

فارمکوکینیتیک

در سریریات

تألیفِ گرین بلیت و شیدر، ترجمه توسط پوهاند دکتور احمد فرید دانش

۱۳۹۵

کابل

فهرست مطالب

پیشگفتار.....	ب
فصل اول : مقدمه.....	۱
فصل دوم : بخش های (compartment) عضویت واحجام توزیع.....	۴
فصل سوم خصوصیت اکسپونانسیل و مفهوم نصف عمر (half life).....	۸
فصل چهارم : میکانیزم اطراح ادویه.....	۱۴
فصل پنجم : فصل پنجم زرق داخل وریدی ادویه.....	۲۴
فصل ششم : تطبیق فمی ادویه.....	۲۹
فصل هفتم : زرق داخل عضلی ادویه.....	۳۶
فصل هشتم : تطبیقات متکرر ووسعت تراکم ادویه.....	۳۹
فصل نهم : تطبیقات متکرر.....	۴۸
فصل دهم: فارمکو کینیتیک و اهمیت سریری میتابولیت های فعال.....	۵۳
فصل یازدهم : اتصال دواها با پروتین های پلاسما و یا سیروم.....	۵۶
فصل دوازدهم : فارمکو کینیتیک غیر خطی.....	۵۹
فصل سیزدهم : استعمال غلظت پلاسمایی دوا در سریریات.....	۶۵
فصل چهاردهم : تأثیرات متقابل دواایی فارمکو کینیتیک.....	۷۱
فصل پانزدهم : تأثیرات متقابل دواایی فارمکو کینیتیک.....	۷۴
ضمیمه منابع معلومات در مورد فارمکو کینیتیک.....	۸۰

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على رسوله الكريم .

کتابی را که میخوانید ترجمه کتاب Pharmacokinetics in Clinical Practice است که توسط اینجانب چندین سال قبل ترجمه شده بود. چون محتوای آن را برای اطباء و خصوصاً متخصصین طب مفید یافتم خواستم تا با نشر آن زمینه استفاده بیشتر از کتاب مذکور را فراهم نمایم.

فارماکوکینتیک بخش مهم تداوی دوائی را تشکیل میدهد که متأسفانه بعضاً دکتوران متوجه ارزش آن نمی باشند. با دانستن فارماکوکینتیک میتوان دوا را بصورت مناسب و معقول تطبیق نمود و زمینه حصول تأثیرات مفید دوا را با کمترین تأثیرات سمی مساعد کرد. البته در کتاب حاضر روی جذب، توزیع، استقلاب و اطراح ادویه بشکل مفصل بحث شده که ممکن به حافظه سپردن آن با همه تفصیل برای هر داکتر خسته کننده باشد ولی با مطالعه و با بخاطر سپردن مفاهیم کلی و عمومی قسمت های عمده آن میتوان در تداوی دوائی مریضان از آن بهره برد.

در خاتمه از پوهاند داکتر نادر احمد اکسیر و پوهاند داکتر محمد همایون آریا که پیش نویس ترجمه کتاب را مطالعه نمودند و همچنان از همکاری پوهنمل داکتر محمد برین بهین و پوهیالی داکتر احمد ارشاد مشکانی ابراز تشکر می نمایم.

پوهاند داکتر احمد فرید دانش

کابل ۲۰/۱۲/۱۳۹۵

فصل اول

مقدمه

تداوی موفقانه مرض بصورت قسمی مربوط به قابلیت طیب در انتخاب دوی مناسب می باشد و نتایج مطلوب تداوی زمانی امکان پذیر است که خواص فارمکولوژیک دوا بتواند پروسه مرض را محو و یا ضعیف سازد. اما هرگاه دوا در پروسه مرضی نفوذ نه نماید و یا پروسه مرض را وخیم تر سازد، از تداوی نتایج دلخواه بدست نخواهد آمد. در سریریات اکثراً انتخاب میان دوی مناسب و دوی غیر مناسب بشیوه واضح و روشن صورت نمی گیرد. اکثرکتب کلاسیک و پروگرامهای درسی که در مورد تداوی تحریر شده اند درباره دوی مناسب برای مرض مناسب که معمولاً بنام اساس فارمکولوژیک تداوی نامیده میشود تاکید می نمایند.

در سالهای اخیر جنبه دومی تداوی یعنی اساس فارمکوکینتیک دوا مورد توجه روز افزون قرار گرفته است. این جنبه تداوی نشان میدهد که طیبیان در پهلوی انتخاب دوی مناسب بایست کارهای دیگری را نیز انجام دهند. اطباء باید مقدار، طریق تطبیق و دفعات تطبیق دوا را نیز بصورت مناسب انتخاب نمایند تا غلظت مناسب دوا در ساحات شناخت مولیکولی که میانجی تأثیر کلینیکی می باشند (بعضاً بنام ساحه آخذوی نیز یاد می شوند) حاصل شود. هرگاه دوی مناسب توصیه شود ولی غلظت کافی دوا در ساحه تأثیر آن حاصل نشود، دوا بی تأثیر خواهد بود. اکثراً تطبیق بعضی دواها به همین دلیل قطع می شود، در حالیکه در صورت انتخاب مناسب مقدار و جدول مقداری مناسب، نتایج موفقانه تداوی امکان پذیر می باشد. برعکس ممکن یک دوی مناسب

از سبب بروز تأثیرات سمی ناشی از مقدار بیش از حد، قطع شود. اهمیت این جنبه تداوی برای هر دوی خاص مربوط حدود غلظت تداوی و غلظت سمی آن در ساحه آخذوی آن می باشد.

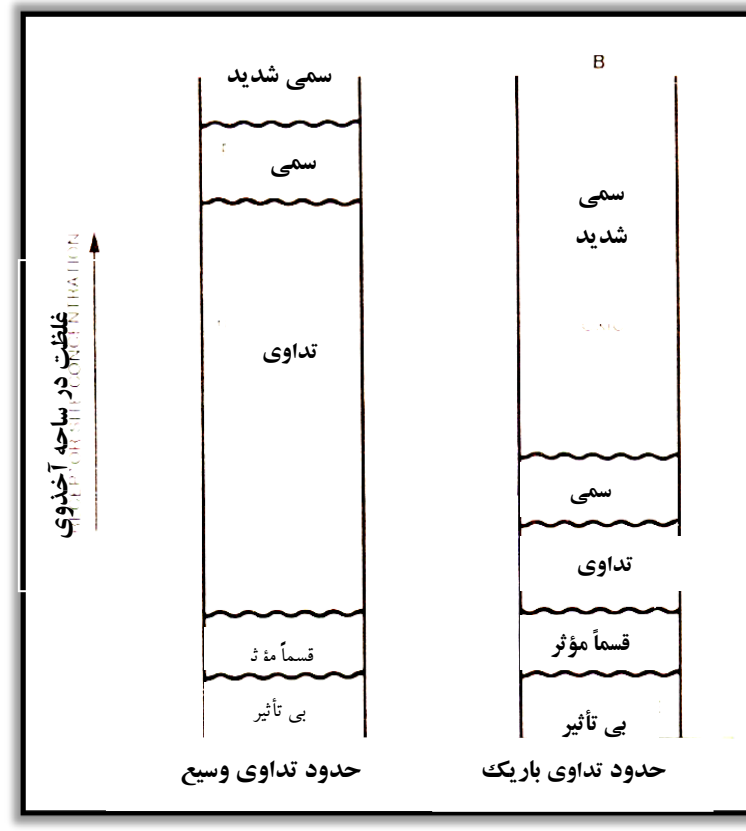
این حدود بنام شاخص تداوی نیزمسمی است. دواهای دارای حدود وسیع تداوی که دارای طیف وسیع غلظت در ساحه تأثیر می باشند، تداوی موفقانه را سبب می شوند. درین حالت غلظت سمی آن به مراتب بیشتر از غلظت تداوی آنها می باشد (شکل ۱-۱). پنسلین مثال اینگونه دواهاست ولی متاسفانه سایر مثالهای مستند نادر می باشد. اکثریت دواها دارای حدود نسبتاً باریک تداوی اند و در بعضی شان تفاوتی بسیار کم میان مقدار سمی و مقدار تداوی موجود می باشد. ضرورت بر تعیین دقیق مقدار، نظارت بر دوزاژ و تأثیرات سریری وحتی بعضاً نظارت بر غلظت دوا مندرجه جدول ۱-۱ وسیعاً مورد تاکید قرار گرفته است

جدول ۱-۱: نمونه دواهایی که دارای حدود باریک تداوی اند

- گلایکوزید های دیجیتال	- لیتوم
- کینیدین	- پروکائین اماید
- لیدوکائین	- جنتامیسین
- فینیتوئین	- تیوفیلین

همچنان فارمکوکینتیک، اهمیت دواهای را که گذشت زمان و شدت تأثیر آنها باغلظت شان در مایعات مختلفه عضویت موازی است، در نظر می گیرد. اینها شامل بسیاری دواهای قلبی و ضد اختلاج، بعضی دواهای مستعمله در امراض عقلی و بعضی آنتی بیوتیک ها می باشند. دانستن طرز تأثیر این دواها در عضویت و همچنان دانستن ارتباط میان تأثیرات سریری و غلظت دوا در مایعات عضویت (مثلاً در خون) در جریان نظارت بر پیامدهای سریری ادویه و تعیین مقدار مناسب، حائز اهمیت فراوان است. از

طرف دیگر دانستن خصوصیات فارماکوکینتیک بعضی دواها مانند انتی نیوپلاستیک منظره کافی گراف زمان- دوره تداوی و تأثیرات سریری آنها را نمایش داده نمی تواند، زیرا تأثیر سریری چنین دوا هادر عضو ویا در سیستم اعضا که بر آن نفوذ میکند، ارتباط ناچیزی با غلظت آنها در مایعات عضویت دارد.



شکل ۱-۱: نمایش شیماتیک تأثیرات سریری دوا در ارتباط با غلظت آن در ساحت شناخت مولیکولی (میانجی تأثیرات کلینیکی). دوا (A) دارای حدود وسیع تداوی بوده در حالیکه دوا (B) حدود تداوی باریک دارد. ازدیاد تدریجی مقدار هر دو دوا، باعث ازدیاد تأثیرات سریری از شکل غیر مؤثر به شکل مؤثر قسمی، تداوی، سمی و سمی شدید میشود. حدود تداوی (A) وسیع است در حالیکه حدود مذکور در دوا (B) باریک می باشد.

فارمکو کینیتیک چیست ؟

کینیتیک به اشیای در حال حرکت دلالت می نماید. فارمکو کینیتیک بخشی از فارمکولوژی است که از مدل های ریاضی برای شرح و تخمین مقدار دوا و غلظت آن در مایعات مختلفه عضویت و همچنان تغییرات مقداری دوا در ارتباط با زمان، استفاده می نماید. به اساس مقاصد فرضیوی طرز تأثیر مواد اجنبی در داخل عضویت معمولاً به پروسه های جذب، توزیع، دفع و استقلاب آنها تقسیم شده است و چنین فرض شده است که هر یک از این پروسه ها از همدیگر جدا و مستقل می باشند، ولی این پروسه ها در عضویت زنده همزمان بوقوع مییوندد. مشاهدات گذشت زمان و غلظت دوا در بعضی از مایعات بدن نتیجه واضح جذب، توزیع، استقلاب و اطراح است که همه اینها در عین زمان به یک سرعت متغیر بوقوع می پیوندد.

چهارچوب ریاضی فارمکو کینیتیک بدون تعجب میتواند تا اندازه مغلط و پیچیده شود. با این هم اساسات این بخش میتواند برای همه افراد ذیدخل در فارمکولوژی قابل فهم باشد.

ارزش فارمکو کینیتیک

دانستن و تطبیق محتاطانه اساسات فارمکو کینیتیک اطباء را در تولید و نگهداشت غلظت تداوی و غیر سمی کمک نموده میتواند، خصوصاً زمینه انتخاب منطقی مقدار دوا، دفعات تطبیق و طریق تطبیق را مهیا می نماید. مشخصات بالخاصه مریض و حالات مرضی وی در بسیاری حالات، خواص فارمکو کینیتیک دوا را متغیر می سازد (جدول ۱-۲). هرگاه مقداریا دفعات تطبیق دوا طوری عیار شود تا این تغییرات فارمکو کینیتیک را اعاده نماید، ممکن از مشکلات شدید عدم مؤثریت ویا سمیت اجتناب شود. به یک مفهوم کلی و وسیع دانستن فارمکو کینیتیک، مؤثریت و مصونیت تداوی دوايي را ارتقا میبخشند.

محدودیت های فارمکو کینیتیک

فارمکو کینیتیک با وصف انکه پیچیده و مغلق می باشد با آن هم حوادث مغلق فزیولوژیک جذب و اطراح دوا را ساده نموده است. بخش هذا چهار چوب عمومی را برای دانستن طرز تأثیر دوا در عضویت مهیا نموده، ولی نمی تواند دقیقاً تخمین نماید که چطور دوا در یک شخص معین عمل می نماید و یا جواب فرد مذکور در مقابل دوا چگونه می باشد. اساسات فارمکو کینیتیک در مورد تخمین و دانستن اثرات دواها یکه تأثیرات سریری آنها با غلظت شان در مایعات عضویت نظر به گذشت زمان در ارتباط نیست، دارای ارزش محدودی می باشد. لهذا بخش فارمکو کینیتیک یک نزدیکی را در تدایوی بابعضی دواها حاصل نموده ولی نمیتواند تحولات انفرادی را در سریریات دقیقاً تخمین نماید و همچنان نمی تواند در قضاوت سریری یا نظارت دقیق و اندازه گیری تأثیرات دوا، کدام بدیلی را ارائه بدارد.

جدول ۱-۲: عوامل مؤثر در فارمکو کینیتیک ادویه

حالات مرضی	خصوصیات مریض
امراض کلیه	عمر
عدم کفایه احتقانی قلب	جنس
انتانات	وزن عمومی بدن
تب	عادت به دخانیات
شاک	مصرف الکول
سوخستگی و فقر الدم	سایر دواهاییکه همزمان تطبیق می شود

هدف

کتاب هذا بمنظور حل مسایل فارمکوکینیتیک تألیف شده است تا برای آنانیکه بامراقبت مریض سر و کار دارند قابل فهم باشد. توقع می‌رود که محدودیت‌ها و همچنان ارزش بلند این بخش روشن و واضح باشد. هدف از ارتقای تداوی دوا می معقول می باشد.

فصل دوم

بخش های (compartments) عضویت واحجام توزیع

بخش (compartment) مفکوره اساسی فارمکو کینیتیک بوده که نشان دهنده ساده وجامع پروسه توزیع دوا در سراسر عضویت می باشد. اطباء باید در تفسیر بخش های فارمکو کینیتیک بسیار محتاط باشند زیرا اصطلاح مذکور بیشتر از ریاضی اشتقاق یافته وارتباطی با فزیولوژی و اناتومی ندارد. همچنان بخش فارمکو کینیتیک به حدود اناتومیک ارتباط نداشته وابعاد حجم (لیتر، ملی لیتر) مفهوم احجام سایر اشیای حقیقی را دارا نمی باشد.

دانستن توزیع دوا وقتی ساده می شود که تعداد مشکلاتی را که همزمان در نظر گرفته می شود، محدود نمائیم. به همین دلیل چنین فرض می شود که مقدار مکمل دوا مستقیماً داخل دوران خون می شود. جذب دوا در فصل های ششم و هفتم بحث خواهد شد.

توزیع دوا

وقتی دوا داخل سیستم وعایی شود، عبور و اخذ آن توسط یک نسج معین تابع عوامل متعدد می باشد. خواص کیمیاوی و فزیکوی دوا حائز اهمیت درجه اول بوده که این خواص شامل جسامت مالیکول، تعداد اجزای چارچ دار، انحلالیت در آب و در محیط عضوی و بالاخره قابلیت عبور از انواع مختلفه عشا های عضویت زنده است. همچنان توزیع دوا مربوط به جسامت نسج و اندازه اروا آن می باشد. فرضیه بخش و نمونه های بخش ها به منظور تهیه چوکات مقداری پروسه های مختلف فرض شده است.

بخش ها و احجام

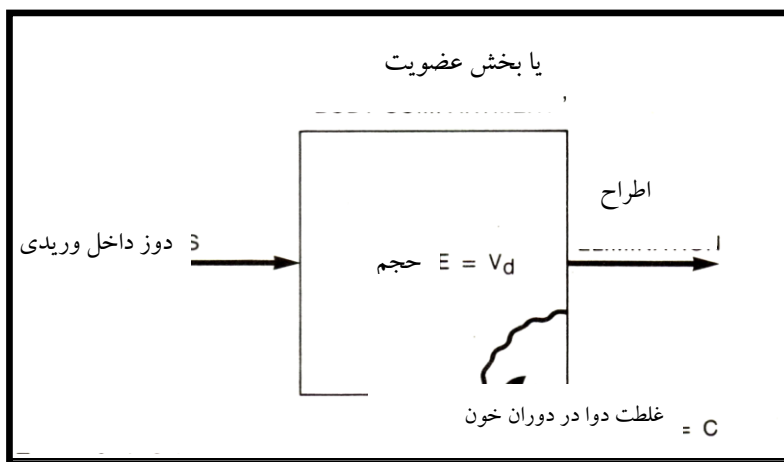
بخش عبارت از یک فضای خالی ریاضی است که معمولاً در کتب فارمکولوژی بمثابة یک بکس شرح می شود (شکل ۱۲). به اساس تیوری فارمکوکنیتیک هرگاه دوا داخل یک بخش شود به زودی وبه صورت متجانس در سراسر فضای مذکور توزیع می شود. اکثراً برای بخش یا کامپرتمنت اوصاف اناتومیك (بخش وعایی یا بخش نسجی) داده می شود، ولی این وجه تسمیه باریکی زیادی دارد بوده و نباید به عین معنی اناتومیك آن قبول شود. برای بخش ها احجام حقیقی (به واحد لیتر) داده شده است ولی این احجام همانند خود بخش ها، غیر حقیقی بوده و دلالت به احجام واقعی موجوده هیچکدام از انساج و اعضای عضویت نمی نماید. برای بخش فارمکوکنیتیک یک قطعه یا یک قسمت از عضویت یعنی خون، معمولاً برای اندازه گیری غلظت دوا قابل دسترسی می باشد. حجم بخش ها با تنظیم تعریف غلظت تعیین شده که عبارت است از:

$$\text{مقدار} \\ ۱-۲: \text{-----} = \text{غلظت} \\ \text{حجم}$$

$$\text{مقدار} \\ ۲-۲: \text{-----} = \text{حجم} \\ \text{غلظت}$$

فرض نماییم که عضویت از یک بخش واحد و متجانس ساخته شده است (شکل ۱-۲). این نمونه بخش واحد که همچنان ساده ترین نمونه فارمکوکنیتیک است به شکل تعجب آوری قابل استفاده است. همچنان فرض نماییم که یک مقدار معین از دوا (D)

در عضویت تطبیق شود تا در سراسر بخش توزیع شود که غلظت آن در خون (C) باشد.



شکل ۱۲ نمایش شیماتیک نمونه "بخش واحد"

حجم بخش (که بعضاً بنام حجم توزیع ظاهری یاد می شود) از تعویض معادله ۲-۲ قرار ذیل بدست میاید :

مقدار (D)

$$\text{حجم توزیع (vd)} = \frac{\text{مقدار (D)}}{\text{غلظت (C)}} \quad ۲-۳$$

غلظت (C)

به این ترتیب حجم توزیع یا volume of distribution نسبت ثابت مجازی است که بمنظور شرح غلظت دوا، به اساس مقدار موجود دوا در عضویت تهیه شده است. جدول ۲-۱ حاوی مثالهای حجم ظاهری توزیع سه دواى بنزودیازین است که در یک فرد معین دارای وزن ۷۰ کیلو گرام مطالعه شده است و براساس معلومات سریری و دوز واحد دوا استوار می باشد. به منظور اینکه حجم توزیع بیشتر جنبه عملی کسب نماید معمولاً به وزن بدن ارتباط داده می شود که به واحد لیتر فی کیلو گرام اندازه می شود.

توجه شود که کلوردیازپوکسید کوچکترین قیمت حجم توزیع یعنی ۰/۴ لیتر فی کیلو گرام را دارد.

جدول ۱-۲: حجم توزیع سه دوی ضد اضطراب بعد ازرق واحد وریدی در یک فرد معین دارای وزن ۷۰ کیلو گرام

دوا	دوز	غلظت	توزیع	حجم توزیع به وزن
کلوردیازپوکسید	۵۰ میلیگرام	۱.۷۹ میلیگرام /لیتر	۲۸ لیتر	۰.۴ لیتر فی کیلو
لورازپیم	۲ میلیگرام	۲۸.۶ میکروگرام/لیتر	۷۰ لیتر	۱ لیتر فی کیلو
دیازپیم	۱۰ میلیگرام	۷۱.۴ میکروگرام/لیتر	۱۴۰ لیتر	۲ لیتر فی کیلو

قیمت لورازپیم متوسط یعنی یک لیتر فی کیلو گرام و دیازپیم با داشتن قیمت حجم توزیع دو لیتر فی کیلو گرام بیشترین قیمت را دارا اند. طوری که بنظر می آید دیازپیم در فضای دو چند حجم بدن توزیع شده است، این چطور امکان دارد؟ موضوع مذکور طبیعت مجازی بخش و حجم توزیع را بیشتر نشان میدهد. واضحاً دیازپیم نمیتواند به صورت واقعی و متجانس در سراسر عضویت توزیع شود، باید چنین استنباط شود که غلظت دیازپیم در بعضی انساج بیشتر از غلظت آن در خون است، هرگاه غلظت دیازپیم بصورت متجانس میبود فضای را اشغال می نمود که بزرگتر و وسیعتر از فضای عضویت می بود.

به این ترتیب حجم توزیع، تخمین امتداد اخذ دوا را توسط انسجه خارج وعایی فراهم می سازد. هرگاه حجم توزیع کوچک باشد مانند کلور دیازپوکسید اخذ دوا توسط انساج محدود است. در حالیکه قیمت بلند حجم توزیع مثل دیازپیم نشاندهنده آنست که دوا به پیمانه زیاد در انساج توزیع شده است.

از آنجائیکه بسیاری دواها بشکل منحل در شحم می باشند، اخذ دوا توسط انساج صورت گرفته و قیمت بلند حجم توزیع معمولاً حاصل می گردد. جدول ۲.۲ قیمت های تقریبی احجام توزیع یکتعداد دواهای معمول را به اساس قیمت های وسطی حاصله از تحقیقات بالای انساج ارائه می نماید. لازم است تأکید شود که قیمت های حاصله قیمت های وسطی می باشد. قیمت حجم توزیع برای دواى معین مانند سایر متحولات بیولوژیک از یک شخص تا شخص دیگر متفاوت می باشد که در زمینه عوامل که در جدول ۲ - ۱ ذکر شد دخیل می باشند. علاوه‌تأ دانستن حجم توزیع یک دوا کدام معلومات بخصوصی را در مورد ساحه توزیع واقعی دوا ارائه نمی نماید.

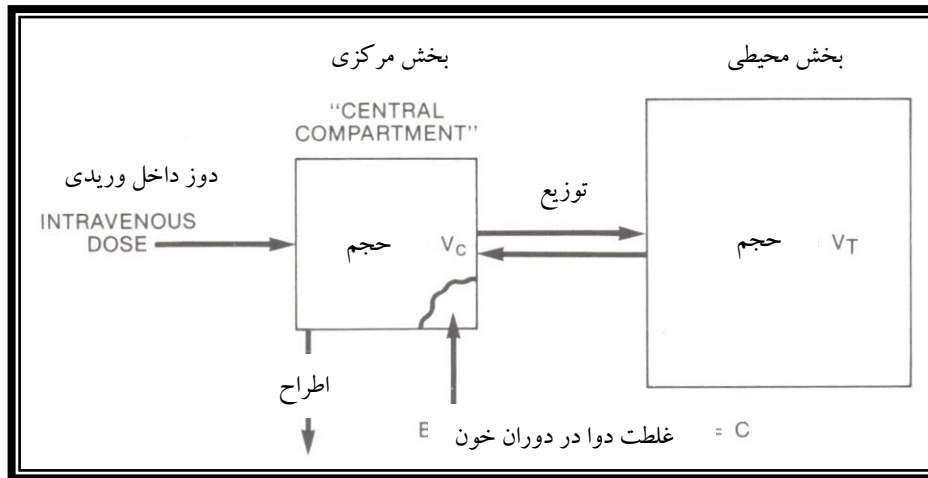
ساحه دقیق انا تومیک توزیع دواى صرفاً توسط تجربه مستقیم غلظت نسجی معلوم می شود، که این به نوبه خود صرف در تحقیقات بالای حیوانات امکان پذیر است. بطور مثال حجم توزیع بسیار وسیع دیژوکسین چنین معنی دارد که دواى مذکور وسیعاً توسط عضلات اسکلتی و قلبی اخذ شده ولی مقدار کم آن توسط نسج شحمی اخذ می شود.

