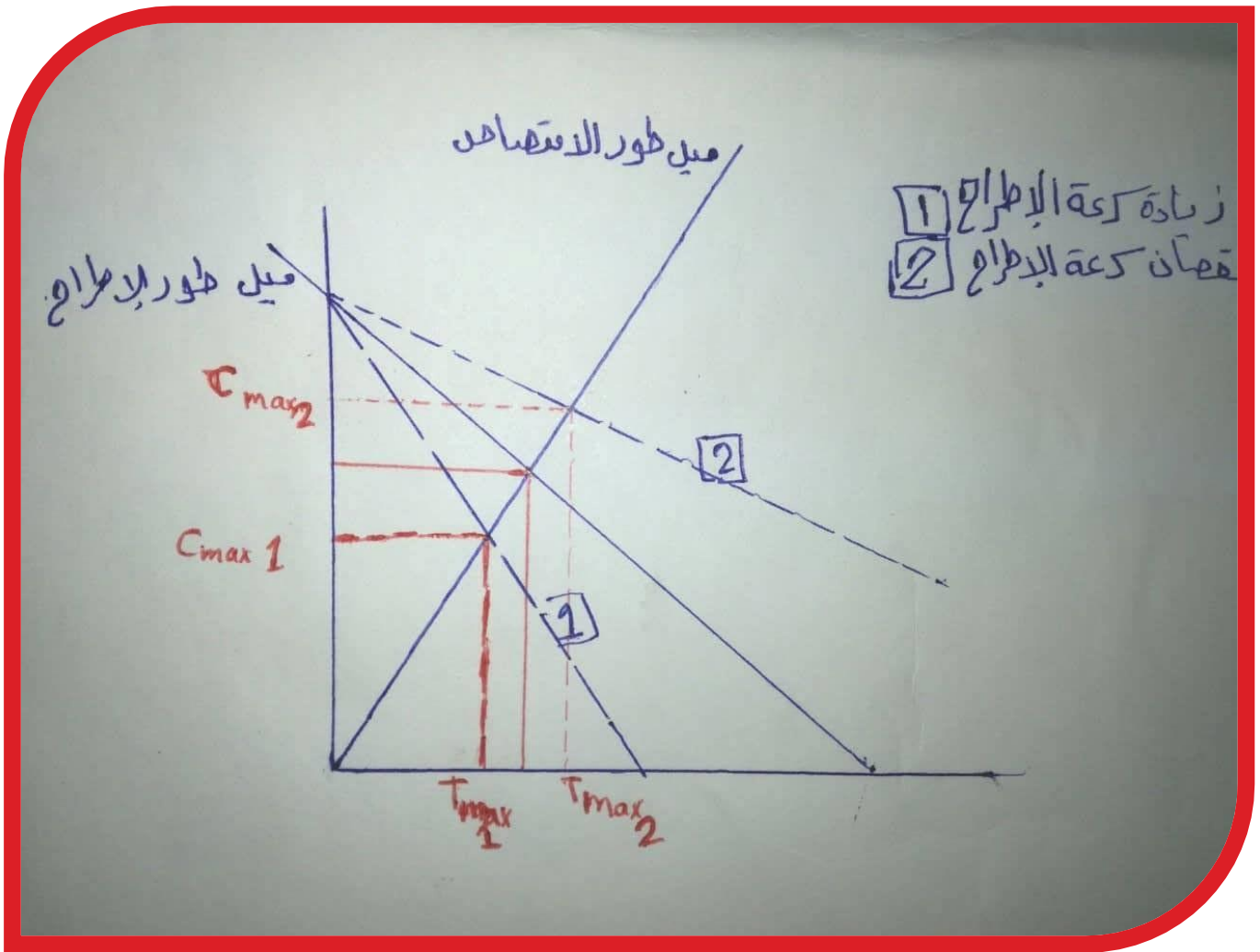
2. انخفاض C_{max} .

3. انخفاض T_{max} .

الحالة الثانية: في حال أدخلت مادة B خفّضت من سرعة إطراح المادة، ما التغيرات الحاصلة؟؟

* النتيجة تكون:

1. نقص ميل طور الإطراح.
2. ارتفاع C_{max} .
3. ارتفاع T_{max} .



$E_{intermediate}$ أدوية لها	E_{low} أدوية تمتلك	E_{high} أدوية تمتلك
* Quinidine	* Antipyrine * Diazepam * Phenylbutazone * Theophylline * Tolbutamide * Warfarin	* Lidocaine * Meperidine * Propoxyphene * Propranolol * Verapamil

Factors which alter hepatic blood flow

عوامل تؤثر بالتدفق الكبدي

Increased flow	Decreased flow
* Glucagon * Isoproterenol * Phentolamine * Phenobarbital * High-protein meal * Viral hepatitis	* Propranolol * Norepinephrine * Anesthetics * Labetalol * Upright posture * Hypovolemia * CHF * Cirrhosis