جدول ۲.۲ توزیع بعضی دواها در انسان

دوا	حجم توزیع تقریبی به لیتر فی کیلوگرام
اسیتا مینو فین	۱
امپسلین	۰.۳
آنتی پیرین	۰.۶
سفالکزین	۰.۳
دیجوکسین	۷
فوروساماید	۰.۱
ایمپیرامین	۱۵
لیدوکائین	۳
میپریدین	۳.۵
مورفین	۲

نمونه دو بخشی

از آنجائیکه توزیع دوا در سراسر عضویت، واقعاً در یک زمان واحد صورت نمی گیرد لهذا نمونه یک بخشی جهت شرح تأثیر دوا معمولاً کفایت نمی نماید. نمونه دو بخشی جهت کمک برای دانستن سرعت توزیع غیر متجانس دوا فورمولبندی شده است (شکل ۲-۲). متأسفانه قابلیت تطبیق وسیع این نمونه، مشکلات زیاد ریاضی را **سبب شده** است.



شکل ۲-۲ نمایش شیماتیک نمونه دو بخشی

به اساس مدل فوق، عضویت در دو بخش، یعنی بخش مرکزی و محیطی تقسیم می شود که هر دو دارای احجام توزیع مربوط به خود می باشند (V_c و V_t). حجم عمومی ظاهری توزیع مساوی به حاصل جمع V_c و V_t است. طوریکه قبلاً ذکر شد برای بخش انساج معمولاً مشخصات آناتومیک داده شده مانند بخش پلاسما، بخش انساج و غیره. بخش مرکزی در اکثر حالات تقریباً مربوط به سیستم وعایی و انساج غیر شحمی (دارای قابلیت نفوذ یه سریع) مانند قلب، ریه، کلیه دماغ و اعضای اندوکرین می شود. در حالیکه بخش محیطی مربوط انساج شحمی عضویت و انساج غیر شحمی

که از اروا فقیر اند مانند جلد و، عضلات، می شود. بصورت عمومی باید چنین ارتباطات فزیولوژیک و اناتومیک صرفاً با احتیاط پذیرفته شود.

همچنان نمونه یا مودل فوق چنین فرض می نماید که دوز های داخل وریدی ادویه مستقیماً داخل محوطه مرکزی می شود. بر علاوه فرض می شود که همه طرق طراحی غیر قابل ارجاع از بخش مرکزی عبور می نماید (فصل چهارم دیده شود). توزیع میان بخش های مرکزی و محیطی بشکل قابل ارجاع صورت می گیرد ولی بخش محیطی صرف به حیث یک خازن عمل می نماید. بصورت عموم توزیع دواپی سریعتر از اطراح آن صورت می گیرد. بالاخره چنین فرض می شود که صرفاً یک قسمت از بخش مرکزی یعنی خون برای اندازه گیری غلظت ادویه قابل دسترسی می باشد، درحالیکه بخش محیطی برای اندازه گیری بدسترس قرار ندارد.

یک نتیجه با ارزش نمونه دو بخشی اینست که طرز تأثیر قابل ملاحظه دوا در عضویت تابع توزیع دوا و اطراح آن می باشد. به این ترتیب این دو وتیره از همدیگر مستقل بوده یکی از آنها بدون وتیره دومی بوقوع نمی پیوندد. نما های بعدی مودل مذکور در فصل های بعدی مطالعه خواهد شد.

فصل سوم

خصوصیت اکسپونانسیل و مفهوم نصف عمر (Half life)

هرگاه جذب، اطراح و استقلاب دوايي در يك زمان ثابت و به سرعت معين بوقوع ميبوست خصوصيت دواي مذکور صراً با اندازه نمودن سرعت معينه مذکور شرح شده ميتوانست. بطور مثال هرگاه اطراح دوا بشکل ميليگرام ماده اطراح شده در في ساعت شرح شود و هرگاه ده ميليگرام دوا سرعت اطراحی دو ميليگرام في ساعت را داشته باشد و برای يك مدت معين در عضويت موجود باشد، پس اطراح آن در ظرف پنج ساعت تکميل خواهدشد. غلظت اکثريت دواها و مقدار موجود آن ها در مایعات عضويت به يك تناسب معين تغيير نمی نماید بلکه به تناسبی تغيير می نماید که نظر به زمان در تحول است. دانستن چنین خصوصیات کینتیک برای فهم کلی فارمکوکینتیک حائز ارزش عمده است.

پروسة First_order

اصطلاح First_order برای تعیین یکی از خصوصیات کینتیک استعمال می شود که در مورد تعداد زیادی از دواها صدق می نماید. هرگاه يك و تيره اطراحی دوايي تابع نمونه First-order باشد پس تناسب تغيير غلظت دوا در جریان گذشت زمان به اساس خود غلظت دوا متداوماً در تغيير می باشد. این مفکوره ميتواند در زبان معين ریاضی ارائه گردد. فرض می شود که (C) نشاندهنده غلظت دوا در عضويت در زمان (t) است. این تغيير غلظت در في واحد زمان به یکی از پروسه های فزیولوژیک مانند خارج شدن دوا از انبوت معدی معایی در جریان جذب و توزیع از خون به انساج و یا اطراح از طریق کلیه و کبد ميتواند دلالت نماید.

مودل یا نمونه (First-order) چنین فرض می نماید که در هر پروسه خاص نسبت $\Delta C / \Delta t$ بشکل تناسب مستقیم با خود غلظت دوا تغییر می یابد. هرگاه k ثابت نسبی بین $\Delta C / \Delta t$ باشد پس فورمول ریاضی فرضیه First order قرار ذیل می باشد:

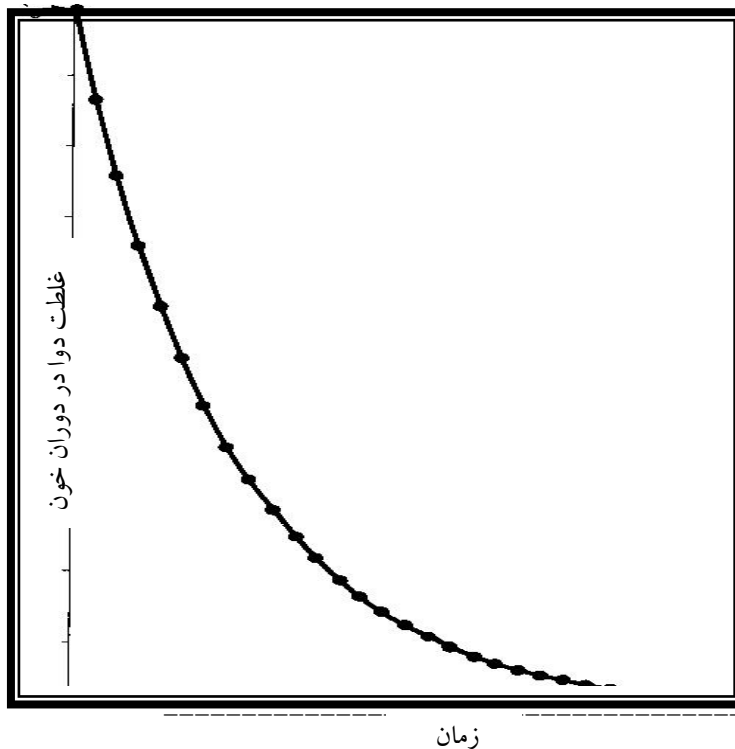
تفاوت غلظت ΔC

$$-k c = \text{" ثابت " } \quad 3-1$$

تفاوت زمان Δt

کمیت مقداری k بصورت ساده عبارت از یک عامل نسبی است که دارای واحد زمانی (مانند فی ساعت و یا فی ثانیه) بوده و معمولاً بنام ثابت سرعت یاد می گردد. فورمول فوق یک فورمول نهایت مغشوش کننده است زیرا k سرعت ثابت را افاده نمی کند. توجه شود که علامه منفی (-) نیز قبل از k در معادله ۱-۳ علاوه شده است زیرا غلظت دوا در مایعات عضویت معمولاً، بمرور زمان کوچک شده میرود و یا کاهش می یابد و به این ترتیب سرعت تغییر غلظت با مرور زمان (منفی) است. علامه منفی به طرف راست معادله به منظور تضمین هم علامه بودن طرفین معادله علاوه شده است.

معادله ۱-۳ نشان میدهد که هرگاه غلظت دوا بلند باشد سرعت کاهش غلظت دوا نیز پائین خواهد بود. سرعت ناپدید شدن دوا به مرور زمان به شکل دوامدار در تغییر است زیرا غلظت خود نیز تغییر می نماید لهذا روشن می شود که چرا سرعت ثابت نمی تواند چنین و تیره را مشخص نماید. خصوصیت اکسپونانسیل حل معادله ۱-۳ و تعیین دقیق چگونگی تغییر غلظت دوا به شکل تابع زمان امکان پذیر است. حل معادله ۱-۳ یک تابع اکسپونانسیل است.



شکل ۱-۳: نزول اکسپوناسیل یا طاقتی غلظت دوا به اساس گذشت زمان در پروسه First order بطور مثالزرق سریع یک مقدار محجم دوا در یک بخش عضویت با پروسه First order توأم می باشد. هرگاه گرافی کشیده شود، غلظت دوا از قیمت ابتدایی (O) C در زمان صفر آغاز شده بعداً بشکل قوسی نزول می نماید (شکل ۱-۳). طوریکه در شکل مذکور توضیح شده است، ظاهراً سرعتی که در آن غلظت تغییر می نماید خود در حال تغییر است. سرعت نزول در غلظت های بلند بیشتر بوده و در غلظت های پائین کمتر می باشد. تغییر غلظت میتواند نمایانگر سایر پروسه های First order مانند غلظت دوا باقیمانده در انبوب هضمی متعاقب یک دوز فمی و یا سو یه دوا در خون در جریان پروسه اطراحی باشد.

پروسه Exponential First order که بشکل یک سرعت واحد و ثابت تشریح شده نمیتواند، ذریعه فرضیه نصف عمر یا هاف لایف معین میشود. این کمیت دارای واحدهای زمانی بوده و عبارت از مدت است که طی آن غلظت دو ابه نصف یا پنجاه در

صد تقلیل می یابد با گذشت هر زمان مساوی به نصف عمر، غلظت دوا به نصف غلظت اولی کاهش می یابد.

فرضاً بطورمثال هرگاه غلظت اولی (O) مساوی به ۱۰۰ واحد باشد (شکل ۲-۳) بعد از گذشت نصف عمر اول، غلظت پنجاه در صد تناقص می یابد یعنی به ۵۰ واحد میرسد. بعد از نصف عمر دوم، غلظت باز هم پنجاه فیصد کاهش یافته و به ۲۵ واحد می رسد، بعد از نصف عمر سوم غلظت به ۱۲.۵ واحد رسیده و به همین ترتیب ادامه می یابد. قابل توجه است که مقدار مطلقه هر تغییر با مقدار گذشت زمان مساوی نمی باشد. بگو نه مثال بعد از گذشت هالف لایف چهارم اندازه تغییر ۶.۲۵ واحد است یعنی که غلظت از ۱۲.۲۵ به ۶.۲۵ کاهش می نماید، در حالیکه بعد از نصف عمر اول غلظت به اندازه ۵۰ واحد یعنی از ۱۰۰ به ۵۰ واحد کاهش می نماید، ولی فیصدی یا سرعت تغییر همیشه ثابت است. بعد از گذشت هر نصف عمر غلظت به اندازه نصف یا پنجاه در صد کاهش می نماید.

یک نکته پر ارزش در عموم پروسه های First order اینست که غلظت آن بعد از گذشت چهار نصف عمر به اندازه بیشتر از نود فیصد تکمیل می شود. به تعقیب گذشت چهار نصف عمر مقدار کمتر از ده فیصد غلظت دوا باقی می ماند یعنی به اندازه نود فیصد تناقص کسب می نماید.

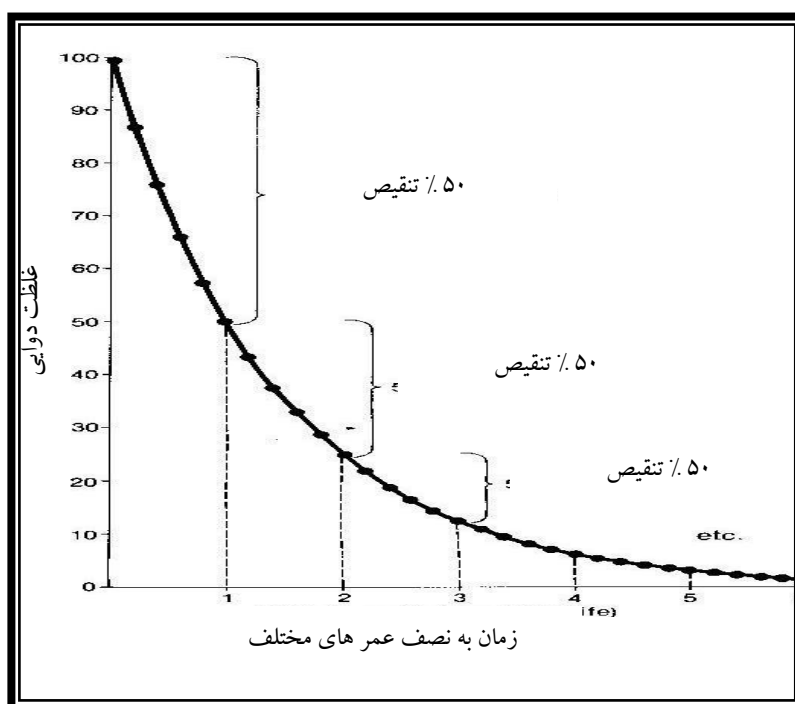
قابل یاد داشت است که در تیوری پروسه First order بدون در نظر داشت گذشت زمان برای مدت دوامداری تکمیل نمی شود، مانند سنگ پشت که نیم مسافه باقیمانده به دیوار را در هر قدم خود پیماید. اما در امور روز مره بعد از گذشت شش نصف عمر پروسه مذکور مکمل پنداشته می شود. بالاخره اطباء، باید آگاه باشند که نصف عمریک پروسه میتواند مستقیماً از سرعت ثابت آن که به k نشان داده می شود، بقرار معادله ذیل سنجش شود:

۰.۶۹۳

$$T^{1/2} \text{ نصف عمر} = \dots\dots\dots : ۳-۲$$

ثابت k

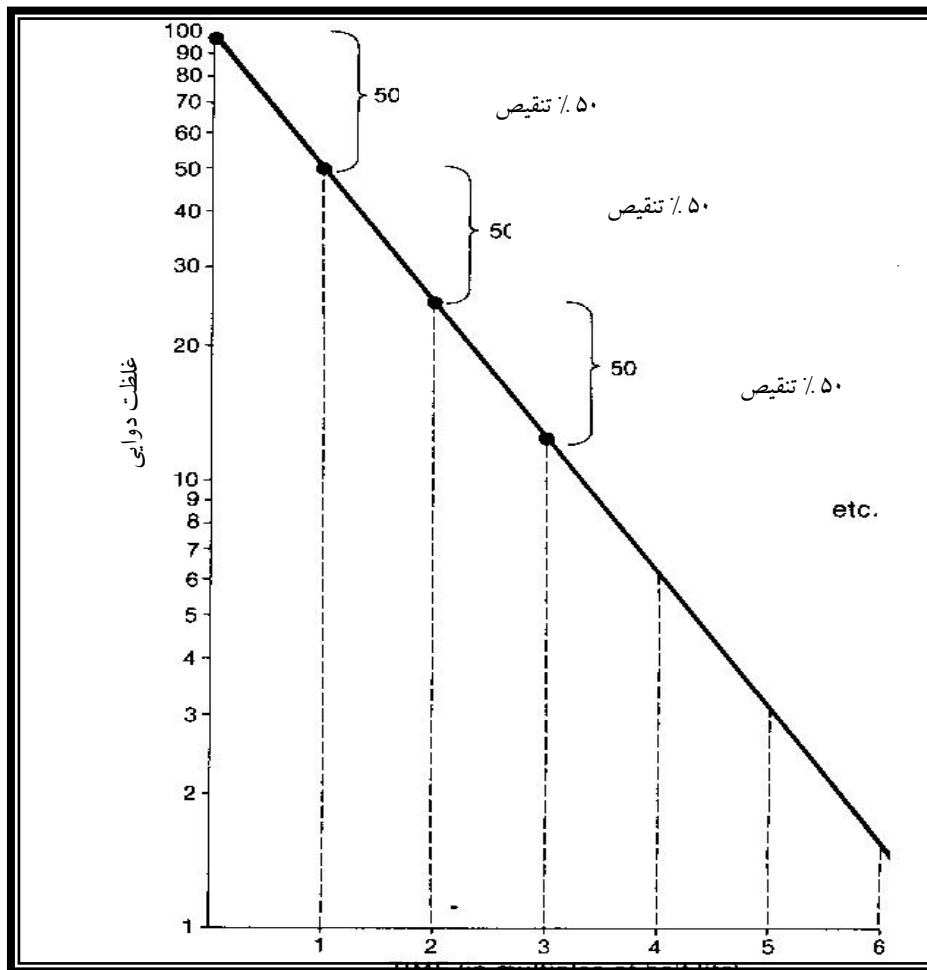
عدد ۰.۶۹۳ قیمت تقریبی لوگاریتم طبیعی (۲) است.



شکل ۳-۲: بعد از گذشت نصف عمر غلظت پنجاه در صد تناقص می یابد

این تناسب دارای ارزش می باشد زیرا در کتب فارمکوکینتیک اکثرآ از سرعت ثابت پروسه های First order به عوض نصف عمر استفاده می شود. شکل ۳-۲ از یک محور خطی استفاده می نماید (y) و نشاندهنده آنست که فواصل مساوی مظهر افزایش حسابی یا خطی غلظت (۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰،) است. سلسله های نیمه لوگاریتمیک، عبارت اند از نمایشات گرافیک اند که معمولاً در فارمکوکینتیک استفاده می شوند، در چنین گراف ها فواصل مساوی در محور (y) بیانگر افزایش اکسپوناسیل یا طاقتی یا هندسی غلظت (۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰) می باشد. هرگاه پروسه های First.

order در روی گراف ترسیم شوند بشکل خطوط مستقیم تظاهر می نماید که از روی آنها به ساده گی هالف لایف یا نصف عمر ($t_{1/2}$) تعیین شده می تواند. از طرف دیگر میزان نیمه لوگاریتمیک سبب تولید یک شکل ظاهری اشتباه برانگیز میشود، یعنی تغییرات وسیع در غلظت های نهایت فوقانی محور (y) از نظری افتد زیرا به شکل متراکم شده جلوه می نماید و همچنان تغییرات کوچک در نهایت تحتانی، ظاهراً بزرگ بنظر میرسد.



زمان به نصف عمر های مختلف

شکل ۳-۳: پروسه فوق مشابه شکل ۲. ۳ بوده ولی از قوس نزولی بامحور نیمه لوگاریتمیک نزول می نماید. این شکل تابع مذکور را به شکل خط مستقیم نشان میدهد که توسط آن ها لایف به

آسانی معین شده میتواند هر یک از غلظت ها به اندازه پنجاه در صد کاهش می نماید. زمان میان هر تغییر عبارت از هاف لایف می باشد. با این هم محور لوگا ریتمیک غلظت سبب مغشوش شدن منظره مذکور می شود که در متن شرح شد.

تعبیر هاف لایف یا نصف عمر (Half Life)

تعیین یک حادثه فارمکوکینتیک توسط قیمت هاف لایف یا نصف عمر، تخمینی را در مورد سرعت پروسه مذکور مهیا می سازد. هرگاه نصف عمر، کوتاه باشد سرعت پروسه نسبتاً سریع می باشد در حالیکه برعکس نصف عمر طویل بیانگر سرعت بطی پروسه است. ممکن یگانه نصف عمر که از نظر فارمکوکینتیک بسیار با ارزش است نصف عمر اطراحی باشد. نصف عمر اطراحی که معمولاً با $t_{1/2}$ نمایش داده می شود، نشاندهنده سرعت اطراح دوا از عضویت به تعقیب تطبیق یک دوز واحد و یا به تعقیب یک تداوی طولانی می باشد. همچنان نصف عمر اطراحی نشاندهنده سرعت تراکم دوا و سرعت رسیدن به صفحه پلاتو یا حالت ثابت Steady state بعد از شروع دوره طولانی تداوی می باشد. از جدول ۱-۳ بر می آید که نصف عمر اطراحی دوا، مدت زمان باقیماندن دوا را در عضویت، متعاقب یک دوز واحد نشان میدهد. قابل دقت است که قیمت نصف عمر یک دوا معین که در کتب مختلفه و یا در جدول ۱-۳ نشان داده شده است، عبارت از قیمت وسطی بوده یعنی سرعت اطراحی ادویه و همچنان قیمت نصف عمر، مانند سایر پدیده های فزیولوژیک و فارمکولوژیک نظر به افراد مختلف متفاوت می باشد. ممکن نظر به عوامل که در جدول ۱-۲ تحریر شده شدیداً متأثر شود.

جدول ۱ - ۳: ارتباط نصف عمر اطراحی و مقدار اطراح دوا از عضویت

تعداد نصف عمر طی شده	فیصدی دوز		زمان سپری شده به ساعت به تعقیب دوز دوا یک‌ه‌ارای نصف عمر ذیل اند:		
	باقی مانده	اطراح شده	۳ ساعت	۱۵ ساعت	۴۸ ساعت
۰	۱۰۰	۰	۰	۰	۰
۱	۵۰	۵۰	۳	۱۵	۴۸
۲	۲۵	۷۵	۶	۳۰	۹۶
۳	۱۲.۵	۸۷.۵	۹	۴۵	۱۴۴
۴	کمتر از ۱۰٪	بیشتر از ۹۰٪	۱۲	۶۰	۱۹۲

مثال دوا های دارای هاف لایف ۴۸ ساعت دیا زیم، مثال دوا های دارای هاف لایف ۱۵ ساعت لورازیم و مثال دوا های دارای هاف لایف ۳ ساعت ترای ازولام می باشد. باید متذکر شد که در حقیقت، نصف عمر یک دوا حتی در یک شخص معین از یک زمان با زمان دیگر متفاوت می باشد. جذب دوا پروسه دیگری است که معمولاً توسط قیمت نصف عمر تعیین می شود (فصل ششم دیده شود) تقریباً برای اکثریت ادویه، جذب نسبت به اطراح سریعتر صورت می گیرد، یعنی نصف عمر جذب دوا بمراتب کمتر از نصف عمر اطراحی ادویه می باشد. هرگاه جذب یک دوا بسیار بطی باشد، حادثه مذکور معمولاً ناشی از خصوصیات مولیکولی دوا مذکور است که سبب بطی شدن انحلالیت آن می شود (مانند کینیدین گلوکونات) و یا ناشی از پوش مخصوص مستحضر دوا (مانند اسپرین های دارای پوش مقاوم اسید معده) می باشد که ادویه مذکور را بشکل مستحضرات slow release شکل می دهند. در اکثریت دواها سرعت جذب و نصف عمر جذب از هم دیگر تا اندازه متفاوت است، یعنی نظر به زمان های

مختلف تفاوت موجود است. علاوه‌تاً سرعت جذب ذریعه عوامل دیگر مانند پر بودن و یا خالی بودن معده و غیره فکتور ها نیز متأثر شده می تواند.

فصل چهارم

میکانیسم اطراح ادویه

در فصل گذشته اطراح ادویه طوری مورد مناقشه قرار گرفت که گویا دوا بصورت ساده از عضویت و یا از یک بخش عضویت اطراح می شود. چنین شیوه مطالعه، مکانیزم واقعی اطراح ادویه را شرح نموده نمی تواند. اورگانیزم زنده دارای یک سیستم دفاعی در مقابل مواد اجنبی کیمیاوی است. این سیستم ها موثر و غیر اختصاصی می باشند. اکثریت مواد کیمیاوی اجنبی که داخل اورگانیزم زنده می شود قبل از اینکه آسیبی را متوجه سیستم حیه نمایند در یک زمان معین بسهولت اطراح می شوند. علاوه بر میکانیسم های اطراحی بشکل قابل ملاحظه تعجب آور می باشند.

این میکانیسم موادی را که قبلاً عضویت بتماس آن آمده باشد و یا موادیرا که قبلاً بتماس آن نیامده باشد، مانند مواد جدید کیمیاوی ترکیبی، اطراح می نمایند.

طرق اطراحی

جهت اطراح مواد کیمیاوی خارج المنشأ و مواد استقلابی داخل المنشأ از عضویت صرفاً تعدادی محدودی از طرق اطراحی موجود می باشند. هر کدام از طرق اطراحی از نظر فزیولوژی و فزیک- کیمیاوی، دارای محدودیت های می باشد. کلیه یک وسیله اطراحیه مواد منحل در آب بشمار میرود. وظیفه اطراحی کلیه را اطراح مرکبات داخل المنشأ مانند یوریا، کریاتینین و سایر مولیکول های کوچک غیر عضوی مانند سودیم،

پوتاسیوم کلوراید و فسفات تشکیل می‌دهد. تا زمانیکه مواد کیمیای اجنبی بشکل اصلی خود منحل در آب نباشد، قسمت اعظم آن از طریق کلیه‌ها اطراح شده نمیتواند. اکثریت مواد خارج المنشأ در آب منحل نمی‌باشند. مواد غائطه طریق اطراحی اکثریت مواد جامد و غیر قابل جذب را تشکیل می‌دهد. با وصف آنکه حجرات سترکننده انبوب هضمی جهت جذب ادویه کفایت می‌نماید ولی این حجرات برای اطراح مواد مذکور کافی نمی‌باشد. نا درآ دواها بصورت اصلی خویش از طریق ترشح حجرات مخاطی و یا فراغ صفرا دواها را در داخل انبوب هضمی می‌شود. به این ترتیب دواها بصورت عمومی بشکل اصلی و اولی خود توسط مواد غائطه اطراح نمی‌شوند به استثنای حالات که دوا جذب نشده باشد.

سومین طریق ممکنه اطراحیه ریه‌ها می‌باشد، ولی بازهم طریق مذکور نیز دارای محدودیت‌ها می‌باشد، زیرا تعدادی کمی از ادویه در حرارت عضویت بشکل گاز یا بخار در خواهند آمد تا از طریق ریه‌ها با هوای زفیری خارج شوند. سایر طرق اطراحیه دوا عبارت از عرق، اشک، لعاب دهن، شیر مادر و طرق اتصال دایمی مانند اتصال با انساج صلبه مثل عظام دندانها و غضروف می‌باشد. ولی بصورت عمومی این طرق اطراحیه متفرقه از نظر مقداری حائز اهمیت نمی‌باشد. این نکته واضح است که اکثریت مواد اجنبی کیمیای نمی‌توانند بصورت اصلی و اولی خویش از عضویت اطراح شوند. کبد در تبدیل نمودن چنین مواد کیمیای به مشتقات قابل اطراح نقش مهم را دارا است.

کبد

هدف از استقلاب کبدی دواها، تبدیل نمودن مرکبات منحل در شحم (بی چارچ) به مرکبات منحل در آب (چارچدار) می‌باشد. یک تعداد میکانیزم‌های تغییر دهنده موجود است که اکثراً به یک سلسله انزایم‌های موسوم به انزایم‌های مایکروزومل،

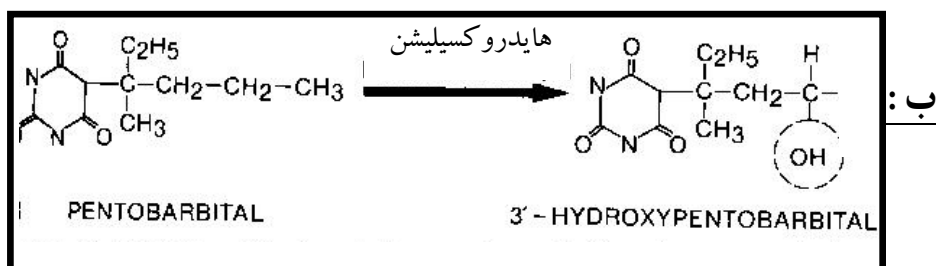
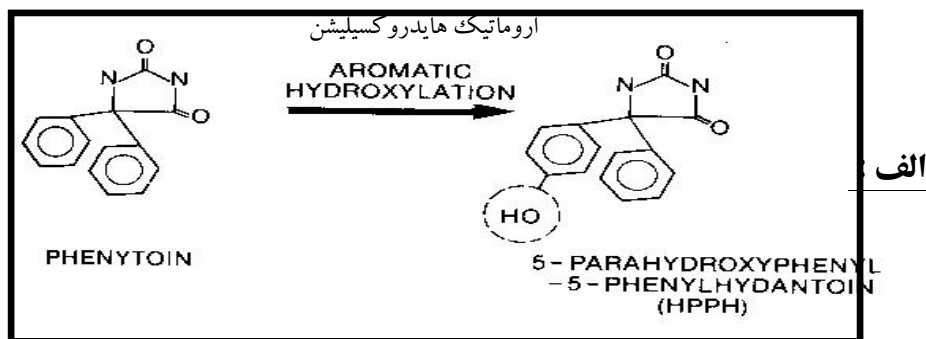
وابسته می باشد. انزیم مذکور در حجرات کبدی موقعیت دارند بعضی از دوا ها به بیشتر از یک نوع تغییر مولیکولی ضرورت دارند تا اینکه به مرکب قابل اطراح تبدیل شوند. در چنین حالات بعضی از مرکبات میتابولیک بین البینی ممکن دارای فعالیت های فارماکولوژیک باشد. برای سایر دوا ها صرفاً یک مرحله استقلابی ضرورت است. البته در زمینه استثنائی موجود است که مهم ترین آنها عبارت از کلورال هاید رات می باشد، یعنی استقلاب کبدی آن مربوط گروپ مختلف مانند الکول دیهایدرو جناز است که در سایر قسمت های کبد موقعیت دارند.

تعاملات مرحله اول

یک بخش تعاملات استقلاب بنا م تعاملات مرحله اول یا " آماده سازی " یاد می شود. تعاملات مذکور سبب تولید مرکبات بین البینی شده که بعداً توسط تغییرات نهایی به میتابولیت های چا رچ دار منحل در آب تبدیل می شود. تعاملات مرحله اول بصورت عمومی بنا م تعاملات تحمضی (اوکسیدیشن)، ارجاع (ریدیکشن) و هایدرولیز تقسیم شده اند.

اوکسیدیشن

از جمله تعاملات اوکسیدیشن یا تحمض، هایدروکسیلیشن یکی از تعاملات بسیار مهم بشمار می رود. بسیاری دوا ها تحت تأثیر هایدروکسیلیشن قرار گرفته و برای مرحله دوم آماده می شوند در تعاملات هایدروکسیلیشن ممکن مواد اروماتیک و یا غیر اروماتیک دخیل باشند (شکل ۱ - ۴). بعضی دوا ها مانند فنیل بوتازون به بیشتر از یکطرف مولیکول خویش به هایدروکسیلیشن مواجه می شوند.



شکل ۴۱: مثالهای تعاملات هایدروکسیلیشن. **الف**: تبدیل شدن فنیوتن به HPPH توسط هایدروکسیلیشن اروماتیک. **ب**: تبدیل شدن فنوباربیتال به BB Hydroxy pinto توسط هایدروکسیلیشن الفاتیک.

جدول ۱-۴: قسمت‌های ادویه را که در عضویت انسان تحت تعامل هایدروکسیلیشن قرار میگیرند نشان میدهد. برداشتن یک الکیل یا یک گروه هایدروکا رین، شکل دیگری از هایدروکسیلیشن بشمار می رود (جدول ۲-۴) دی الکیلشن معمولاً شامل برداشتن یک ماده وابسته به یک اتوم نایتروجن یا اوکسیجن می باشد (شکل ۲-۴)

ولی می تواند شامل یک اتم سلفر تعویض شده باشد (شکل ۳-۴) که نسبتاً غیر معمول است.

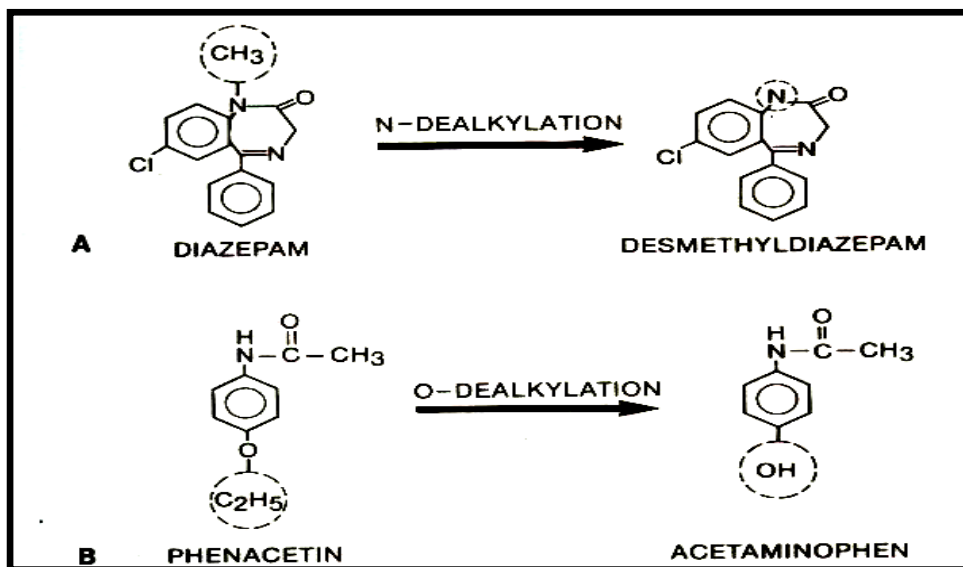
جدول ۱-۴: لست قسمی ادویه که در عضویت انسان تحت تعامل هایدروکسیلیشن قرار میگیرند

Alprazolam	Imipramine
Antipyrine	Midazolam
Barbiturates	Phenilbutazone
Carbamazepine	Phenytoin
Desipramine	Propranolol
Desmethyldiazepam	Quinidine
Digexin	Triazolam
Glutithamid	Warfarin
Ibuprofen	

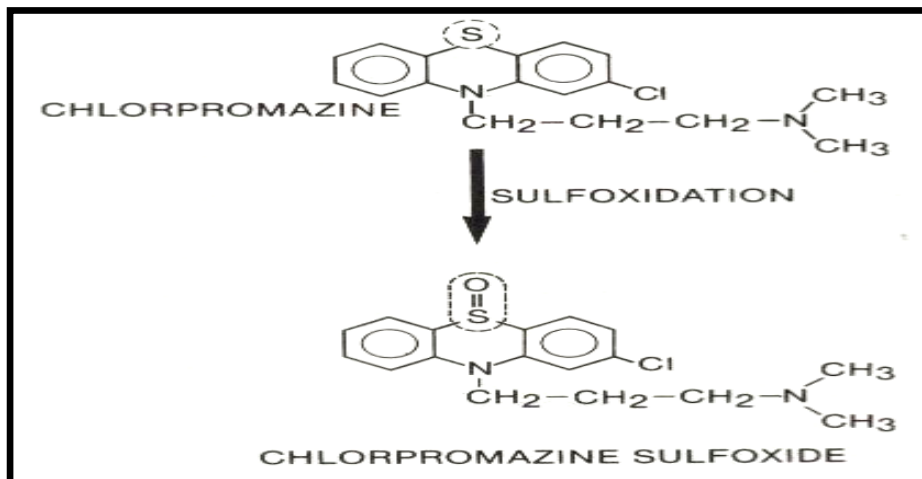
جدول ۲-۴: لست قسمی دواها نیکه در عضویت انسان به دیالکالشن (Dealkylation)

مواجه می شوند.

Aminopyrine - Amitriptyline - Antipyrine
Chlordiazepoxide - Codeine - Diazepam
Diphenhydramine - Flurazepam - Imipramine
Lidocaine - Meperidine - Methamphetamine
Prazepam Phenacetin -



شکل ۲-۴: مثالهای تعاملات دی الکالیشن. لف: تبدیل د یازیم به دیسمیتیل د یازیم توسط عملیه دی الکالیشن. ب: تبدیل فناسیتن به اسیتامینوفن توسط عملیه دی الکالیشن.



شکل ۳-۴: تبدیل شدن کلور پرومازین به کلور پرومازین سلفوکساید.

ارجاع (Reduction)

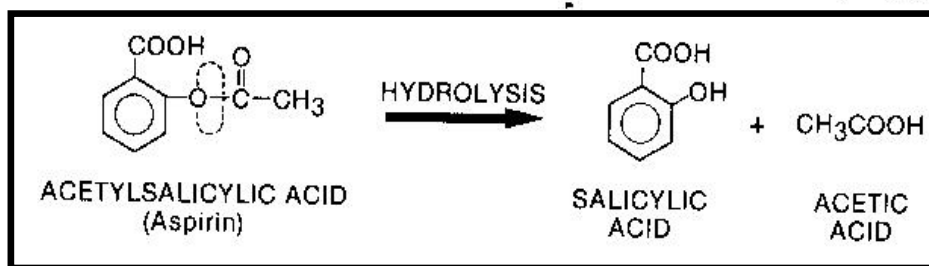
ممکن تغییرات مرحله اول سبب تولید مرکبات ارجاعی شوند. بصورت عموم این تعاملات شامل تعویض گروپ نایترو می باشند که بعداً به گروپ امینو تبدیل می شوند. در مورد بنزودیازپین های نیترازیپم و کلو نازپیم تعامل ارجاع قبل از تعامل اسیتیلیشن مرحله دوم انجام می گیرد.

هایدرولیز

بعضی مولیکولها توسط تعاملات هایدرولیتیک که شامل اضافه نمودن یک مولیکول آب می باشد، میشکنند. اسپرین که یک آنلجریک مروجه است، تحت عملیه هایدرولیز قرار می گیرد

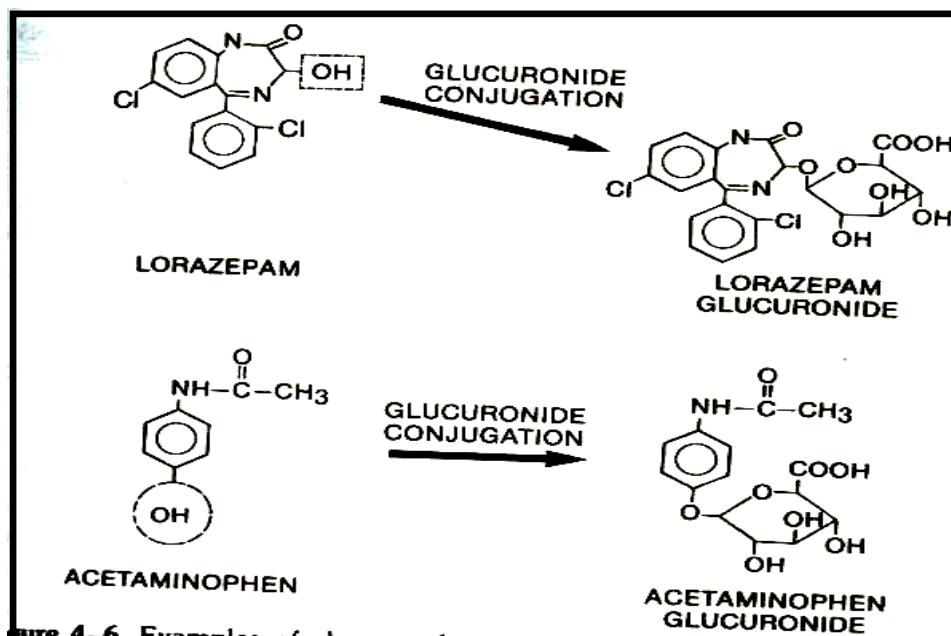
تعاملات مرحله دوم

تعاملات مرحله اول در بعضی حالات باعث غیر فعال شدن یک دوا و یا باعث اطراح آن می شوند. ولی معمولاً بعد از یک تعامل مرحله اول، تعامل نهایی دیگری یعنی تعامل مرحله دوم یا ترکیبی نیز صورت می گیرد که سبب تولید میتابولیت های منحل در آب یا چارچ دار می شود. امتزاج با گلوکورو نیک اسید یکی از تعاملات بسیار معمول بشمار میرود. بعضی ادویه دیگر می توانند با سلفوریک اسید امتزاج نمایند.

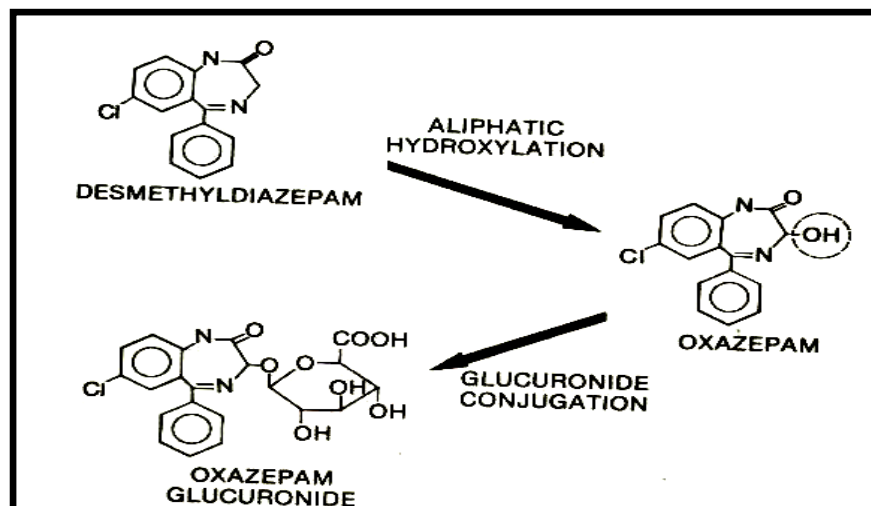


شکل ۴.۵: تبدیل شدن استایل سالیسیلیک اسید به سالیسیلیک اسید توسط عملیه هایدرولیز

مرکبات که حاوی یک گروه هایدروکسیل اند (مانند اوکسازیم تیمازیم، استامینوفن، و مورفین) قبل از گلوکوروئیدیشن به مرحله اول استقلال ضرورت ندارند (شکل ۴.۶). در حالیکه سایر مواد قبل از گلوکوروئیدیشن به یک تعامل هایدروکسیلیشن مرحله اول نیاز دارند (شکل ۴.۷). مواد که با گلوکوروئید یا سلفات مزدوج می شوند، از نظر فارماکولوژی همیشه غیر فعال بوده و به آسانی توسط ادرار اطراح می شوند. جالب است که اطراح بعضی مواد داخل المنشأ مانند بیلیروبین و بعضی هورمون های استروئید نیز توسط امتزاج با گلوکوروئید صورت می گیرد.



شکل ۴.۶: مثالهای از تعاملات کانسوجیشن با گلوکوروئید: تبدیل شدن لورازیم به لورازیم گلوکوروئید و تبدیل شدن استامینوفن به استامینوفن گلوکوروئید.



شکل ۷-۴: مثال تعاملات پی در پی مرحله اول و دوم. د یسمیتایل د یا زیمیم در ابتداء توسط مرحله اول و تعامل الیفاتیک هایدر و کسلیشن به یک ماده فعال، او کزازییم تبدیل می شود. بعداً او کزازییم در مرحله دوم بواسطه عملیه کانجوگیشن با گلو کورونید به او کزازییم گلو کورونید که از نظر فارمکولوژی غیر فعال است، تبدیل می شود.

جدول ۴۳: لست قسمی ادویه که در عضویت انسان تحت تعامل استیلیشن قرار میگیرند

ایزو نیازید
پرو کائین امید
سلفونا ماید
فنیلزین
کلونازیم
نیترا زیم
هاید رالازین

یکی از تعاملات مهم مرحله دوم استیلیشن است (شکل ۳-۴) که این تعامل شامل اتصال یک گروه امینو مولیکول دواپی می باشد. گروه امین ممکن جزء از مرکب اصلی و اولی (مانند پرو کائین امید) دوا باشد و یا ممکن توسط تعامل مرحله اول (مانند

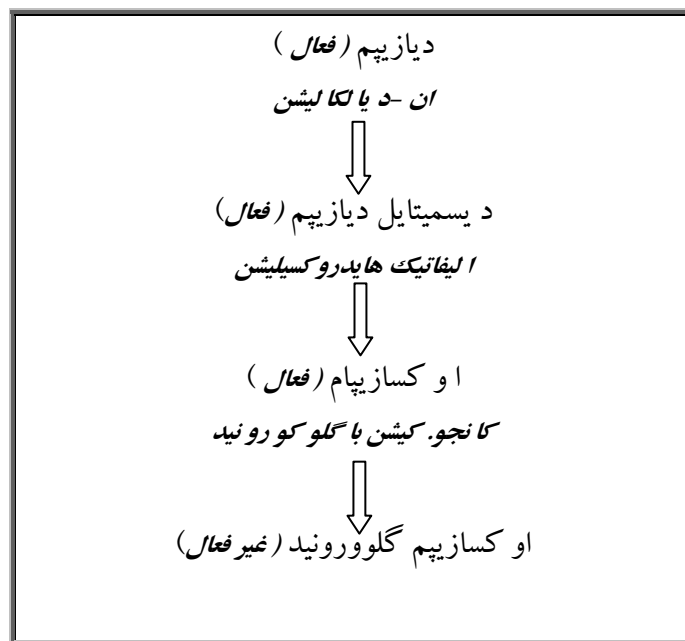
کلونازیم و تیترازیم (تولید شود (شکل ۸ - ۴). مرکبات میتابولیک که توسط استیلشن حاصل می شوند معمولاً از نظر فارماکولوژی غیر فعال بوده ولی بعضی از اشکال مزدوج با استیل دارای فعالیت فارماکولوژیک اند و یکی از مثالهای مهم آن محصول استیل دار پروکائین امید می باشد (شکل ۸ - ۴). انساها از نظر قابلیت استیلشن دوا می توانند مورد ارزیابی قرار گرفته و تصنیف شوند. این ارزیابی با ایزونیاژید انجام یافته می تواند مواد مذکور عمدتاً توسط استیلشن به استقلاب میرسند. آزمایش مذکور توسط تعیین و اندازه گیری سرعت و مقدار تشکیل میتابولیت ها ارزیابی می شود. نظر به نتایج چنین آزمایشات افراد به دوگروه استیلاتورهای بطنی و استیلاتورهای سریع تصنیف شده اند که تابع خواص ژنتیک مسمی به "استیلاتور فنوتایپ" می باشند. اکثریت افراد را استیلاتورهای سریع تشکیل میدهد و رژیم های مقداری دواها نیز برای همین اشخاص در نظر گرفته شده است (جدول ۳. ۴) قابل یادآوری است که افراد موسوم به استیلاتورهای بطنی در مقابل کتگوری دواهای مذکور بیشتر حساس می باشند.

استقلاب پی در پی

ممکن طرق استقلاب دواها دارای مراحل مختلف توأم با بسیاری مواد بین البینی باشد (اشکال ۹ - ۴، ۷ - ۴، ۸ - ۴ دیده شود). مواد بین البینی ممکن از نظر فارماکولوژی فعال و یا غیر فعال باشند. در بعضی حالات تعامل استقلاب، یک مرکب ابتدایی غیرفعال رابه مرکب یامیتابولیت فعال تبدیل می نماید. اهمیت سریری میتابولیت های فعال در فصل دهم مورد بحث قرار گرفته است.

عوامل مؤثره تعاملات مرحله اول و مرحله دوم: دانستن اینکه دوا توسط مرحله اول یا مرحله دوم به استقلاب می رسد دارای چه ارزشی می باشد در طی دهه گذشته

تحقیقات سریری و اساسی قابل ملاحظه ای در مورد میکانیزم کنترل کننده فعالیت انزایمهای استقلاب کننده در انسانها انجام یافته است. اکثریت چنین تحقیقات در مورد تعاملات تحمضی مرحله اول یعنی هایدروکسیلیشن و دیالکالیشن صورت گرفته است. تحقیقات در مورد چنین طرق خصوصی موجه بوده زیرا طرق مذکور در استقلاب بسیاری دواها دارای ارزش سریری می باشند. همچنان هر دو تعامل یعنی اوکسیدیشن و کانجوگیشن توسط حجرات کبدی صورت می گیرد که فعالیت آنها توسط میکانیزم های متفاوت کنترل می شود.



شکل ۹-۴: نمونه های استقلاب پی در پی که حاوی مرحله اول و دوم بوده و دارای مرکبات میتابولیک فعال و غیر فعال می باشند.

مرحله آماده سازی یا مرحله اول

- هایدروکسیلیشن

- دیالکالیشن

- سلفواکسیدیشن

- نایتروریدکشن

- هایدرولیز

مرحله ترکیبی یا مرحله دوم

- کانجوگیشن با گلوکورونید

- کانجوگیشن با سلفات

- استیلیشن

ظرفیت اوکسیدیشن دوائی یک فرد مشخص برای اکثریت دواهای که به اوکسیدیشن معروض می شوند توافق دارد، یعنی به این مفهوم هرگاه یک شخص اوکسیدایز کننده سریع یک دوا باشد، شخص مذکور اوکسیدایز کننده سریع سایر دواها نیز می باشد و همچنان فرد اوکسیدایز کننده بطی، سایر دواها را نیز به آهستگی اوکسیدایز می نماید. همین موضوع در قابلیت کانجوگیشن شخص نیز صدق می نماید.

از جانب دیگر ظرفیت کانجوگیشن یک فرد با ظرفیت اوکسیدیشن آن در رابطه نمی باشد. همچنان تفاوت کنترل اوکسیدیشن و کانجوگیشن دوائی از روی عوامل فزیولوژیک، حالات مرضی و تأثیرات متقابل دوائی در استقلاب دوا، ملاحظه شده می تواند. جدول ۲.۱ حاوی یک لست عمومی عواملی است که بالای استقلاب ادویه تأثیر دارند. عوامل موثر بر اوکسیدیشن که نسبت به کانجوگیشن دوائی بیشتر مطالعه

شده است عبارت اند از سن پیشرفته، امراض کبدی و توصیه مشترک سایر ادویه (مانند سمیتیدین، استروجن، ایزو نیازید یا دای سلفیرام) است که منجیث نهی کننده گان استقلاب دوايي شناخته شده اند. تمام عوامل مذکور دارای تأثیر واضح بالای ظرفیت اوکسیدیشن دوايي می باشد که سبب کاهش فعالیت اوکسیدیشن می شوند. همچنان عوامل متذکره تا اندازه بالای قابلیت کانسوجیشن ادویه نیز تأثیر دارند. (جدول ۴.۵). اوکسیدیشن ناقص دوايي در جریان تداوی دوامدار دارای ارزش فراوان بوده که در فصل های هشتم و نهم مورد بحث قرار گرفته است. همچنان تأثیرات متقابل دوايي، بصورت مفصل در فصل چهاردهم ذکر شده است.

جدول ۴-۵: عوامل موثر بر اوکسیدیشن و کانسوجیشن ادویه

عوامل	مرحله اول یا اوکسیدیشن	مرحله دوم یا امتزاج با گلوکوروئید
سن پیشرفته	تناقص	بی تأثیر و یا خفیفاً تناقص
امراض کبد (سیروز، هیپاتیت)	تناقص	بی تأثیر و یا خفیفاً تناقص
انحطاط دهنده های میتابولیک	تناقص	بی تأثیر یا خفیفاً تناقص

کلیه

کلیه میتابولیت های چارچ دار منحل در آب را که توسط کبد به استقلاب رسیده، اطراح می نماید. دواها نیکه تحت تعامل گلوکوروئیدیشن قرار میگیرند، مانند اسیت امینو فین و یا لورازپیم بمقدار بیش از هفتاد فیصد بشکل مزدوج با گلوکوروئید در ادرار دریافت شده می تواند. همچنان یک تعداد قلیل ولی قابل ملاحظه دواها بشکل

اصلی خود از طریق ادراک طرح می شوند (جدول ۶.۴). طوریکه ملاحظه می شود بعضی از دواهای مندرج جدول مذکور از جمله دواهای است که تحت پروسه انقلاب نیز قرار میگیرند. کینیدین و پروکائین امید دو دوا ضد اریتمی قلبی از جمله مثالهای است که دارای طرق اطراحی مختلط می باشند، یعنی قسماً به شکل اصلی و قسماً به شکل مرکب میتابولیک اطراح می شوند.

جدول ۶-۴: لست قسمی دواهای که از عضویت انسان ذریعه کلیه ها اطراح می شوند

اما نتا دین - انتی بوتیک های امینو گلایکوزید سیمیتیدین - دیجوکسین - فوروسماید لیتیوم - نایتر فورانتوئین - ابائین - آنتی بیوتیک های پنسیلین - فنوباریتال - پروکائین اماید - کینیدین - سلفوناماید - تتراسکلین

سایر طرق اطراحی کلیه و کبد میکانیزم های عمده اطراحی ادویه را تشکیل میدهند. سایر طرق از اهمیت کمتر برخوردار می باشند. تعدادی کمی از دواها بشکل اصلی خود توسط مواد غائطه طرح می شوند آنهم در صورت که جذب ادویه مذکور از طریق هضمی محدود باشد. انستیتیک های عمومی گازی هم از طریق ریوی تطبیق می شوند و هم از همان طریق اطراح می شوند. ولی تعدادی کمی از سایر دواها ئیکه بوی آن از طریق هوای زفیری شناخته می شود، از طریق ریوی اطراح می شوند. سایر طرق اطراحی مانند عرق، اشک، لعاب دهن و شیر مادر، نادراً از نظر مقداری دارای ارزش می باشند.

فصل پنجم

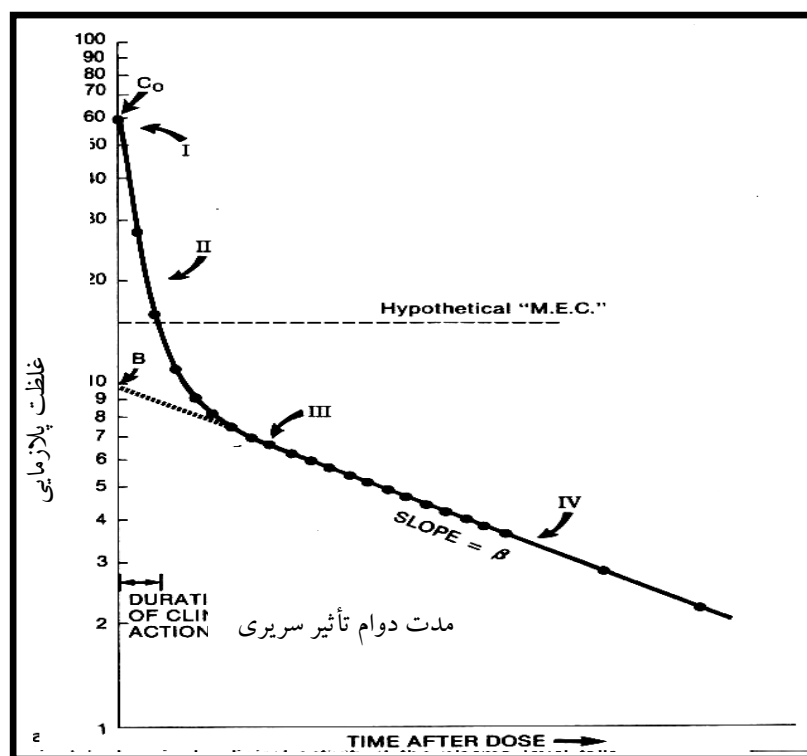
زرق داخل وریدی ادویه

صرفاً زمانی مقدار دوی داخل شده در دوران و مدت دخول آن در دوران معین شده میتواند که دوا مستقیماً داخل سیستم و عایی زرق شود. سایر طرق تطبیق دواها ممکن مانند طریق زرقی حائز اهمیت باشند ولی بدون مطالعه دقیق فارمکوکنیتیک نمیتوان در مورد فرضیه ای را طرح نمود. دانستن خصوصیات دوا به تعقیب زرق داخل و عایی آن برای اطباء حائز اهمیت می باشد زیرا دانستن توزیع دواها متعاقب تطبیق از سایر طرق زمانی ساده خواهد بود که خواص کنیتیک دوی تطبیق شده از طریق داخل و عایی بدرستی دانسته شود. بصورت مشخص زرق داخل و عایی ادویه دلالت بر زرق داخل شریانی و زرق داخل وریدی می نماید ولی در سریریات، زرق داخل وریدی بیشتر معمول می باشد.

زرق سریع داخل وریدی

نمونه دو بخشی

خصوصیات دوا نظر به زمان: در نمونه یک بخشی فارمکوکنیتیک چنین فرض می شود که عضویت متشکل از یک فضای واحد متجانس بوده و دوی که مستقیماً در بخش و عایی زرق می شود فوراً در سراسر عضویت منتشر می شود. علی الرغم ساده گی، فرضیه مذکور در سایر موارد قابل تطبیق نمی باشد. در مورد اکثریت مواد خارج المنشأ چنین پنداشته می شود که عضویت اقل از دو بخش ساخته شده است. نمونه دو بخشی نمونه ضروری، قابل تطبیق و نشاندهنده خواص دواها بشمار می رود.

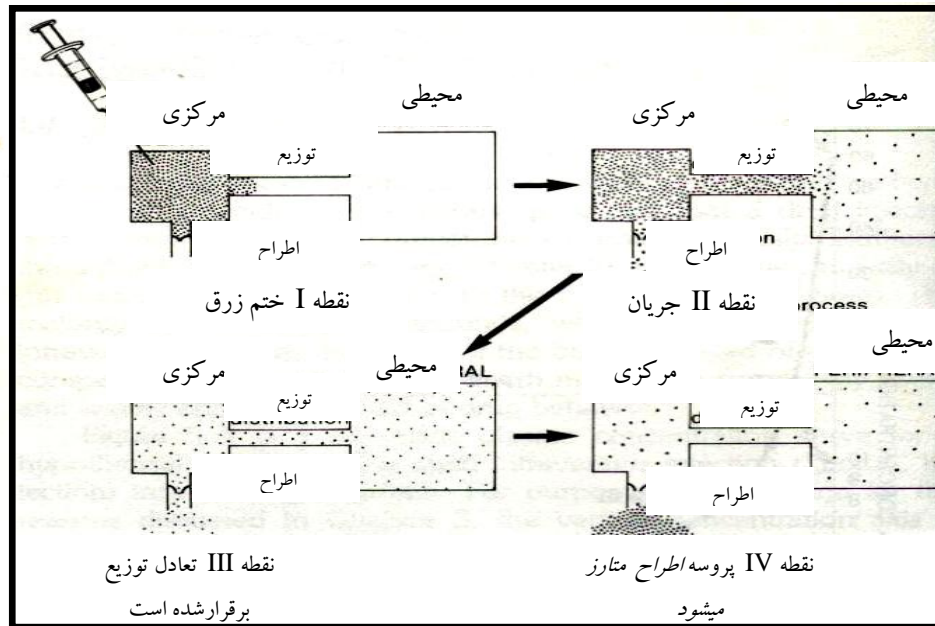


زمان بعد از دوز

شکل ۱-۵: قوس شماتیکی غلظت پلازمایی به ۱/۱۰۰ (C₀) غلظت اعظمی در پلازما (یا در بخش مرکزی) است که در اخیر زرق وریدی حاصل میگردد (B) زمان صفر است. I, II, III و VI چهار مرحله قوس غلظت دوائی را نمایش میدهد که در متن شرح شده و همچنان در شکل ۲. ۵ بتفصیل بیشتر ذکر شده است. نزول ابتدایی غلظت پلازمایی میان نقاط I و III قابل یا داشت میباشد که عموماً نشاندهنده توزیع دوا میباشد و ممکن در صورت نزول غلظت پلازمایی پایتتر از "غلظت اصغری موثره" برای اختتام فعالیت سریری دوا کافی باشد.

در شکل ۱-۵ قوس غلظت پلازمایی ادویه فرضی متعاقب زرق سریع وریدی نشان داده شده است. محور عمودی غلظت نظر به وضاحت و هم نظریه دلایل که در فصل سوم ذکر شد، لوگاریتمیک می باشد. در اطراف قوس غلظت پلازمایی با ارقام رومی نشانی شده اند. خصوصیات دوائی در نقاط مذکور در شکل ۲-۵ بشکل شماتیکی نشان داده است. نقطه (I) نشاندهنده زمان است که زرق داخل

وریدی در همان لحظه تکمیل شده است. غلظت مولیکول های دوا ایی در بخش مرکزی یا پلاسمایی دارای اهمیت بالخاصه می باشد. چون غلظت دوا ها در همین بخش اندازه می شود لهذا غلظت پلاسمایی دوا دارای قیمت اعظمی (Co) می باشد. در زمان مذکور توزیع و اطراح دوا از بخش مرکزی آغا زنده ولی به پیمانه قابل توجه نمی باشد. در نقطه (II) پروسه توزیع آغا ز می یابد. قابل یادآوری است که کاتال ارتباطی میان بخش مرکزی و محیطی عاری از والو یا دسام می باشد یعنی که دوا می تواند در هر دو جهت حرکت نماید. در حالیکه کانال اطراحی یا خارج کننده دوا از طریق بخش مرکزی صرفاً یک طرفه بوده یعنی تنها از یکطرف اجازه عبور را می دهد به عباره دیگر طریق اطراحی یک طریق غیر قابل برگشت است (فصل چهارم دیده شود). با آغا ز مرحله توزیع، غلظت دوا در بخش مرکزی و همچنان غلظت پلاسمایی دوا سریعاً سقوط می نماید. ولی با وجود آن اطراح در همین مرحله صورت میگیرد و سقوط آنی غلظت دوا بیشتر ناشی از توزیع دوا در خارج بخش مرکزی می باشد و درین مرحله اطراح دوا ایی کمتر دخیل است. در مرحله توزیع، غلظت دوا در بخش محیطی نسبت به بخش مرکزی کمتر است. با وجود آن غلظت بخش محیطی توسط غلظت بخش مرکزی تحت تأثیر قرار می گیرد. نقطه (III) زمان رسیدن به یک توازن و تعادل را نشان می دهد. درین نقطه غلظت دوا در بخش مرکزی و محیطی با هم مساوی می باشد. موضوع فوق به این معنی نمی باشد که گویا توزیع دوا تکمیل شده است. در حقیقت توزیع از بخش مرکزی به محیطی و عکس آن تا زمانی ادامه دارد که دوا در عضویت موجود باشد. نقطه (III) زمانیست که مساوات توزیع حاصل شده است یعنی کثافت دوا در بخش مرکزی و بخش محیطی تازمانیکه دوا در عضویت است به یک نسبت ثابت میماند. قابل یادداشت است که در نقطه III قوس، سرعت اطراح دوا از عضویت بطی می شود، قوس غلظت پلاسمایی داخل مرحله اطراحی گردیده و ناپدید شدن دوا بیشتر به اطراح آن مربوط است تا اینکه مربوط توزیع باشد. نقطه (IV) نشان دهنده قسمتی از مرحله اطراحی است. با زهم برطرف شدن ادویه بیشتر مربوط اطراح آن است و کمتر با توزیع در ارتباط می باشد، زیرا ممکن توزیع دوا از بخش مرکزی به محیطی و معکوس آن ادامه یابد. قابل یادآوری است که در اثر اطراح ادویه از عضویت از طریق بخش مرکزی، غلظت آن در هر دو بخش بصورت مساوی موازاً تنقیص می یابد.



شکل ۲-۵: چهار مرحله که متعاقب زرق سریع داخل وریدی بوجود می آید

توضیح شکل ۲. ۵: درین شکل چهار مرحله که متعاقب زرق سریع داخل وریدی بوجود می آید نشان داده است، نقاط I، II، III و IV به نقاط مختلف قوس غلظت پلاسمایی دوا در شکل ۱ - ۵ مرتبط است.

نقطه (I): زرق داخل وریدی تکمیل شده است، غلظت دوا در بخش مرکزی به نقطه اعظمی خود قرار دارد، درین هنگام توزیع و اطراح دوا صرفاً آغاز یافته است ولی به اندازه قابل ملاحظه نمی باشد. نقطه (II) زمان توزیع دوا است غلظت دوا در بخش مرکزی بسرعت نزول می نماید که عمدتاً نتیجه توزیع دوا از بخش مرکزی به بخش محیطی می باشد. قابل یادداشت است که غلظت دوا در بخش محیطی هنوز معادل غلظت آن در بخش مرکزی نشده است. نقطه (III): درین زمان توازن غلظت حاصل شده است که غلظت دوا در بخش مرکزی و بخش محیطی با هم مساوی است. همچنان توزیع دوا در هر دو بخش جریان دارد ولی سرعت توزیع دوا در هر دو استقامت ثابت است. در این زمان اطراح دوا عامل عمده کاهش غلظت دوا را تشکیل میدهد، درحالیکه قبلاً عامل کاهش غلظت دوا، توزیع دوا بود. نقطه (IV): در جریان مرحله اطراحی، دوا از هر دو بخش (از طریق بخش مرکزی) به یک سرعت تقریباً مساوی خارج می شود.

احجام توزیع :

طوری‌که در مطالعات سریری بملاحظه میرسد، با استفاده از منحنی غلظت پلاسمایی، امکانات مطالعه متحولات مهم و مختلفه فارمکوکینتیک موجود است. دومتحول که عبارت از احجام توزیع بخش‌های کامپنت‌های ریاضی می‌باشند قرار ذیل مطالعه می‌شوند:

$$1.5: \text{حجم بخش مرکزی (Vc)} = \frac{\text{مقدار}}{\text{غلظت}}$$

طریقه‌های مختلفی جهت محاسبه حجم توزیع عمومی موجود است که عبارت از مجموعه احجام محیطی و مرکزی می‌باشد. مفیدترین طریقه که یک تخمین دقیق (ولی نه قیمت دقیق) حجم توزیع را فراهم می‌نماید باقیاس نمودن مرحله اطراحیه در منحنی در زمان صفر (نقطه B در شکل ۱-۵) به ترتیب ذیل محاسبه میشود:

$$2.5: \text{حجم توزیع (Vd)} = \frac{\text{Dose (مقدار)}}{\text{قیمت نقطه B در گراف ۱.۵}}$$

قابل یادداشت است که طریقه فوق سبب تولید حس ادراکی می‌شود زیرا اگر زمان توزیع را در نظر نگیریم، میتوان غلظت را در زمان صفر نیز تخمین نماییم طوری‌که در فصل دوم نیز ذکر شد، احجام توزیع جهت اهداف فرضی مستعمل است، ولی تعبیر اناتومیک و فزیولوژیک ایجاب دقت را می‌نماید.

هاف لایف (نصف عمر) اطراحی و ارتباط آن با تأثیر دوا

مفکوره نصف عمر یا هاف لایف در فصل سوم بحث شد. نصف عمر دواایی شاید یکی از خصوصیات فارمکوکینتیک باشد که بیشتر مورد مباحثه قرار می گیرد. ولی متأسفانه همیشه از نصف عمر اطراحی دوا تعبیر نا درست صورت گرفته است. نصف عمر اطراحی دوا در فصل سوم مورد بحث قرار گرفت. نصف عمر اطراحی که توسط $t_{1/2}$ یا $t_{1/2\beta}$ نشان داده می شود، از نشیب قوس غلظت پلاسمایی در مرحله اطراح (نقطه IV شکل ۱ - ۵) با استفاده از رابطه ذیل سنجیده شده می تواند :

$$t_{1/2\beta} = \ln 2 / \beta = 0.693 / \beta : 5.3$$

زمانیکه محاسبه هاف لایف جلو تر میرود، شرح آن پیچیده تر شده میرود. معمولاً چنین پنداشته می شود که دوام تأثیر سریری یک دوا متعاقب دوز واحد مربوط به نصف آن می باشد، یعنی که نصف عمر طویل سبب تأثیر طولانی دوا و نصف عمر کوتاه باعث تأثیر کوتاه دوا می شود. ولی باتأسف که این نوع طرز پنداشت نادرست می باشد زیرا چگونگی تشخیص نصف عمر برای مو دل یا نمونه دو بخشی معلوم نمی باشد. نصف عمر اطراحی، صرفاً سرعت نا پدید شدن دوا را بعد از بروز توازن توزیع مطالعه می نماید. ولی سرعت و اندزه توزیع ادویه را شرح نمیدهد. در حقیقت توزیع دوا نسبت به نصف عمر آن مشخصه بسیار مهم دوام تأثیر سریری دوا بشمار میرود. برای اکثریت دواها (ولی نه برای همه)، ساحه آخذوی مولیکولی که تأثیر سریری را سبب می شود، طوری عمل می نماید که جزء از بخش اصلی باشد. بهمین دلیل زمان تأثیر دوا، متعاقب تطبیق یک دوز واحد موازی با غلظت آن در پلاسمای می باشد. فعالیت سریری تا وقتی مشهود است که غلظت پلاسمایی بیشتر از غلظت موثر اصغری باشد. شکل ۱ - ۵ دیده شود. زمانیکه غلظت دوا کمتر از غلظت موثر اصغری گردد، تأثیرات سریری نیز انجام میپذیرد. در شکل ۲ - ۵ نزول ابتدایی توزیع ادویه برای تولید سویه کمتر از "غلظت موثر اصغری" کافی است لهذا تأثیر دوا ختم می شود. بعد

از آن سرعت اطراح دوایی بطنی تر می شود ولی با زمان تأثیر سریری دوا در ارتباط نمی باشد. اطباء بایست چنین مشکل را متوجه باشند که توزیع دوا عموماً مشخصه مهمتر برای تأثیر دوا نسبت به سرعت اطراح آن می باشد.

کلیرانس (Clearance)

مفکوره مهم دیگر عبارت از کلیرانس است. ممکن این اصطلاح از سبب استعمال آن در تخمین و ظایف کلیوی، بسیار معمول باشد. بطور مثال کلیرانس کریاتینین دارای ابعاد حجم فی واحد زمان بوده و مساوی به حجم ظاهری خون است که در ظرف یک واحد زمان از کریاتینین که یک مرکب داخل المنشأ است و توسط عضلات تولید می شود، پاک می گردد. هرگاه کلیرانس کریاتینین به اندازه صد میلیتر فی دقیقه باشد نشان میدهد که با گذشت هر دقیقه صد میلیتر خون یا پلاسما از موجودیت کریاتینین پاک می شود. قیمت های بلند کلیرانس نشاندهنده پاکسازی موثر کریاتینین و بالاخره نشاندهنده فعالیت مؤثر کلیه می باشد. برعکس قیمت های پایین کلیرانس، نشان دهنده اینست که پاکسازی کریاتینین کمتر است و ممکن نشان دهنده عدم کفایه اعضای اطراحیه باشد. موثریت عمومی پاکسازی دوا از عضویت نیز توسط حجم فی واحد زمان مشخص می شود. قیمت بلند کلیرانس نشان دهنده ناپدید شدن مؤثر و سریع دواها می باشد. در حالیکه قیمت پائین آن نشان دهنده ناپدید شدن کمتر و بطنی ادویه است. بصورت عمومی کلیرانس یک دوا نمی تواند بلند تر از مقدار عمومی جریان خون به اعضای اطراحیه باشد. در مورد اطراح دوا توسط بیوترانسفورمیشن کبدی، جریان خون کبدی عامل محدود کننده خواهد بود، لهذا کلیرانس دوایی نمی تواند بلند تر از جریان خون کبدی باشد. کلیرانس می تواند به اساس منحنی غلظت دوایی در پلاسما محاسبه شود که در آن از نشیب قوس اطراحی (β) و حجم توزیع ظاهری (vd) به طور ذیل استفاده بعمل می آید:

$$۴-۵: \text{حجم توزیع } (vd) \times \beta = \text{کلیرانس}$$

قابل تذکر است که قیمت کلیرانس نمی تواند به ذات خود بیا نگر قیمت دقیق نصف عمر یا حجم توزیع باشد، با وجود آنکه با هر دو در ارتباط می باشد کلیرانس، یک فرضیه مهم فارمکوکینتیک است که شاخص با ارزش ظرفیت عضویت در پاکسازی ماده کمیایوی خارجی بشمار میرود. علاوه تا کلیرانس تعیین کننده عمده و سعت و اندازه تراکم دواپی در جریان تداوی چندین مرتبه ای می باشد.

ارتباطات بیولوژیک و ریاضی

معادله ۴. ۵ نشان میدهد که چطور کلیرانس، بعد از تعیین حجم توزیع و هاف لایف، محاسبه می شود ولی ارتباط بیولوژیک این سه متحول را نشان داده نمی تواند. در حقیقت حجم توزیع و کلیرانس از نظر بیولوژیک از هم دیگر مستقل می باشد. معادله ۴-۵ بطور ذیل تنظیم شده می تواند.

$$۵-۵: \text{حجم توزیع} \times ۰.۶۹۳ = t_{1/2} \beta$$

دو عامل که به طرفراست معادله قرار دارند از نظر بیولوژی از هم دیگر مجزا بوده و بین آنها ارتباطی موجود نیست. حجم توزیع توسط خواص فیزیکی و کمیایوی دوا (مانند انحلالیت در آب و در شحم در جه آیونایزیشن و جسامت مولیکول)، جسامت و خواص عضویت گیرنده و چگونگی جریان خون به انساج معین شده می تواند. از طرف دیگر کلیرانس، یک شاخص برای تعیین ظرفیت پاکسازی دوا توسط عضو یا اعضای اطراحی است و با حجم توزیع ارتباط ندارد. در طرف چپ معادله نصف عمر اطراحی یا $(t_{1/2} \beta)$ قرار داشته که از نظر بیولوژی یک به هر دو عامل یعنی کلیرانس و حجم توزیع ارتباط دارد. هرگاه کلیرانس ثابت بماند نصف عمر دواپی یک دواپی

مشخص در یک فرد معین می تواند مستقیماً متناسب با حجم توزیع کوچک و یا بزرگ شود. همچنان در صورت که حجم توزیع ثابت بماند نصف عمر طراحی می تواند معکوساً با کلیرانس تغییر نماید. تغییرات متناوب در حجم توزیع و کلیرانس باعث ثابت ماندن نصف عمر خواهد شد. هرگاه نصف عمر $1/2$ به حیث یگانه مشخصه ظرفیت استقلابی استفاده شود، از سبب ارتباط بیولوژیک آن با حجم توزیع و کلیرانس، فریب دهنده خواهد بود.

انفوژن داخل وریدی

تطبیق دوا از طریق زرق وریدی، در بسیاری حالات سریری، ممکن مطلوب باشد زیرا طریقه دقیق و معتبر تطبیق دوا بشمار میرود. با اینهم زرق سریع داخل وریدی عموماً سبب تولید غلظت بلند ابتدایی در پلاسما (یا محوطه مرکزی) می شود طوری که در نقطه شماره I شکل ۱. ۵ نشان داده شده است. چنین غلظت بلند ابتدایی برای دواهای که دارای حدود تداوی با ریک اند، مانند لید و کائین، کینیدین و فیتوئین ممکن سبب تولید تأثیرات ناگوار شود. این تأثیرات نامطلوب ممکن با استفاده از انفوژن بطی زرق وریدی به عوض زرق سریع، بدون از دست دادن تأثیرات مفیده جلوگیری شود. به این ترتیب توزیع دوا همزمان صورت گرفته و غلظت اعظمی پلاسمایی بطی می شود. نتیجتاً مرحله ظاهری توزیع دوا ضعیف می شود. بهر اندازه ای که زمان انفوژن طولانی باشد بهمان اندازه غلظت اعظمی پلاسمایی بطی خواهد بود. شکل ۳ - ۵ قوس غلظت پلاسمایی را متعاقب تطبیق یک دوا معین از طریق انفوژن به دو سرعت مختلف بصورت مقایسوی نشان میدهد. انتخاب مناسب دوز و سرعت انفوژن اجازه میدهد تا از فواید زرق داخل وریدی استفاده شده و از نقایص آن جلوگیری شود.

فصل ششم

تطبیق فمی ادویه

تطبیق فمی ادویه نسبت به زرق مستقیم داخل و عایی، معمولتر بوده ولی هرگاه دوا از طریق فمی تطبیق شود قبل از رسیدن به دوران عمومی به یک سلسله تغییرات مواجه خواهد شد. مستحضر دواپی در ابتدا از جوف فم به معده حرکت می نماید. دواهای که بشکل مایع یا محلول اند غرض جذب به انحلالیت بیشتر ضرورت ندارند ولی سایر مستحضرات معمولی جامد (تابلیت، کپسول. ...) در ابتدا باید در محیط اسیدی معده بشکل محلول در آیند. همچنان حرکات فزیولوژیک معده جهت تخلیه محتوی اش به طرف اثنا عشر، جایکه اکثریت مواد کیمیاوی اجنبی جذب می شود، آغاز می یابد. به استثنای دواهای که دارای وزن مولیکولی غیر عادی بسیار کوچک اند سایر دواها باید مانع غشایی سترکننده لیومن قسمت قریبه امعای رقیقه را عبور نمایند تا به سیستم باب راه یابند. مولیکولهای موجود در دوران باب، صرفاً بعد از عبور از اوعیه کبدی میتواند داخل جریان وریدی سیستمیک شوند. بیواویلابیلیتی (bioavailability) دوا که از طریق فمی تطبیق شده است نشان میدهد که دوا به کدام سرعت و به چه مقدار، بعد از تطبیق فمی داخل دوران سیستمیک می شود. بیواویلابیلیتی (bioavailability) با یک سلسله پروسه های فزیولوژیک و فارماکولوژیک که قبلاً بحث شد، در ارتباط می باشد.

سرعت جذب دوا

زمان تأخیر (Lag time)

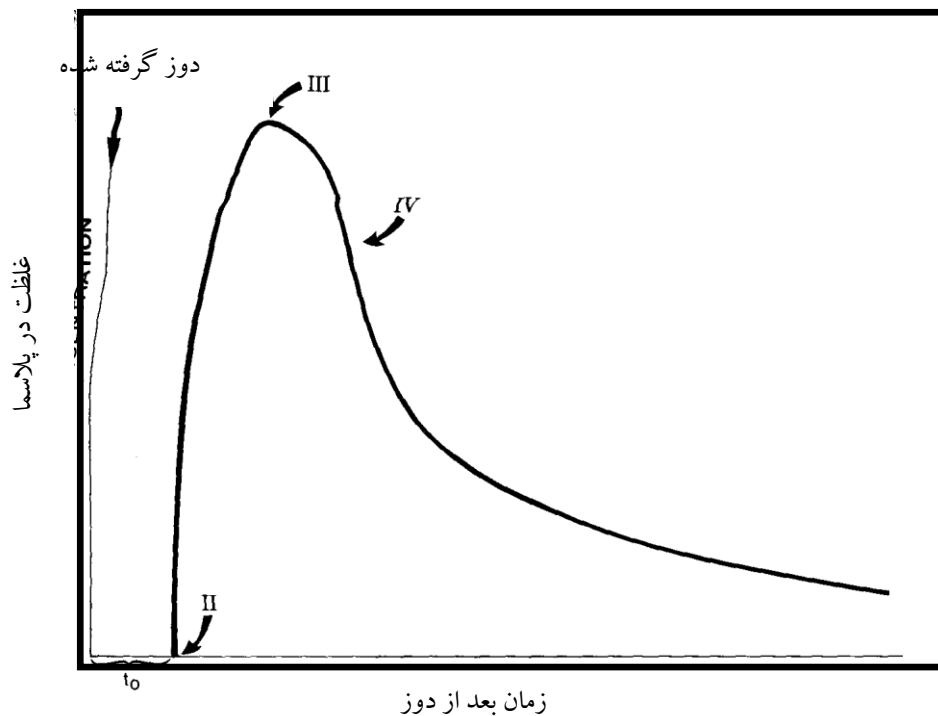
هرگاه یک دوا از طریق فمی تطبیق شود فوراً در دوران سیستمیک ظاهر نمی شود. گذشت زمان تحت نام زمان تأخیر (Lag time) مسمی است و به (to) نشان داده می

شود. زمان تأخیر عبارت از زمانیست که از بلع دوا الی ظهور مقدار قابل پیمایش آن در دوران صرف می گردد. زمان تأخیر یک پدیده عمومی و کلی است. دوا ابتدا باید فاصله میان دهن و معده را بپیماید همچنان مستحضر دوايي باید در معده حل شود (مگر اینکه به شکل محلول باشد) تا به شکل محلول در آید. بعداً از معده بطرف ناحیه جذب کننده یعنی قسمت قریبه امعای رقیقه رفته و بالاخره در ورید باب داخل می شود، متعاقباً کبد را عبور نموده و نهایتاً در جریان سیستمیک میرسد. پروسه های مذکور بصورت آنی و فوری صورت نمیگیرد. زمان تأخیر، متعاقب تطبیق فمی ادویه معمولاً در حدود پنج الی شصت دقیقه می باشد ولی معمولترین قیمت آن بین ده الی سی دقیقه است. عوامل متعددی می توانند زمان تأخیر را متأثر سازد که اکثریت همین عوامل همچنان سرعت ظهور دوا در دوران سیستمیک را متأثر می نمایند.

نصف عمر جذب

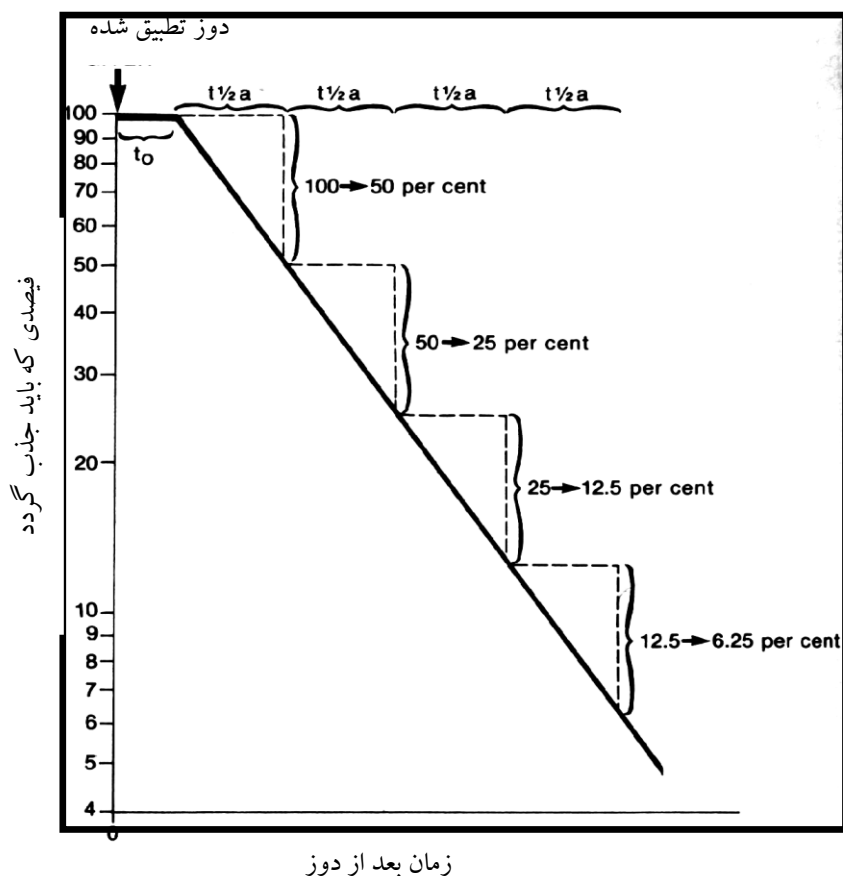
مفاهیم خواص اکسپوناسیل یا طاقتی و نصف عمر در فصل سوم مورد بحث قرار گرفت. قیمت نصف عمر برای هر پروسه First order زمان ضروری برای اكمال پنجاه فیصد (یانصف) را معین می سازد. جذب دوا در اکثر حالات مانند اطراح آن بشکل پروسه First order صورت می گیرد. جذب دواها به سرعت ثابت و واحد صورت نگرفته بلکه تابع سرعتی است که دائماً در تغییر می باشد. سرعت متذکره به مقدار دواي قابل جذب در ارتباط است. سرعت ظهور آن در دوران متعاقب آغاز جذب (مثلاً بعد از گذشت زمان تأخیر) سریع می باشد که در عین زمان غلظت دوا در خون و سیروم افزایش کسب می نماید (شکل ۶.۱). بعد از آن توزیع و اطراح دوا بصورت متناوب بوقوع میبندد که سبب ناپدید شدن دوا از خون می شود. هر اندازه که دوا جذب می شود، مقدار دواي باقیمانده کاهش یافته و در نتیجه سرعت دخول دوا کاهش می یابد. غلظت اعظمی خون و یا پلاسما وقتی حاصل می شود که سرعت دخول دوا (از طریق جذب) و دفع دوا (از طریق اطراح) با هم مساوی شود. به این

ترتیب اطراح دوا نظر به دخول آن سریعتر می باشد که باعث سقوط غلظت دوا در سیروم می گردد. ولی جذب دوا حتی بعد از غلظت اعظمی پلازمایی نیز ادامه می یابد.



شکل ۱-۶: قوس و صافی غلظت پلازمایی متعاقب تطبیق فمی دوا که نشان دهنده محورخطی است. در نقطه (I) دوا از طریق فمی تطبیق شده است که بعد از گذشت زمان تأخیر یعنی (t_0) دوا در دوران عمومی ظاهر می شود که عبارت از نقطه (II) می باشد. غلظت پلازمایی الی زمانیکه سرعت دخول دوا در دوران با سرعت خروج آن ذریعه اطراح، مساوی شود، افزایش می یابد. تا اینکه بالاخره به غلظت اعظمی (نقطه III) می رسد. متعاقباً غلظت پلازمایی سقوط نموده (نقطه IV) زیرا سرعت اطراح دوا نسبت به سرعت جذب افزایش میابد. رسیدن به نقطه غلظت اعظمی پلازما به معنی تکمیل پروسه نمی باشد. پروسه جذب به یک سرعت نزولی ادامه می یابد زیرا دوا از جهازهضمی خارج می شود.

هرگاه یک دوا با نصف عمر سی دقیقه در نظر گرفته شود، جذب دواى مذکور متعاقب تطبیق و آغاز جذب، بعد از گذشت سی دقیقه به اندازه نصف یا پنجاه درصد قیمت نهایی خود می رسد. همچنان بعد از یکساعت به اندازه هفتاد و پنج درصد، بعد دو ساعت بیشتر از نود فیصد خواهد رسید. پروسه جذب مانند سایر پروسه های که با نصف عمر مشخص می شود بعد از گذشت چهار نصف عمر به مقدار بیشتر از نود فیصد تکمیل می شود. قابل یادآوری است که جذب دواى نوع First order متعاقب بلع دوا آغاز نمی یابد بلکه بعد از گذشت زمان تأخیر آغاز می شود بالاخره این نکته نیز حائز اهمیت است که قیمت نصف عمر، نمی تواند دقیقاً نشان بدهد که چه مقدار دواى معین، داخل دوران سیستمیک شده است. نصف عمر جذب قابل محاسبه بوده و همچنان در سرریات مورد استفاده قرار گرفته می تواند، ولی مقدار دقیق دوایکه داخل دوران عمومی می شود، ممکن نا معلوم باقی بماند.



شکل ۲-۶: قطعه نیمه لوگاریتمیک فیصدی مقدار دوا که باید جذب شود به تناسب زمان متعاقب بلع دوا، نمایش داده شده است. زمان تأخیر بعد از تطبیق و قبل از جذب سپری می شود. به این ترتیب، جذب هم‌تا به پدید می آید First order پیش می رود. با گذشت هر زمان مساوی به نصف عمر، مقدار دوا باقیمانده قابل جذب به اندازه پنجاه درصد تنقیص می نماید. بعد از گذشت چهار نصف عمر کمتر از ده فیصد دوا جذب نشده باقی میماند.

سرعت جذب دوا یک پرامتر غیر ثابت فارماکوکینتیک است. حتی اگر افراد مشابه مقادیر مساوی دوا را تحت عین شرایط ولی به دفعات و به منظور متفاوت بگیرند، زمان و حدود غلظت پلاسمایی میتواند تغییر نماید و قیمت های متفاوت نصف

عمر بدست می آید. عموماً تفاوت در نصف عمر جذب نسبت به نصف عمر طراحی بیشتر می باشد. گر چه هاف لایف طراحی در یک شخص معین از یک زمان تا زمان دیگر تا اندازه ای ثابت است ولی هاف لایف یا نصف عمر جذب دواى مشخص در یک فرد معین، متفاوت می باشد. علاوه‌آ محاسبه نصف عمر جذب در مطالعات فارماکوکینتیک بسیار مشکل بوده و نسبت به نصف عمر طراحی، کمتر ارتباط احصائیوی دارد.

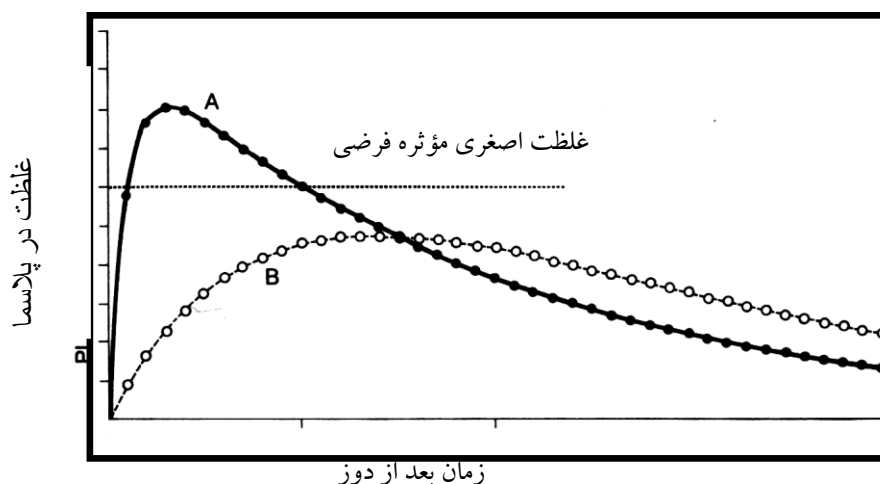
عوامل موثر بر سرعت جذب ادویه

عوامل که بالای زمان بلع و ظهور دوا در دوران تأثیر می نماید، می توانند بالای زمان تأخیر، هاف لایف جذب و زمان و غلظت اعظمی پلاسمایی نیز تأثیر نمایند. یکی از این عوامل میتواند نوع مستحضر دوا باشد. تطبیق تابلیت که حاوی اجزای بسیار بزرگ دوايي باشد میتواند سرعت جذب را بطی سازد زیرا محلول شدن چنین مستحضر مشکلاتی را در پی خواهد داشت. عوامل که حرکات معدی معایی را تنقیص میدهند و یا تخلیه معدوی را به تعویق می‌رسانند، عواملی نیز می‌توانند سرعت جذب را بطی سازند. این حادثه در حالات که دوا متعاقب غذا و یا همزمان با آنتی‌اسیدهای حاوی المونیوم تطبیق شود، بوجود می‌آید. همچنان از سبب تطبیق مشترک دوا با سایر ادویه مانند آنتی‌کولینر جیک‌ها، ادویه ضد انحصاط دماغی برای سکلیک و اویپات‌ها که حرکت معدی معایی را بطی می‌سازد، پروسه جذب نیز بطی می‌شود. امراضیکه سبب تعویق تخلیه معده می‌شوند، نیز پروسه جذب را بطی می‌سازند. برعکس، سرعت جذب میتواند با تطبیق اشکال محلول مستحضرات دوايي و یا با تطبیق سایر ادویه منبه معدی معایی، افزایش یابد. در بسیاری حالات بیشتر از یک عامل پروسه جذب را متأثر می‌نماید و دانستن تأثیر نهایی و متباز آنها بالای جذب دواها ناممکن خواهد بود.

تأثیر سرعت جذب دوا در سریریات :

زمان تأخیر و نصف عمر، هر دو تأثیرات اعظمی خویش را بالای قسمت ابتدایی منحنی غلظت پلاسمایی وارد می نماید. هرگاه زمان تأخیر و نصف عمر هر دو کوتاه باشند، غلظت اعظمی پلاسمای بلند تر بوده و متعاقباً تطبیق دوا، به بسیار زودی بوقوع میبویند. در حالیکه در صورت طویل بودن زمان تأخیر و نصف عمر، حادثه معکوس است. اهمیت قسمت ابتدایی منحنی غلظت پلاسمایی عموماً مربوط به عوامل مربوط به بلع می باشد. در حالاتیکه تأثیر فوری دوا متوقع باشد مسائل متذکره حائز اهمیت است. مثلاً در جریان استعمال یک آنالژیک فمی (اسپرین یا اسیت امینو فن) برای تداوی فوری درد، یا تطبیق دوی منوم غرض تولید خواب و یا استعمال ادویه ضد اریتمی در اریتمی های قلبی. در چنین حالات ایجاب می نماید که غلظت اعظمی پلاسمایی فوراً متعاقباً تطبیق دوا حاصل شود یعنی که زمان تأخیر و نصف عمر باید کوتاه باشد. ممکن سرعت جذب عمده ترین تعیین کننده موثریت سریری باشد، زیرا جذب بطی ممکن غلظت پلاسمایی را تنقیص داده و به تعویق مواجه نماید که شاید به سویه حد مؤثر اصغری نرسد (شکل ۳ - ۶ دیده شود). در سایر حالات سریری، ممکن سرعت جذب دوا بالنسبه از اهمیت کمتری برخوردار باشد. در چنین حالات معمولاً تداوی های دوامدار توصیه می شود که در موارد مذکور، غلظت steady state نسبت به غلظت اعظمی پلاسمایی بیشتر حائز اهمیت می باشد. مثال چنین حالات عبارت از استعمال گلیکوزید های قلبی جهت تداوی عدم کفایه احتقانی قلب، استعمال ادویه ضد انحطاط دماغی برای سکلیک جهت تداوی انحطاط دماغی داخل المنشأ و یا استعمال ادویه ضد توبرکلوز می باشد. در بعضی از چنین حالات جذب بطی ادویه نسبت به جذب سریع آن مطلوب است زیرا غلظت اعظمی متعاقباً تطبیق ممکن عوارض جانبی را سبب شود. توضیحات فوق قسمماً وجه تطبیق مستحضرات

Sustained release را شرح می دهد. مستحضرات مذکور غرض جذب بطی تهیه شده اند که از بروز غلظت بلند پلاسما متعاقباً تطبیق دوا جلوگیری می نماید. مستحضرات Sustained release کنیدین، تیوفیلین، دیا زیم و سایر ادویه فعلاً در مارکیته موجود بوده و مورد استعمال زیاد دارند. توجه شود که اکثراً فواید سریری چنین مستحضرات علی الرغم ادعای مبنی بر منطقی بودن آنها، به اثبات نرسیده است.



شکل ۶۳: نمایش شیماتیک تأثیر سرعت جذب بر تأثیرات سریری آن متعاقباً تطبیق یک دوز واحد.

A: نصف عمر جذب کوتاه بوده که سبب تولید غلظت اعظمی پلاسمایی متعاقباً تطبیق آن می شود. از نظر سریری دوا مؤثر است زیرا غلظت بلند تر از غلظت اصغری مؤثر قرار دارد (۱۰د ا مه شرح شکل در ۶۴) ب: با و صف که دوا از نظر مقدار و اکمال جذب مساوی به دوا الف می باشد، ولی چون نصف عمر جذب دوا " B " ده مرتبه بیشتر از دوا " الف " است از سبب جذب بطی آن هیچگاه غلظت به جذب اعظمی خود نمی رسد. لهذا دوا از نظر سریری بی تأثیر می باشد قابل یاد داشت است که محور غلظت پلاسمایی خطی بوده و طوری تخمین شده است که زمان تأخیر مساوی به صفر باشد.

تکمیل جذب دوا

سرعت جذب ادویه صرفاً قسمت اول منحنی غلظت دوايي سيروم را متأثر نموده و تنها در بعضی موارد سريري حائز اهميت می باشد. ولی تکمیل جذب دوا، همه قسمت های منحنی غلظت پلاسمایی را متأثر نموده و همیشه حائز اهميت سريري است. تکمیل جذب ادويه بعضاً تحت نام " جذب کسری " یاد می شود که به (f) نشان داده می شود. کسر مذکور قسمت دواي تطبيق شده را که داخل دوران عمومي جذب شده است، نشان میدهد. سرعت جذب دوا و تکمیل جذب آن از نظر تيوري از هم مجزا اند. دواهايکه بصورت بطی جذب می شوند، جذب آنها نیز ناقص می باشند ولی این دو مشخصه جذب دوا همیشه مجزا در نظر گرفته می شود.

تعیین و اندازه گیری غلظت پلاسمایی ادويه در نقاط مختلف زمانی متعاقب تطبيق یک دوز، معمولاً برای تخمین $t_{1/2}$ و t_0 کافی می باشد. تکمیل جذب دوا نمی تواند از روی تطبيق دواي واحد مشخص شود. قيمت f برای یک دواي که از طريق فمی در یک شخص معین تطبيق شده می تواند، در دو قسمت تعیین می شود. قسمت اول عبارت از تطبيق زرقی دوا به یک شخص می باشد و در قسمت دوم عین دوا به همان شخص از طريق فمی تطبيق می شود. غلظت های مختلف پلاسمایی که متعاقب هر دوز معین می شود، برای محاسبه ساحات تحت منحنی غلظت پلاسمایی استعمال می گردد (شکل ۴-۶). جذب کسری از روی نسبت ساحات تحت منحنی متعاقب دوز فمی (AUC oral) و ساحات تحت منحنی متعاقب دوز زرقی وریدی (AUC iv) قرار ذیل محاسبه می شود:

ساحه تحت منحنی (فمی) *AUC oral*

$$f = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC iv}} \quad ; 1-6$$

ساحه تحت منحنی (وریدی) *AUC iv*

برای اینکه اطراح مکمل دوا صورت بگیرد باید زمان کافی میان آزمایش اولو دوم بگذرد طریقه دیگری تعیین (f) مشابه طریقه فوق است ولی در آن اطراح کلیوی یا میتابولیت آن (UE)، در هر دو آزمایش یعنی تطبیق فمی و وریدی اندازه می شود. به این ترتیب:

(اطراح کلیوی متعاقب تطبیق فمی) *UE oral*

$$f = \text{-----} \text{ جذب قسمی} \quad ۶-۲$$

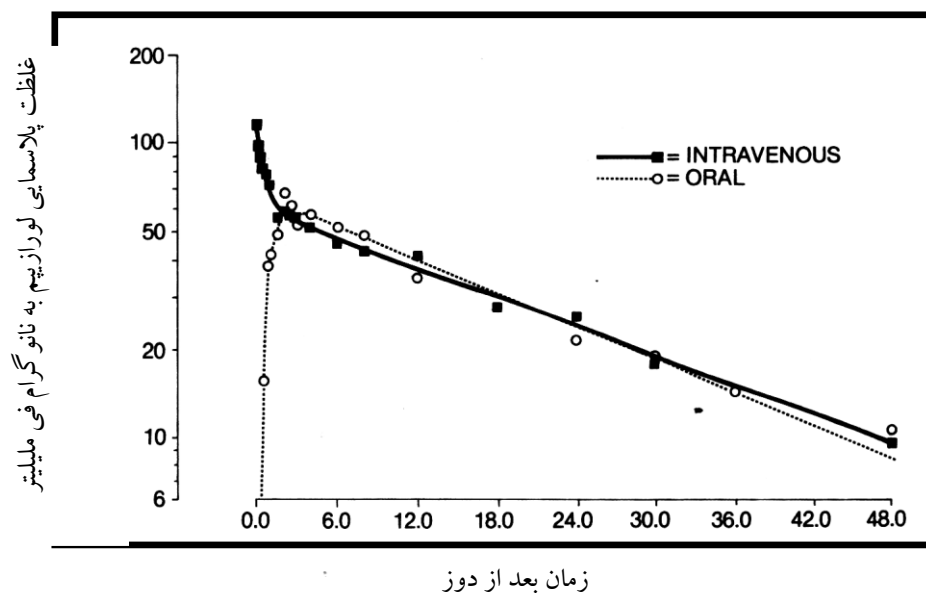
(اطراح کلیوی متعاقب زرق وریدی) *UE iv*

این طریقه بیشتر جنبه عملی دارد زیرا اطراح کلیوی عموماً متناسب به مقدار دوی موجود در دوران سیتیمک می باشد. هر دو طریقه مذکور دارای فواید و معایب بوده و در بعضی از آزمایشات از هر دو طریقه فوق استفاده می شود. اهمیت تکمیل جذب دوا بشکل روز افزون دانسته شده است ممکن تطبیق فمی یک دوا بی تأثیر باشد، نه به دلیل اینکه دوی مذکور نامناسب است بلکه به این دلیل که بصورت ناکافی از طریق معدی معایی جذب می شود. چنین حالات نمی توانند که بدون مطالعات دقیق فارماکوکینتیک تخمین شود. ادویه که دارای قیمت جذب کسری بیشتر اند می توانند در یک فرد و یا میان افراد مختلف دارای قیمت های نسبتاً ثابت (f) باشد. از طرف دیگر ادویه که بصورت ناقص جذب می شوند می توانند در یک فرد معین و یا میان افراد مختلف متفاوت و غیر قابل تخمین باشد. بالاخره باید گفت که جذب مکمل ادویه به تعقیب تطبیق فمی، عموماً مشخصه خوب و مطلوب برای یک مستحضر بشمار می رود. یک تعداد عوامل دیگر مانند سرعت جذب می تواند بالای اکمال جذب موثر باشد. ولی باز هم مستحضر دوا دارای اهمیت می باشد. بصورت یک قاعده عمومی، تکمیل جذب یک

دوا، بشکل محلول نسبت به اشکال مستحلب، کپسول و تابلیت بیشتر خواهد بود. با وجود آن تفاوتی چندانی میان مستحضرات یک دوا که جذب خوب دارند، موجود نیست. تطبیق مشترک بعضی دواها با بعضی آنتاسید و یا ریزرپین ممکن جذب ناقص را سبب شود، همچنانکه در سندروم سوءجذب، واقعۀ مذکور رخ میدهد. بصورت عمومی، جذب مکمل دوا در صورت تطبیق آن در معده خالی بیشتر امکان پذیر است.

ضرورت به ارقام Bioavailability

واضح است که bioavailability برای یک دوا که از طریق فمی تطبیق می شود، مشخصه مهم کلینیکی بشمار می رود. ایجاد می نماید که اطباء باید در مورد bioavailability ادویه و همچنان در مورد مشخصات مریض و عواملی محیطی که بر bioavailability تأثیر می نمایند، معلومات کافی داشته باشند. معلومات دقیق در مورد جذب دوا به حیث یک درخواست یا تقاضا نامه جهت عرضه ادویه جدید در مارکیتهای در آمده است اطباءیکه ادویه کاملاً جدید را توصیه می نمایند باید چنین معلومات را حاصل نموده و مطالعه نمایند.



شکل ۴-۶: نمونه از مطالعه تکمیل جذب لورازپیم متعاقب تطبیق فمی. برای فرد دوا طلب چهار ملیگرام از طریق انفیوزیون داخل وریدی و در حالت دیگر از طریق فمی تطبیق شده است. غلظت های متعدد دوا در پلازما، متعاقب تطبیق دوا تعیین شد و ساحه تحت قوس به کمک کمپیوتر مشخص گردید. نسبت ساحات تحت قوس متعاقب زرق وریدی و تطبیق فمی ۰.۹۴ است. نسبت مذکور نشان میدهد که مقدار تطبیق شده از طریق فمی به انداز ۹۴ فیصد تکمیل می شود. (ملاحظه شود که محور غلظت لوگاریتمیک می باشد).

فصل هفتم

زرق داخل عضلی ادویه

معمولاً اطباء به این پندار اند که زرق عضلی ادویه سبب جذب سریع در داخل دوران عمومی شده و به این ترتیب باعث شروع تأثیر فوری و مطمئن دوا میگردد. همچنین به مفکوره اند که زرق عضلی نسبت به زرق وریدی مصوونتر است و به همین دلیل زرقیات داخل عضلی بیشتر تر جیح داده می شود. طرز تفکر فوق همراه با در نظر داشت اینکه زرقیات عضلی را یک نرس نیز می تواند انجام دهد سبب شده است که زرق عضلی در امور روز مره سریری بیشتر معمول شود. علاوهً تحقیقات متعددی نشان میدهد که زرق داخل عضلی معاذیری مهمی را نیز احتوا می نماید. به این ترتیب عوامل و پنداشت های تصدیق کننده و معمول کننده زرق عضلی همیشه صدق نمی نمایند.

عوامل موثر بالای سرعت جذب

جذب ادویه از طریق زرق عضلی مانند تطبیق فمی تابع یکتعداد عوامل فزیکی کیمیاوی و پدیده های فزیولوژیک می باشد. جذب دوا در اکثریت حالات از ساحه زرق بشکل پروسه first order بوده و توسط قیمت نصف عمر جذب ($t_{1/2}$) مشخص می شود. قیمت های پائین $t_{1/2}$ نشاندهنده جذب سریع است در حالیکه قیمت های بلند $t_{1/2}$ جذب بطی را نشان میدهد. عواملی که بالای سرعت جذب تأثیر دارند، عموماً به دسته های فزیکی، کیمیاوی و فزیولوژیک تصنیف می شوند.

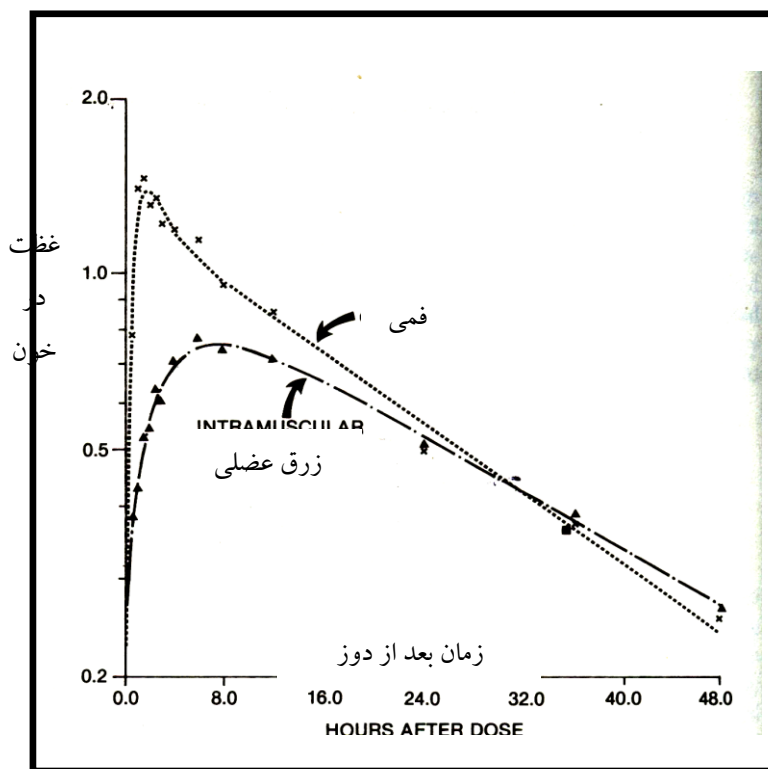
عوامل فزیکی - کیمیاوی: دوا و فورمولیشن آن

هرگاه محلول یک ماده کیمیاوی داخل فضای بین الخلالی نسج عضلی تطبیق شود، از دو طریق داخل شبکه وعایی گردیده و بالاخره در دوران عمومی ظاهر می شود. ادویه لیوفیلیک یعنی دوا های که بیشتر منحل در شحم اند، به آسانی و به زودی حجرات

اندوتیل اوعیه شعریه را می پیمایند، یعنی انحلالیت در شحم از جمله عواملی جذب سریع دوا بشمار می رود. دوا های منحل در آب که در شحم انحلالیت ندارند همراه با مایعات بین الخلالی از طریق منفذ های اوعیه شعریه انتشار می نمایند. به این ترتیب منفذ های مذکور صرفاً یک قسمت کوچک ساحه سطحی اوعیه شعریه را نمایندگی نموده می تواند. سرعت بلند حرکت حرارتی مولیکول ها در محل سبب انتشار سریع ادویه غیر منحل در شحم به اوعیه شعریه می شود. به این ترتیب انحلالیت بیشتر یک دوا در شحم جهت جذب سریع دوا متعاقب زرق عضلی، ضروری و اساسی پنداشته نمی شود. به عباره دیگر تا اندازه قابلیت انحلالیت در آب ضروری می باشد. دوا در pH فزیولوژیک باید به قدر کافی منحل در آب باشد تا جذب شود. دوا های که در pH فزیولوژیک کمتر منحل در آب می باشند ممکن در ساحه زرقی ترسب نموده و برای انتشار به اوعیه شعریه قادر نباشد. ترسب در ناحیه زرقی، دلیل جذب بطی بسیاری دوا ها را شرح می نماید (شکل ۲ - ۷ دیده شود). مهمترین آنها عبارت از کلوردیازپوکسید، دیجوکسین، فنتوئین، کینیدین و بسیاری آنتی بیوتیک های سفالوسپورین و پنسیلین می باشد. خصوصیات این دوا ها تا حال مطالعه نشده است در حالیکه برای تخمین سرعت جذب سایر دوا ها نیاز زمندی واضح موجود است. بدون دانستن چنین معلومات اطباء قادر نخواهند بود تا سرعت جذب ادویه متعاقب زرق عضلی را تخمین نمایند.

سلسله فزیکی - کیمیاوی که متعاقب زرق عضلی کلوردیازپوکسید بوجود می آید: کلوردیازپوکسید یک قلوی ضعیف است که در یک محلول اسید قوی بشکل آیونایزد یعنی منحل در آب در می آید (CL CDX⁺). ولی در محلول خنثی یا محلول قلوی، بیشتر بشکل غیر آیونایزد یعنی منحل در شحم و غیر منحل در آب (CDX^o) متباز می باشد. مستحضر زرقی کلوردیازپوکسید در داخل سرنج اسیدی بوده pH آن مساوی به ۳ می باشد، یعنی شکل CDX⁻ نسبت به CDX^o متباز است.

متعاقب زرق عضلی، در pH فزیولوژیک، محلول مذکور بزودی توسط مایعات بین الخلالی بفر می شود. در چنین pH قلوی نسبی توازن مولیکول بشکل جالب بر هم میخورد و شکل قلوی آزاد یعنی غیر منحل در آب CDX^o افزایش می یابد. بلورات قلوی آزاد در ساحه زرقی ترسب نموده و سبب می شود تا دوا بشکل بطی داخل دوران عمومی جذب شود جذب بطی با انحلال دو باره بلورات معین می شود.



شکل ۲-۷: منحنی نیمه لوگاریتمیک غلظت های کلور دیازپروکسید در خون، متعاقب تطبیق فمی و زرق داخل عضلی پنجاه ملیگرام کلور دیازپروکسید بالای چهارده شخص صحتمند. هر یک از نقاط زمان اوسط برای افراد مختلف در یک وقت معین می باشد. علاوه تا توابع فارمکوکینیتیک نیز در شیمای مذکور نشان داده شده است. قابل یاد داشت است که سرعت جذب متعاقب زرق عضلی نسبت به تطبیق فمی مقدار مساوی آن، بطی تر می باشد.

عوامل فزیولوژی یک

وقتی یک دوا در اوعیه شعریه موضعی داخل می شود، سرعت ظهور آن در دوران عمومی مربوط به جریان خون همان گروپ عضلی می باشد. جریان خون در ساحه زرقی تعیین کننده عمده سرعت جذب ادویه بوده که از طریق زرق عضلی تطبیق شده است. جریان خون فی واحد وزن عضله در عضلات دالیه بلند بوده در حالیکه در عضلات vastus lateral متوسط و در عضلات gluteal بطی است. مطالعات فارماکوکینتیک نشان داده است که سرعت جذب ادویه از طریق عضلی در عضلات مذکور نیز بالترتیب سریع، متوسط و بطی می باشد. واضح است که جریان خون در انساج شحمی نسبت به نسج عضلی ضعیفتر می باشد. به این ترتیب زرق در داخل عضله gluteal با و صف آنکه بنام زرق داخل عضلی یاد می شود، درحقیقت زرق داخل شحمی می باشد و به این صورت، سرعت جذب آن بطی است. حادثه مذکور خصوصاً زمانی اتفاق می افتد که از سوزن های کوتاه نزد مریضان فر به خصوصاً خانمها استفاده شود.

چون جریان خون عضلی در اثر تمرینات فزیکی ازدیاد می یابد لهذا عموماً سرعت جذب در جریان تمرینات نسبت به استراحت بیشتر است. برعکس حالات مریضی سبب تنقیص جریان خون در عضلات اسکلتی می شود مانند شاک، تفریط فشار خون، عدم کفایه احتقانی قلب و غیره حالات می تواند سرعت جذب را بطی بسازد.

تکمیل جذب ادویه

در اثر تطبیق محلولات غیر آبی و یا تطبیق محلول آبی در pH غیر فزیولوژیک، ترسب مکمل بعضی دواها در ساحه زرقی حاصل شده می تواند. حادثه مذکور ممکن بسیاری حالات Bioavailability متعاقب زرق عضلی را شرح نماید. اجزای ترسبی

می تواند بتدریج دوباره حل شده و از طریق انتشار دوباره جذب شود و یا هم توسط فاگو سیتوز بر طرف شوند. با اینهم حوادث مذکور چنان به آهستگی صورت میگیرد که جذب دوا را واضحاً ناقص می سازد. بسیاری دواها ئیکه متعاقب تطبیق داخل عضلی جذب بطنی دارند، جذب آنها نیز ناقص می باشد. ولی بازهم اطباء نمی توانند تکمیل جذب دوا را متعاقب زرق عضلی، بدون موجودیت معلومات فارمکوکینتیک تخمین نمایند.

عوارض جانبی زرق داخل عضلی

اختلالات زرق داخل عضله کمتر بملاحظه میرسد. از طرق دیگر تأثیرات کوچکی ناگوار خصوصاً اختلالات ناحیوی شاید بیشتر معمول باشد.

۱ اختلالات موضعی

تأثیرات ناگوار موضعی زرق عضلی می تواند ناشی از حوادث مکانیکی زرق یا خواص دوا و یا هم از سبب محلل آن باشد. درد و ناراحتی نسبی موضعی ممکن غیر قابل جلوگیری باشد. درد از سبب ترضیض میخانیکی سو زن به جلد و نسج منضم حاصل می شود. همچنان درد میتواند از سبب توسع فضای بین الخلالی میان عضلات ناشی از حجم مواد زرق شده حاصل شود. حساسیت فردی در مقابل تأثیرات دردناک زرق عضلی، بشکل وسیع و به اندازه غیر قابل تخمین متفاوت می باشد بعضی افراد زرقیات را بدون احساس درد تحمل مینمایند درحالیکه یکتعداد آنها از درد شاکی می باشند. بعضی دیگر درد را غیر قابل تحمل شرح نموده و اضطرابات قبل از وخذه سبب می شود تا زرقیات درد آورتر و ترضیضی شود. غرض تنقیص درد را میتوان بعضی تدابیر را بکار برد که عبارت از پاک نمودن جلد با پاشیدن محلل مفر مانند ایتایل

کلوراید، استفاده از سوزن های باریک و کوتاه و زرق کمترین حجم ممکنه می باشد. محلولات غلیظ و یا محلولات که pH آن خلاف فزیولوژیک باشد، می تواند بسیار دردناک و مخرش با شنند. حتی الامکان کوشش شود تا محلولات بشکل ایزوتونیک و محلول آبی خنثی تهیه شود. ولی متأسفانه خصوصیات انحلالیت بسیاری دواها عمل مذکور را مشکل می سازد. بدون تعجب زرقیات داخل عضلی سبب حوادث بیوشیمیک ناشی از صدمه عضلی نیز می شود که با ازدیاد سویه کریاتین فسفوکیناز توأم می باشد. ماده مذکور از عضلات اسکلتی تولید شده و آزاد شدن آن تقریباً متناسب با وسعت و شدت آسیب عضلی است. نتیجتاً از سبب تطبیق حجم زیاد مواد درد اخل عضله، یا زرق محلل دارای pH و یا غلظت خلاف فزیولوژیک سویه کریاتین فسفوکیناز افزایش می یابد. حوادث فوق در تشخیص سایر امراضیکه تشخیص آنها با افزایش سویه فسفوکیناز در ارتباط است، باعث مغالطه می شود. از جمله امراض مذکور عمده ترین آنها احتشای میوکارد است. با اینهم امروز تکنیک های خصوصی درمورد تشخیص تفریقی کریاتین فسفوکیناز عضلی اسکلتی و عضلی قلبی در دسترس است اما چنین تکنیک ها در همه کلینیک ها موجود نیست. هرگاه نزد مر یضیکه قبلاً زرق عضلی تطبیق شده باشد، ارزش کلینیکی کریاتین فسفوکیناز در تشخیص احتشای میوکارد تحت سؤال قرار می گیرد. درد و ازدیاد سویه کریاتین فسفوکیناز، معمولاً آزار دهنده بوده ولی گذری می باشد. آفت غیر قابل ارجاع عصب سیاتیک متعاقب زرق در عضله gluteal یکی از عوارض معمول بوده که می تواند با زرق در ناحیه ربع علوی وحشی عضله مذکور قابل جلوگیری باشد. تصبغات جلدی، انزفه داخل عضلی آبه های سپتیک ناشی از زرقیات داخل عضلی گزارش شده است ولی این عوارض بسیار نادر می باشند.

اختلالات عمومی

تأثیرات ناگوار عمومی یا سیستمیک بیشتر ناشی از خواص دوا بوده و کمتر به عملیه زرق ارتباط می‌گیرد. مهمترین عکس‌العمل‌های عمومی شاک انا فیلاکتیک و کولاپس قلبی و عایی می‌باشند. هرگاه عکس‌العمل‌های مذکور فوراً متعاقب زرق عضلی حاصل شود، میتوانند با اخذ بعضی اتمامات عرضی جلوگیری شوند. زمانیکه عملیه زرق انجام یافته باشد، امکان قطع دوا موجود نمی‌باشد در حالیکه در زرقیات وریدی در هر زمانیکه اعراض سیستمیک بوقوع بپیوندند، امکان قطع تطبیق دوا میسر است تا از دخول مزید دوا در عضویت جلوگیری نماید.

زرقیات توأم با جذب بطی

مستحضرات زرقی مانند مستحضرات slow release می‌توانند طوری تهیه شوند که سبب جذب بطی دوا شوند. این عمل با تهیه دوا به شکل مستحلب، نسبت بشکل محلول بیشتر امکان پذیر می‌باشد. همچنان از اثر استعمال محلولات عضوی چسپناک مانند گلیسرین و روغن sesam و یا از اثر امتزاج مولیکول دوا با زنجیرهای طویل اسیدهای شحمی که سبب تولید مشتق ایستر می‌شود، ازاد شدن مولیکول دوا به آهستگی صورت می‌گیرد. دواهاییکه معمولاً بشکل زرقیات داخل عضلی بطی التأثير تهیه شده اند عبارت از بنزاتین پینیسیلین، اندروجن‌ها و مشتقات دیکانوات و اینانتات فلو‌فینازین می‌باشد. در بعضی حالات خاص عملیه مذکور منطقی و ضروری است، یعنی از تطبیقات متکرر و پی‌در پی روزانه میکاهد. همچنان احتمالات عدم اطاعت مریضان را از تطبیقات فمی کاهش داده و از جانب دیگر جذب دوا متعاقب مستحضرات دیپو در افراد مختلف و یا در شخص واحد در اوقات مختلف ممکن بیقا عده، غیر قابل تخمین و نامنظم باشد.

تبصره

علی الرغم اقتصادی بودن و معمول بودن زرقیات عضلی واضح است که طریقه مذکور میتواند با مشکلاتی بزرگی همراه باشد. به هیچکدام از طریقه ها، سرعت و تکمیل جذب دوا متحد الشکل و قابل تخمین نمی باشد.

علاوتاً نزد افرادی که زرقیات عضلی و خصوصاً زرقیات متعدد عضلی انجام یافته است، زرقیات مذکور به پیمانہ اذیت دهنده الی عذاب دهنده تعبیر شده است. باید اطباء قبل از انتخاب طریقه زرق عضلی، فواید و معاذیر طریقه مذکور را بصورت دقیق مقایسه نمایند. (همچنان قابل یاد آوری است که هرگاه محلولات زرقی که صرفاً از طریق عضلی تطبیق می شوند، داخل اوعیه عضله زرق گردد خطرناک بوده و ممکن سبب بروز مشکلات زیادی شود. به همین منظور در زرقیات عضلی باید محتاط بود و قبل از زرق دوا یکبار پیستون سرنج به طرف خارج کش شود تا از عدم موجودیت سوزن در اوعیه اطمینان حاصل نمود.)

فصل هشتم

تطبیقات متکرر

و سعت تراکم ادویه

جهت دانستن خواص تطبیقات دوامدار دوا میتوان خواص تطبیق یک مرتبه ای آنرا از طرق فمی، وریدی و یا عضلی توسعه داد. این نکته دارای ارزش قابل ملاحظه می باشد، زیرا در سرریات تعدادی دواها بشکل تطبیقات متکرر توصیه می شوند.

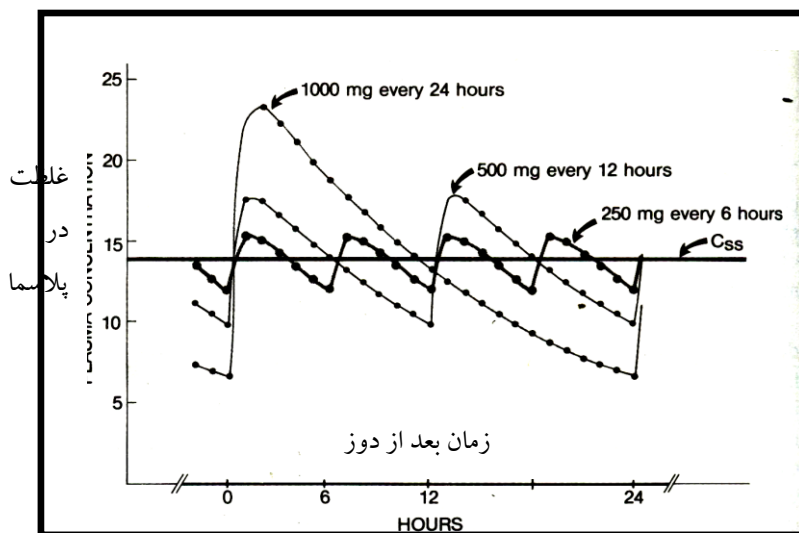
تطبیقات متکرر دوايي معمولاً اندازۀ سبب تراکم دوا می شود مگر اینکه فواصل تطبیق دوايي آنقدر از هم فاصله داشته باشند که مقدار تطبیق شده قبلی، مکماً اطراح شده باشد. نمونه یا مدل ساده تراکم دوايي عبارت از زرق دوامدار وریدی می باشد، ولی این طریقه تطبیق صرفاً در حالات غیر عادی سریری مانند تطبیق لیدوکاین، تیوفیلین، نایترپروساید و یا هیپارین بوقوع میبندد. تطبیق دواها بفواصل معین زمانی بیشتر معمول است، ترسب دوايي متعاقب تطبیق مقدار ثابت دوا در فی واحد زمان الی رسیدن بمرحله steady state ادامه می یابد که بعد از آن دیگر تراکم دوايي صورت نمی گیرد. در مرحله steady state، سرعت دخول ادویه در عضویت دقیقاً مساوی به سرعت است که دوا عضویت را ترک می نماید. تا زمانیکه اطراح دوا بشکل first order باشد (فصل سوم دیده شود)، تطبیقات متکرر دوا سبب بروز steady state خواهد شد.

سوالات ذیل جهت دانستن خصوصیات دوايي در جریان تطبیقات متکرر دواها مرتبط می باشد:

دواها تا کدام اندازه در عضویت تراکم می نمایند؟ چه مقدار مواد درخون و در عضویت تراکم می نماید؟ جهت حصول مرحله steady state چه مقدار وقت لازم است؟ بعد از رسیدن به مرحله steady state چه مقدار نوسانات غلظت پلاسمایی

دوایی میان فواصل تطبیق دوا موجود است؟ جهت تغییر مقدار و یا ختم تداوی چه اهماتی لازم است؟ درین فصل به سؤالات مربوط وسعت تر اکم دوایی پاسخ ارائه خواهد شد. سایر سؤالات در فصل نهم بحث خواهد شد.

غلظت و سطحی ثابت پلازمایی (The mean steady state :plasma concentration) هیچیک از غلظت های واحد پلازمایی، بدون تطبیق دوامدار زرق وریدی، تعیین کننده حالت ثابت پلازمایی یا steady state نمی باشد زیرا غلظت دوا در خون، صرفاً بعد از یک دوز معین ازدیاد می یابد و به غلظت اعظمی می رسد که بعداً الی تطبیق دوز دومی کاهش می یابد. (شکل ۸.۱).



شکل ۸-۱: غلظت پلازمایی دوا در جریان تطبیقات متکرر با استفاده از جدول مقادیری مختلف. چنین پنداشته می شود که هاف لایف در حدود ۱۲ ساعت است و تداوی الی رسیدن بمرحله ثابت steady-state دامه می یابد. تنقیص و یا افزایش مقدار تعقیبیه (D) و یا فواصل تطبیق دوا (T) سبب تغییر در نوسانات میان دو دوز می شود ولی بالای قیمت و سطحی steady-state یعنی css تأثیر ندارد، زیرا css به تناسب D و T در ارتباط است.

وسعت نوسانات میان فواصل تطبیق دوا ممکن تعیین کننده مهم جواب سریری باشد و به اندازه زیاد با جدول مقداری روزانه در ارتباط است با اینهم ضروری است یک قیمت وسطی در نظر گرفته شود که بنام غلظت وسطی steady – state یا css نامیده می شود. این قیمت با ساحات تحت منحنی غلظت پلاسمایی steady – state و فواصل میان دفعات تطبیق T قرار ذیل در ارتباط است :

$$AUC_{ss} \text{ (ساحه تحت قوس)} = \frac{C_{ss} \text{ (غلظت وسطی)}}{T \text{ (زمان)}} \quad 1-1$$

قیمت مذکور جهت دانستن خواص تداوی توأم با تطبیقات متکرر ضروری است با اینهم قیمت مذکور در مورد نوسانات میان دوزها، معلومات نمیدهد.

عوامل مؤثر بالای غلظت و وسطی steady – state یا C_{ss}

غلظت وسطی یا C_{ss} با توازن میان دخول و خروج دوا در ارتباط بوده و قرار ذیل محاسبه می شود:

$$C_{ss} = \frac{D/T}{\text{کلیرانس عمومی دوا}} = \frac{\text{سرعت دخول دوا در عضویت}}{\text{Clearance}} \quad 1-2$$

در فورمول فوق (D) دوز تعقیبیه است که در فواصل ثابت مقداری (T) تطبیق می شود. باید تأکید شود که (D) مطلقاً مقدار تطبیق شده نمی باشد ولی عبارت از مقدار جذب شده است یعنی مقداری که داخل دوران عمومی خون جذب گردیده است. این حادثه، باز هم مسأله مهم وسعت جذب و Bioavailability دوا را که در فصل های

ششم و هفتم مطالعه شد، سبب خواهد شد. با اینهمه غرض سهولت چنین پنداشته می شود که مقدار تطبیق شده مساوی به مقدار جذب شده است.

تعیین کننده های CSS می توانند به کتگوری های مانند شاخص های که توسط طیب کنترل می شود (صورت کسر) و شاخص های تعیین کننده ظرفیت طراحی مریض (مخرج کسر) تقسیم شوند. به این ترتیب طیب میتواند CSS را با تغییر رژیم مقداری تغییر دهد. افزایش مقدار دوا (D) و یا کاهش فواصل میان دفعات تطبیق دوا (T) سبب افزایش CSS می شود. برعکس تنقیص (D) و یا طولی نمودن (T) باعث تنقیص CSS می شود. چون کلیرانس در مخرج کسر بظهور میرسد، تغییر در کلیرانس معکوساً در CSS انعکاس یافته است.

جدول ۸۱: تأثیر تغییر مقدار، فواصل تطبیق دوا و کلیرانس بالای غلظت وسطی ثابت پلاسمائی (CSS)

تأثیر بالای (CSS)	تغییرات
افزایش	افزایش مقدار
کاهش	کاهش مقدار
کاهش	افزایش فواصل تطبیق
افزایش	کاهش فواصل تطبیق
کاهش	افزایش یا کاهش همزمان فاصله تطبیق و مقدار
کاهش	افزایش کلیرانس
افزایش	کاهش کلیرانس

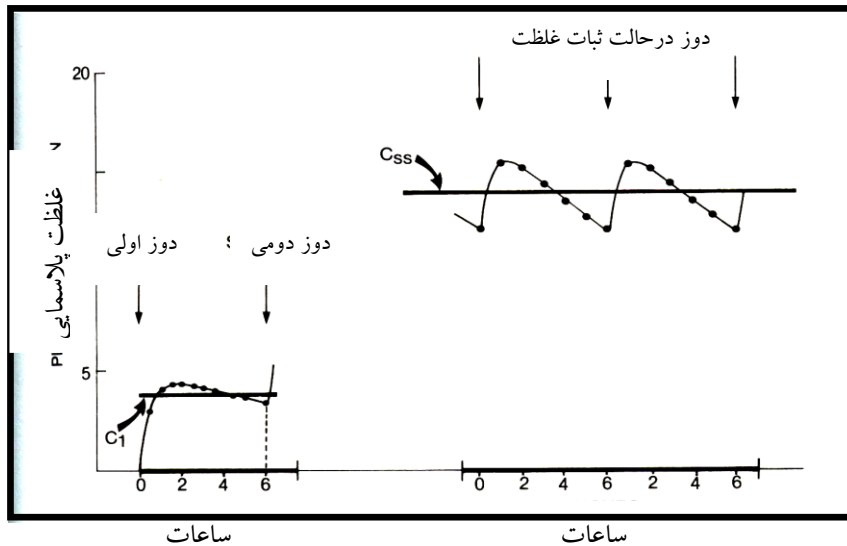
قابل یادداشت است که تغییر در هر یک از متحولات، تغییر متناسب CSS را در قبال دارد. بطورمثال، تضاعف مقدار تعقیبیه دقیقاً CSS را دو چند می سازد و معکوساً تنقیص مقدار به اندازه پنجاه فیصد سبب کاهش CSS به اندازه پنجاه فیصد می شود.

تغییر در دو عامل ممکن هر دو عامل مذکور را تغییر بدهد. تضاعف مقدار و متناوباً تضاعف فاصله میان دفعات تطبیق هیچ تأثیری بالای CSS ندارد. بطور مثال قیمت CSS برای یک رژیم مقداری ۲۵۰ ملیگرام چهار مرتبه در روز باید مساوی به رژیم مقداری ۵۰۰ ملیگرام دو مرتبه در روز باشد (شکل ۱-۸ دیده شود).

نسبت تراکم دوايي

معادله ۲. ۸ برای تخمین قیمت دقیق غلظت وسطی Steady state ضروری است بشرط که در معادله مذکور، قیمت عوامل مربوطه معلوم باشد. ولی همیشه قیمت فواصل تطبیق دوا همیشه معلوم نمی باشد. با وصف آنکه مقدار دوا و فواصل تطبیق دوا همیشه معلوم می باشد. ممکن قیمت کلیرانس بدسترس قرار نداشته باشد. این محدودیت، با استعمال نسبت تراکم قابل جلوگیری می باشد، استعمال نسبت تراکم یا RC بعضی فرضیه ها را نیاز دارد که عبارت از دوز تعقیبه ثابت (D) است که در فواصل معین (T) تطبیق می شود. به اساس همین فرضیه ها نسبت تراکم عبارت از نسبت غلظت وسطی (CSS) یا غلظت پلاسمایی متعاقب ساعت (T) بعد از دوز اولی می باشد (شکل ۲. ۸). همچنان موضوع مذکور مقدار دواي موجود در پلاسمای در زمان steady state با تناسب غلظت موجوده در ساعات (T) روشن می سازد.

زمان بعد از دوز



شکل ۲-۸: نمایش تعیین نسبت تراکم (Rc) دوایکه دارای نصف عمر ۱۲ ساعت بوده و الی حصو steady - state ل هر شش ساعت بعد تطبیق می شود. غلظت و سطحی ثابت (C_{SS}) از روی معادله ۸-۱ محاسبه می شود که هرگاه قیمت مذکور بر غلظت وسطی شش ساعت بعد تقسیم شود (Rc) که عبارت از ۳,۴۱ است حاصل می شود. این موضوع می تواند همچنان با استفاده از جدول ۱. ۸ یا توسط معادله ۸.۳ محاسبه شود. چون نصف عمر ۱۲ ساعت است و (T) شش ساعت می باشد، نسبت $T / t_{1/2} \beta = 0.5$ است که به این ترتیب (Rc) مساوی به ۳.۴۱ می شود.

نسبت تراکم می تواند با دانستن فواصل میان دوزها (T) و تخمین نصف عمر طراحی قرار ذیل محاسبه شود:

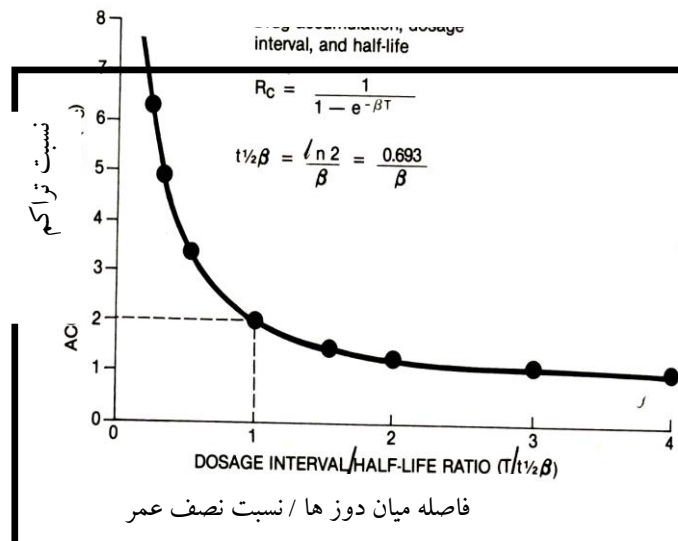
$$\beta = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0.693}{12} \quad 2-3$$

نسبت تراکم عبارت است از:

$$Rc = \frac{1}{1 - e^{-\beta T}} \quad 3-8$$

به این ترتیب نسبت تراکم با نصف عمر و فواصل میان مقدار در رابطه می باشد هرگاه دوا با فواصل معین مساوی با نصف عمر طراحی آن تطبیق شود، نسبت تراکم دقیقاً مساوی به دومی باشد و نشاندهنده آنست که غلظت وسطی پلاسمایی دو چند غلظت پلاسمایی است که متعاقب تطبیق اولین دوز حاصل میشود. هرگاه دوا به فواصل کمتر از نصف عمر تطبیق شود، تراکم کمتر حاصل خواهد شد.

تراکم دوایی، فواصل میان دوزها و نصف عمر



شکل ۸۳: نمایش گرافیک ارتباط میان تناسب تراکم و تناسب T و $t_{1/2}$. طوری که بمشاهده می رسد، فواصل میان تطبیق دوز دوا دقیقاً مساوی به نصف عمر طراحی آن می باشد یعنی $T = t_{1/2}$ است که بعداً $R_c = 2$ و $T / t_{1/2} = 1$ (تناسب تراکم) می شود

محاسبه نسبت تراکم در سریریات با استفاده از معادله $3 - 8$ دارای ارزش زیاد است. تخمین نصف عمر ضروری بوده ولی دانستن کلیرانس عمده نمی باشد، با اینهم نسبت تراکم دارای محدودیت ها می باشد، زیرا نسبت تراکم نشاندهنده تخمین اندازه تراکم

به تناسب دوز اول است. معادله ۸.۲ برای تخمین اندازه مطلقه نسبت تراکم ضروری است.

جدول ۲-۸: اندازه تراکم دوايي با تناسب نصف عمر اطراحي ($t_1 / 2\beta$) و فواصل مقداري (T) آن.

نسبت تراکم Rc	نسبت فواصل تطبیق بر نصف عمر ($T / t_1 / 2\beta$)
۶.۲۹	۰.۲۵
۴.۸۹	۰.۳۳
۳.۴۱	۰.۵
۲	۱
۱.۵۵	۱.۵
۱.۳۳	۲
۱.۱۴	۳
۱.۰۷	۴

نوسانات میان دوزها

غلظت وسطی ثابت پلاسمایی با نسبت مقدار و فواصل میان دفعات تطبیق در ارتباط است. بهراندازه ای که هر یک از اجزای فوق به اندازه مساوی تغییر کند، غلظت وسطی ثابت پلاسمایی (CSS) تغییر نمی کند با اینهم چنین تغییرات میتواند تأثیر عمده بالای نوسانات میان دوزها داشته باشد که در غلظت و وسطی ثابت پلاسمایی (CSS) انعکاس نمی یابد. ممکن چنین فکر شود که افزایش فاصله میان دوزها سبب افزایش نوسانات میان دوزها شود. هر وقتیکه (T) افزایش مزید بیابد، رژیم مقداری آسانتر خواهد شد زیرا سبب می شود که دوز دوا به دفعات کمتر تطبیق شود. ولی با وصف اقتصادی شدن و افزایش متابعت مریضان از توصیه دکتوران، از سبب نوسانات میان دوزها باعث بی تأثیر شدن دوا خواهد شد (شکل ۱-۸). ممکن در بعضی و قایع این حالت

بسیار شدید باشد، یعنی در جریان افزایش غلظت دوا، احتمال تسمم بیشتر خواهد شد، همچنان غلظت متناقص که بمرور زمان حاصل می شود، ممکن غلظت پایین تر از غلظت تداوی را سبب شود. افزایش دفعات تطبیق دوا سبب نوسانات ناچیز میان دفعات تطبیق می شود. با وجودیکه افزایش دفعات تطبیق از نظر تداوی حائز اهمیت است ولی ممکن باعث شود تا تداوی غیر اقتصادی شده و رضایت مریضان نیز متأثر شود. در سریریات انتخاب نهایی یک رژیم مقداری معمولاً توازن میان دو هدف یعنی اقتصادی شدن تداوی و کاهش نوسانات میان دوزها را انعکاس می دهد.



شکل ۴. ۸: گراف فرضی غلظت پلاسمایی که چهار مرتبه در روز (۹ صبح، ۱ ظهر، ۵ بعد از ظهر و نه شب) تطبیق می شود. چنین فکر می شود که نصف عمراطراحی دوا ۱۲ ساعت است و همچنان نشاندهنده آنست که تداوی بعد از یک مدت طولانی به steady state می رسد.

نوسانات میان دوزها برای اکثریت دواها، در صورت که فواصل تطبیق دوا مساوی به نصف عمر باشد قابل قبول است. درینصورت تناسب تراکم مساوی به ۲ شده و غلظت پلاسمایی در تئوری کمتر از ۵۰ فیصد بالا و پایین از غلظت وسطی پلاسمایی نوسان می نماید. مقتضیات مذکور هنوز هم برای بسیاری دواها مشکلات را بار می آورد. بطورمثال پروکائین امید دارای نصف عمر سه ساعت است به این ترتیب تطبیق دوا

مذکور در فاصله که کمتر از سه ساعت نباشد، غرض حصول نوسانات قابل قبول میان دوزها ضروری می باشد.

ملاحظات مذکور صرفاً در موارد تطبیق دوا در فواصل مساوی جنبه عملی دارد. سهولت ریاضی زمانی از میان می رود که فواصل تطبیق دوزها باهم مساوی نباشد (طوری که در سریریات معمول است).

دو هائیکه عوض هرشش یا هشت ساعت بعد، روزانه سه یا چهار مرتبه بصورت منظم تطبیق می شوند، سبب تولید سویه نا منظم پلاسمایی دوا می شود (شکل ۸۴). نتایج معمولی این غلظت پلاسمایی در جریان روز افزایش یافته و در هنگام شب، زمانیکه دوا تطبیق نمی شود، کاهش می یابد. شرح ممکنه چنین جدول مقداری باید دقیقاً در نظر گرفته شود. بصورت عمومی نباید چنین فکر شود که رژیم مقداری (چهار مرتبه در روز) معادل رژیم (هرشش ساعت بعد) می باشد حتی اگر قیمت CSS از هر دو طریق مساوی هم باشد.

فصل نهم

تطبیقات متکرر

وسعت و اندازه تراکم دوا در جریان تطبیقات متکرر با مقدار تعقیبیه (D)، فواصل میان دوزها (T) و کلیرانس عمومی دواپی درارتباط می باشد (معادله ۲۸). در سریریات مقدار تعقیبیه (D) و فواصل (T) مقادیرشناخته شده اند ولی کلیرانس معمولاً بصورت دقیق معلوم نمی باشد. به این ترتیب تخمین دقیق غلظت وسطی پلاسمایی (CSS) درجریان تطبیقات متکرردواپی عموماً ناممکن می باشد واطباء بایست اندازه تراکم دواپی راتخمین نمایند.

مشخصه با ارزش دومی تطبیقات متکرردواپی عبارت ازسرعت تراکم دواپی است. سرعت تراکم دواپی عبارت اززمانیست که از آغاز تداوی الی رسیدن به غلظت ثابت پلاسمایی دوام می نماید وبعد از آن مرحله، دیگر تراکم دواپی بوقوع نمیپیوندد. سرعت تراکم دواپی بیشتر بشکل مستقیم وهماهنگ بوده معمولاً نسبت به تخمین وسعت تراکم دواپی، دقیقترمی باشد زیرا سرعت تراکم دواپی مربوط نصف عمر بوده و از مقدار و فاصله میان دوزها مستقل می باشد.

سرعت تراکم دواپی

سرعت تراکم دوایی در جریان تداوی با تطبیقات متکرر و اطراح دوا (بعد از دوز واحد و یا بعد از ختم تداوی دوامدار)، توسط نصف عمر $t_{1/2}$ مشخص می شود. به عباره دیگر حادثه تراکم دوایی معکوس اطراح ادویه می باشد که هر دوپروسه با قیمت های نصف عمر معین می شود و دارای قیمت مساوی می باشند. هرگاه چگونگی مفکوره نصف عمر دانسته شود، تراکم دوایی نیز دانسته خواهد شد. هرگاه دوا در نظر گرفته شود که نصف عمر آن $t_{1/2}$ ، دوز تعقیبه آن D و فاصله میان دوزها T باشد بعد از گذشت زمان مساوی به نصف عمر متعاقب آغاز تداوی، تراکم دوایی به اندازه پنجاه فیصد بطرف steady state یا غلظت ثابت پلاسمایی پیش میرود. یعنی که تراکم دوایی بعد از نصف عمر اول به اندازه پنجاه فیصد، بعد از نصف عمر دوم هفتاد و پنج درصد و به همین ترتیب تکمیل می شود. بعد از گذشت فاصله زمانی حداقل مساوی به چهار نصف عمر از آغاز تداوی با چندین دوز در حدود ۹۰٪ غلظت steady state یا غلظت ثابت پلاسمایی حاصل می گردد (شکل ۱. ۹). این یک حقیقت است که بدون در نظر داشت قیمت های (D) و (T) ، هر دو مقدار مذکور وسعت تراکم دوایی را متأثر می نماید (معادله ۲۸ دیده شود). ولی این قیمت ها نمیتواند بالای سرعت تراکم تأثیر وارد نماید. معمولاً بدون در نظر داشت غلظت ثابت پلاسمایی (CSS)، عین سرعت حاصل می شود. مفکوره فوق در قسمت D و T قابل تطبیق است، رسیدن به یک غلظت وسطی ثابت پلاسمایی جدید نیز، بعد از گذشت چهار نصف عمر به اندازه نود درصد تکمیل می شود (شکل ۱- ۹).

تراکم دوایی

ارزش نصف عمر

قیمت نصف عمر تعیین کننده عمده سرعت تراکم دوایی و اندازه نسبی تراکم دوایی می باشد. دواهاییکه به سرعت اطراح می شوند و دارای نصف عمر کوتاه اند، در جریان تطبیقات متکرر بزودی به مرحله steady state میرسند. به این ترتیب تراکم دوایی آن نسبتاً کمتری باشد (جدول ۱-۹). برعکس دواهاییکه به آهستگی اطراح می شوند و دارای نصف عمر طولانی اند در جریان تداوی دوامدار به آهستگی تراکم نموده و وسعت تراکم نیز وسیع است (شکل ۲-۹ دیده شود). به این ترتیب تراکم بطی در دواهاییکه اطراح بطی دارند، بیشتر دیده می شود. سمیت بروماید یک مثال کلاسیک است. اعراض برومیزم به آهستگی تظاهر نموده و مترافق با استعمال دوامدار مرکبات حاوی بروماید می باشد زیرا نصف عمر بروماید در وجود انسانها بسیار طولی یعنی در حدود دوازده ساعت بوده لهذا تراکم دوایی نیز بطی می باشد. تراکم دوایی بعد از ۴۸ روز به اندازه نود فیصد تکمیل خواهد شد و علاوه بر تراکم مذکور بسیار وسیع خواهد بود. هرگاه طوری در نظر گرفته شود که دوا صرفاً روز یکمرتبه تطبیق شود، سرعت تراکم توسط معادله ۸.۳ تعیین می شود که عبارت از ۱۷.۸ خواهد بود.

حالات مرض که کلیرانس دوایی را متأثر می نماید دارای یک تأثیر عمیق بالای تراکم دوایی می باشد. این تراکم به آسانی قابل تخمین بوده در حالیکه vd تغییر نمی نماید، چنین تناقص کلیرانس معکوساً بانصف عمر طولانی ($t_{1/2\beta}$) انعکاس میابد.

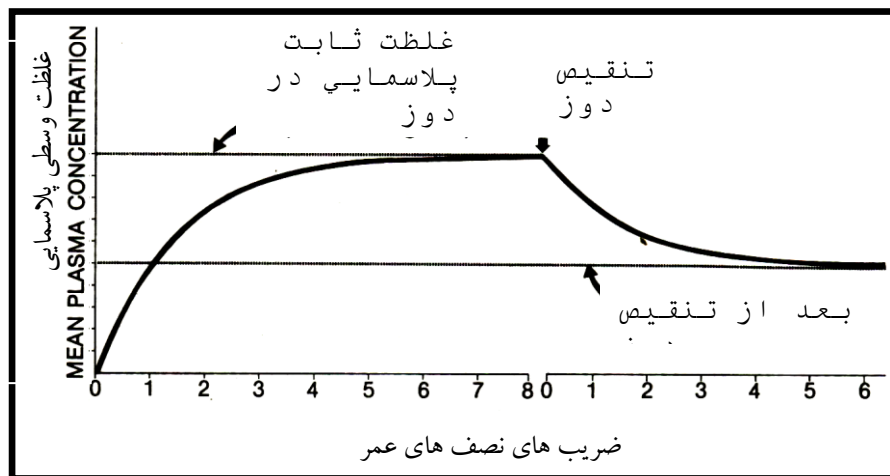
هرگاه فرض شود که تداوی تعقیبیه با دیژوکسین در یک مریضیکه دارای فعالیت نورمال کلیوی است، توصیه شود، طوریکه نصف عمر آن تقریباً یک ونیم روز باشد

سرعت تراکم دوابی ۲,۷ است و در جریان یک هفته به غلظت وسطی ثابت پلاسمایی می رسد (شکل ۳-۹).

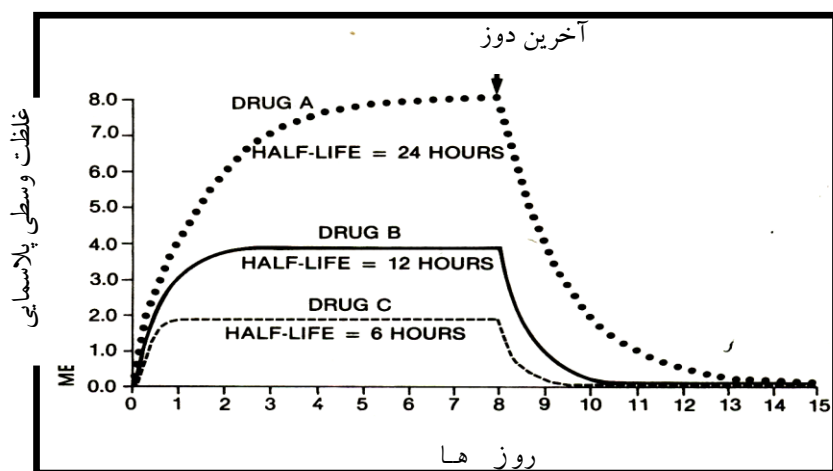
جدول ۱-۹: اهمیت سریری نصف عمر در جریان تداوی با تطبیقات متکرر

نصف عمر	سرعت تراکم	وسعت تراکم
طویل	بطی	بزرگ
کوتاه	سریع	کوچک

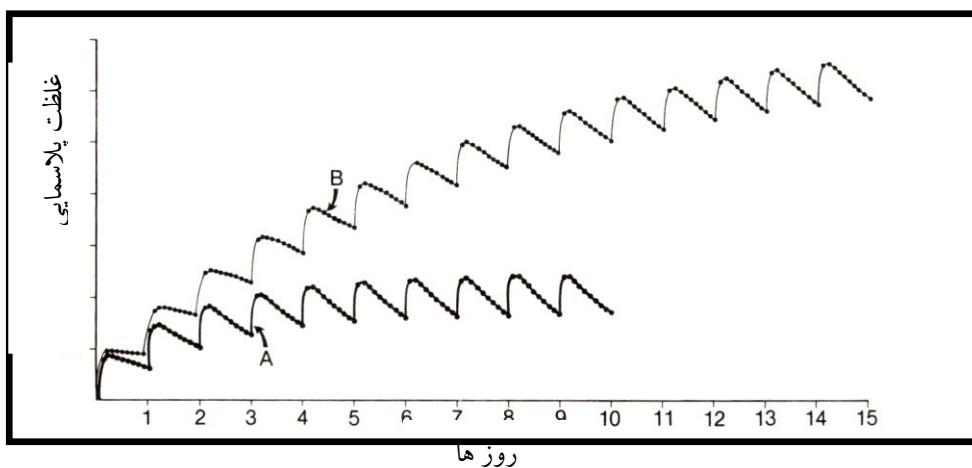
با وصف آن در مثال فوق، هرگاه شخص مصاب عدم کفایه کلیه باشد، طویل نمودن نصف عمر به اندازه پنج روز (فرضاً قیمت های T ، D و vd مساوی باشد) سبب می شود که تراکم دوابی در ظرف سه هفته بیشتر از نود فیصد تکمیل می شود و علاوه بر تراکم بسیار وسیع می باشد. سرعت تراکم در مثال فوق ۷.۷ است (شکل ۳۹ دیده شود). موضوع مذکور سندروم بطی سمیت دیجوکسین را شرح میدهد که در مریضان مصاب عدم کفایه کلیوی رخ خواهد داد. در چنین حالات باید مقدار نسبتاً کمتر دیجوکسین توصیه شود. تطبیق مقدار کم دواسبب تولید غلظت ثابت کمتر شده ولی سرعت بوجود آمدن غلظت مذکور را متأثر نمی سازد. علاوه بر آن اگر مقدار تداوی تعقیبیه در یک فرد تغییر نماید، باز هم برای رسیدن به یک غلظت ثابت سه هفته لازم خواهد بود.



شکل ۹-۱: نمایش دوزهای مضاعف دواى فرضی. صرفاً غلظت وسطی پلازمایی نشان داده شده و نوسانات میان دوزها نشان داده نشده است. فرض شود که در ابتدا، تداوی با تطبیق دوز ثابت فی واحد زمان آغاز یافته است. ملاحظه شود که بعد از چهار نصف عمر تقرب به سویه ثابت غلظت پلازمایی به اندازه بیشتر از ۹۰ فیصد تکمیل می شود. بعداً دوز که فی واحد زمان تطبیق می شود به اندازه پنجاه فیصد تنقیص می یابد. تقرب با غلظت ثابت جدید مشابه حالت قبلی است. غلظت ثابت جدید دقیقاً نصف عمر قبلی است.



شکل ۲-۹: تأثیر نصف عمر بالای سرعت و وسعت تراکم دوايي: در شکل صرفاً غلظت وسطی پلاسمایی دوا نشان داده است. چنین فرض می شود که زمان برای هر سه دوا مساوی بوده و هر سه دوا مذکور دارای احجام توزیع مساوی اند.



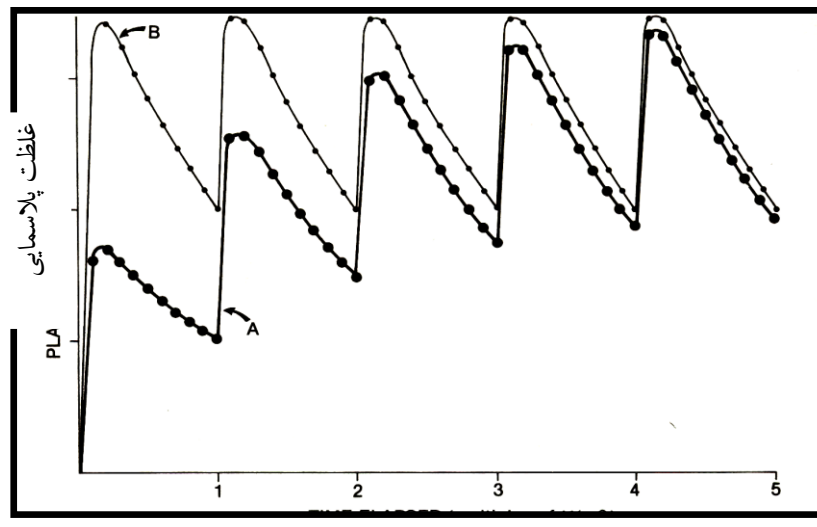
شکل ۳-۹: غلظت پلازمایی فرضی دیجوکسین متعاقب آغاز تداوی بایک دوز ثابت روزانه بشکل دوامدار. A: مریض که وظایف کلیوی نورمال دارد، نصف عمر اطراحی دوامساوی به ۳۶ ساعت می باشد. B: در مریض مصاب عدم کفایه کلیه نصف عمر اطراحی پنج روز است. طولانی نمودن نصف عمر دوايي سبب ازدیاد تراکم دوايي شده ولی سرعت تراکم را تنقیص میدهد.

دوز حملوی

زمان مطلوب برای رسیدن به یک غلظت ثابت پلاسمایی، متعاقب آغاز تداوی تعقیبیه ممکن بشکل غیرقابل تخمین طولانی باشد. این مشکل معمولاً در جریان تداوی با گلایکوزید های دیجیتال بظهور می رسد. در چنین حالات تطبیق یک دوز ابتدایی بلند میتواند زمان رسیدن به مرحله غلظت ثابت را کوتاه بسازد (شکل ۴-۹). تصمیم بر تطبیق دوز بلند ابتدایی به اساس حالت سریری گذاشته می شود. با اینهم انتخاب یک دوز ابتدایی مناسب باید بر اساس پرنسیب های فارمکوکینیتیک استوار باشد. سرعت تراکم دوایی (Rc) از روی معادله ۳-۸ محاسبه می شود. هرگاه دوز تعقیبیه D فاصله میان دوزها T و دوز اول D₁ باشد لهذا:

$$D_L = D \cdot Rc = \frac{D}{1 - e^{-kt}} \quad ; 9.1$$

به این ترتیب دوز اولی مربوط دوز و فواصل میان دوزها است که در جریان تداوی تعقیبیه از آن استفاده می شود. (شکل ۲۸ دیده شود). بطورمثال هرگاه دوز ابتدایی دیجوکسین برای یک مریض ۰.۲۵ ملیگرام و فاصله میان تطبیقات دوا ۲۴ ساعت و نصف عمر ۳۶ ساعت باشد با استفاده از معادله ۱-۹ دوز اولی مناسب ۷، ۲ چند دوز تعقیبیه بود که عبارت از ۰.۶۸ ملیگرام می باشد. ممکن اطباء جزئیات این شیما را بخاطر نداشته باشند با اینهم یک اساس مهم و ضروری که به آسانی بخاطر سپرده می شود اینست که هرگاه فواصل میان تطبیقات دوا مساوی به نصف عمر اطراحی آن باشد دوز ابتدایی مساوی به دو چند دوز تعقیبیه خواهد بود (شکل ۴-۹).



گذشت زمان (ضریب های نصف عمر ها)

شکل ۴-۹: نمایش غلظت پلاسمایی تداوی تعقیبیه باویدون دوزبلند ابتدائی. A: تداوی تعقیبیه بدون دوزبلند ابتدایی همراه با دوز ثابت به یک فاصله مساوی به نصف عمر. B: آغاز تداوی بایک دوز ابتدایی بلند مساوی به دوچند دوز تعقیبیه، که سبب حصول فوری غلظت ثابت می شود.

فصل دهم

فارمکوکینیتیک و اهمیت سریری متابولیت های فعال

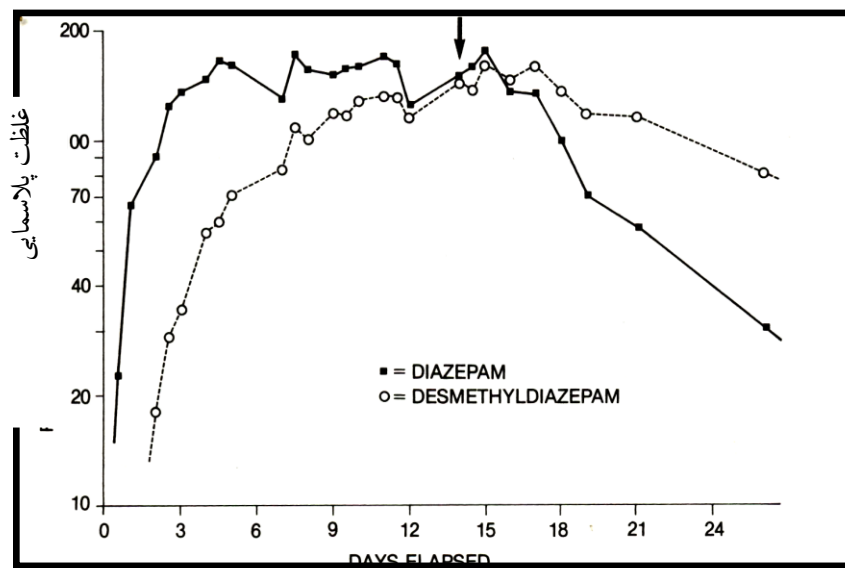
در فصل چهارم چگونگی تغییرات مواد کیمیاوی اجنبی در کبد مطالعه شد. طوریکه معلوم شده است پروسه استقلال دوايي همیشه سبب ازبين رفتن فعاليت فارمکولوژيک نمی شود. در بسیاری وقایع، متابولیت های دوايي دارای خواص مشابه به دواي اصلی می باشد (جدول ۱-۱۰). متابولیت فعال مذکور همیشه محصول مرحله اول تعاملات استقلال یعنی تحمض، ارجاع وهايديروليز است. مرحله دوم تعاملات که عبارت از امتزاج با گلوکوروئيد یا سلفات است، معمولاً سبب توليد متابولیت های فعال نمی شود. اما امتزاج با استیل بعضاً فعال می باشد مانند متابولیت ان-استیل پروکائین اماید. استقلال دواها خواص و معلومات فارمکوکینیتیک آنها رامغشوش می سازد زیرا بعضاً بصورت متناوب خاصه کینیتیک دواي اولی و متابولیت فعال آن هر دو در نظر گرفته می شود.

موارد استعمال در سریریات

در صورت استعمال دواهايکه دارای یک یا بیشتر از یک متابولیت فعال باشند، باید مسائل مختلف در نظر گرفته شود. متعاقب آغاز تداوی با چنین ادویه متابولیت های آن یا بصورت معادل به آن ویا کمتر از سرعت دواي اصلی واولی، تراکم می نمایند. تشکل متابولیت هاییک پروسه first order است (فصل های ۸، ۳ و ۹ دیده شود)، یعنی که متابولیت هادرعین زمان ویا بعد ترازمواد اولی خود بسویه غلظت ثابت میرسند (شکل ۱ - ۱۰). برعکس بعد از ختم تداوی دوامدار، نصف عمر ناپدید شدن متابولیت ها یا مساوی به مواد اولی آنها و یا هم طولانی تر از آنها می باشند. بازهم توليد متابولیت

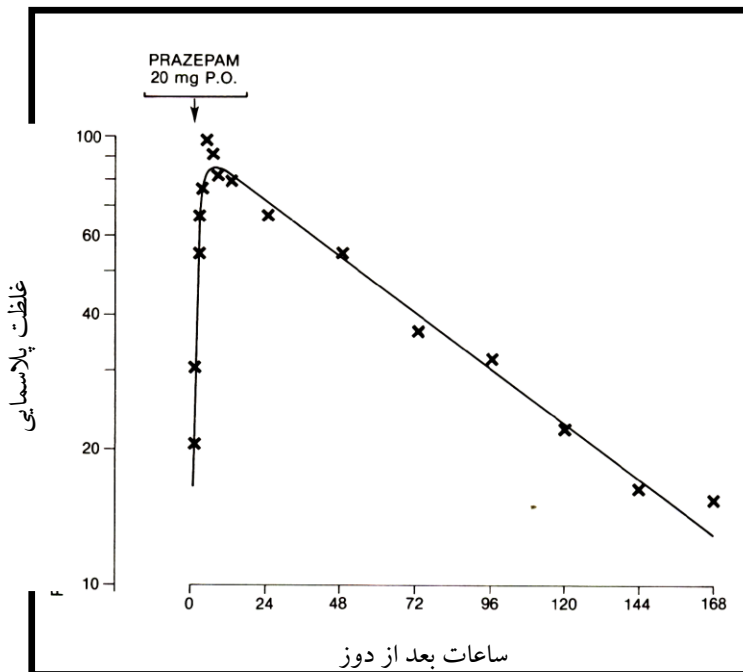
یک پروسه first order است. این محدودیت های سرعت تراکم بالای وسعت تراکم قابل تطبیق نمی باشد. سویه steady state متابولیت ها ممکن کمترین مساوی و یا بیشتر ازدوای اولی باشد. وضعیت در دواهاییکه بیشتر از یک متابولیت فعال را دارا اند مغلق تر بوده ولی هرگاه محصول متابولیت توسط تعامل که دارای خاصه first order باشد حاصل گردد، بعضی پرنسب های عمومی قابل تطبیق می باشد. شرح غلظت پلاسمایی یک دوا که دارای متابولیت فعال است باید بادر نظر داشت ملاحظات موجودیت سایر مرکبات صورت گیرد. اکثراً در لابراتوارها غلظت دوا اصلی یا اولی (یعنی دوا که به استقلاب معروض نشده) تعیین می شود ولی در صورت متابولیت های فعال این امر ممکن سؤ تفاهمات خطرناکی راسبب شود. اطبایکه تعیین غلظت پلاسمایی پریمدون، ایمپرامین ویا دیازیپم را بمریضان شان توصیه می نمایند باید بصورت همزمان بر تعیین مقداری فینوباریتال، دیزایمپرامین ویا دیزمیتایل دیازیپم نیز تأکید ورزند. طبیب با تعیین مقدار متابولیت های فعال یک دوا، بصورت واقع بینانه از نتایج متذکره جهت تأثیرات سریری مطمئن می شود. متأسفانه طریقه های مطمئن تعیین مقداری بعضی متابولیت های فعال (مانند hydroxypropanolol ۴- و ۳- hydroxyquinidine) غرض استعمال روزانه در لابراتوارهای سریری در دسترس نیست. به این ترتیب تأثیر متابولیت ها بالای فعالیت سریری، ممکن بصورت مکمل دانسته نشود.

آخرین دوز



روزها

شکل ۱-۱۰: دریک شخص صحتمند دواطلب ۵، ۲ میلیگرم دیازپیم بعد از هر دوازده ساعت برای ۱۵ روز تطبیق شده است. نمونه های خون مریض مذکور قبل از تطبیق هر دوز و در فواصل متعدد بعد از دوزنهایی از نظر غلظت دیازپیم و غلظت میتابولیت فعال آن یعنی دیزمیتایل دیازپیم تعیین شده است. قابل یاد داشت است که دیزمیتایل دیازپیم نسبت به دیازپیم به آهستگی تراکم می نماید. با ظهور سویه غلظت ثابت پلاسمایی یا steady state، غلظت هر دو یعنی دیازپیم و دیزمیتایل دیازپیم باهم مساوی می شود. بعد از توقف تداوی (یعنی بعد از تطبیق دوزنهایی) سرعت اطراحی با سرعت تراکم بصورت موازی پیش میرود. دیزمیتایل دیازپیم نسبت به دیازپیم به آهستگی اطراح می شود.



شکل ۲-۱۰: نزد یک شخص صحت مند داوطلب، پرازپیم که یک مشتق بنزود یازپین است به مقدار ۲۰ میلیگرم از طریق فمی تطبیق گردید، در جریان یک هفته بعد از تطبیق دوا، نمونه های مختلفی خون وی اخذ شد. مقدار قابل ملاحظه پرازپیم در هیچ یک از نمونه ها در یافت نشد، ولی دیزمیتایل دیازپیم یگا نه ماده فعالی بود که دریافت شد. لذا پرازپیم به حیث یک پیشقدم دواپی و یایک پیشقدم دیزمیتایل دیازپیم عمل می نماید.

پیشقدم های دواپی (PRODRUGS)

پیشقدم های دواپی یا Prodrugs دقیقاً معکوس دواهای اند که دارای میتابولیت غیر فعال می باشند دواهای اخیرالذکر مانند اوکزازپیم، لورازپیم، اسیت امینوفنیتوئین صرفاً بشکل اصلی یا اولی خود فعال بوده ولی میتابولیت های آنها از نظر فامکولوژی غیرفعال اند. در حالیکه Prodrugs یا پیشقدم های دواپی از نظر فارمکولوژی غیرفعال اند و یا به مقدار بسیار کم داخل دوران سیستمیک می شوند. اساساً برای فعالیت سریری

چنین دواها میتابولیت های فعال ضروری می باشد که در جدول ۱-۱۰ درج شده اند. اطباء باید بدانند که به استثنای بعضی موارد مانند تسممات، تعیین غلظت چنین دواها نتیجه ای را در پی نخواهد داشت.

جدول ۱-۱۰: لست قسمی ادویه با میتابولیت های فعال فارماکولوژیک

میتابولیت فعال	دوای اولیه	میتابولیت فعال	دوای اولیه
MEGX, GX	Lidocaine	Hydroxyhexamide	Acetohexamide
Normepidine	Meperidine	Alloxanthine ^۱	Allopurinol
Phenobarbital	Mephobarbital	Nortriptyline	Amitriptyline
Amphetamine	Metamphetamine	Hydroxyamphetamine	Amphetamine
Thiocyanate	Nitroprusside	Theophylline	Caffeine
Acetaminophen	Phenacetin	Trichloroethanol	Chloralhydrate
Oxyphenbutazone	Phenylbutazone	Desmethyl chlordiazepoxide	Chlordiazepoxide
Desmethyldiazepam	Przepam الف	Demoxepam	
Prednisolone	Prednisone الف	Desmethyldiazepam	Clobazam
Phenobarbital, PEMA	Primidone	Desmethylclobazam	Clorazepate+
N-Acetylprocainamide	Procainamide	Desmethyldiazepam	Codeine
۴-hydroxyprpranolol	Prpranolol	Morphine	Cortisone الف
۳- hydroxyquinidine	Quinidine	Cortisole	
Canrenone	Spironolactone الف	Desmethyldiazepam	Diazepam
Canrenoate		Digoxin	Digoxin
Sulfapyradine	Sulfasalazine	Desalkyl flurazepam Hydroxy ethyl flurazepam	Flurazepam الف
Mesoridazine	Thioridazine	۴- Hydroxyglutethimide	Glutethimide
Dimethadione	Trimethadione	Desmethyldiazepam	Halazepam
		Dihydrohaloperidol	Haloperidol
		Desipramine	Imipramine

الف: بشقدم های دواها

فصل یازدهم

اتصال دواها با پروتین های پلاسما و یا سیروم

در فصل قبلی غلظت پلازمایی طوری مورد بحث قرار گرفت که گویا مقدار عمومی دوا در داخل دوران جهت انتشار در ساحات خارج و عایی بمنظور فعالیت فارمکولوژیک، استقلال و یا اطراح کلیوی و کبدی موجود باشد. ولی این موضوع برای تعدادی کثیری از دواها صدق نمی نماید زیرا دواهای مذکور با اجزای پروتین ها، البومین و الفاسید گلیکوپروتین (AAG) اتصال می یابند. این دو ماده از جمله پروتین ها اند که اکثراً دوا با آنها اتحاد می نمایند.

تأثیرات متقابل دوا ها و پروتین

مولیکول های بزرگ پروتین ها میتوانند مولیکول های کوچک ادویه را جذب نموده واخذ نمایند. اتصال پروتینی برعکس روابط مستحکم کولانت میان هایدروجن و اوکسیجن، متناسباً ضعیف و سست می باشد. تعامل متقابل بین دوا و پروتین رجعی و دینامیک است، یعنی مرکبات وصل شده و در حال تشکیل و از بین رفتن می باشد. در حالت تعادل سرعت ترکیب و تجزیه مساوی است که سبب تولید غلظت های متناسباً ثابت ادویه وابسته به پروتین و ادویه آزاد می شود. تعیین ساده حالت تعادل توسط فیصدی و یا کسر ادویه آزاد (FF) در سیروم یا پلاسما قرار ذیل صورت می گیرد:

$$CP \quad \text{غلظت دواى آزاد (غیر وابسته)}$$

$$FF = \frac{CP}{CT} \quad 1-11$$

$$CT \quad \text{غلظت مجموعى ادویه}$$

از آنجائیکه حاصل جمع دواى آزاد (FF) و ادویه وابسته (BF) باید مساوی به یک باشد، لهذا:

$$BF = 1 - FF \quad 2-11$$

فیصدی دوی وابسته (BF) و دوی آزاد (FF) میتوانند بین صفر الی صد باشند که مربوط اندازه اتصال می باشد. ولی باوصف آنکه قسمت آزاد دوا از نظر سریری حائز اهمیت است، نمیتواند معلومات معین و مکمل رادر مورد تعداد وانواع ساحات اتصالی مولیکولهای پروتین و یا در مورد تمایل و طبیعت تعامل متقابل دوا و پروتین ارائه نماید. جهت دانستن نقش اتصال دوا ها با پروتین های پلاسمایی تمایز قسمت دوی آزاد و غلظت آن دارای ارزشی خاص است. برعکس قسمت دوی آزاد (FF)، غلظت دوی آزاد یا قیمت آزاد دوایی (cf) سویه مطلق دوی آزاد است که به واحد مقدار بر حجم اندازه می شود. قیمت آزاد دوایی (cf) توسط سرعت دوا که بدوران سیستمیک میرسد و همچنان توسط قابلیت اعضای عضویت در اطراح و استقلال دوا (که در فصل چهارم مطالعه شد) تعیین شده میتواند. قابلیت اطراحیه مذکور برای ادویه غیروابسته بنام کلیرانس دوی غیر وابسته یاد می شود (مطلب که در ذیل آمده دیده شود). هرگاه یک مقدار دوا (D) بشکل تکراری در فواصل معین زمانی T تطبیق شود و هرگاه مقدار مجموعی دوا در دوران سیستمیک برسد (یعنی بیواویلابیلیتی آن صد باشد) پس قیمت وسطی CF در غلظت ثابت پلاسمایی قرار ذیل تعیین می شود:

$$CF = \frac{D}{T} \quad \text{۱۱-۳} : \text{غلظت دوی غیروابسته}$$

کلیرانس دوی غیروابسته

قابل یاد آوری است که معادله ۱۱-۳ مشابه معادله ۸-۲ بوده با این تفاوت که غلظت ثابت دوی آزادجاگزین غلظت ثابت دوی مجموعی شده است. در حقیقت معادله ۱۱-۳ نصف معادله ۸-۲ است.

همچنان قابل یاد آوری می باشد که قسمت آزاد دوا در معادله ۱۱-۳ ظاهر نشده است. و نشاندهنده آنست که CF به پیمانہ اتصال پروتینی ارتباط ندارد. موضوع فوق باید تخمین شود زیرا قسمت آزاد دوا و CF توسط دوپروسه مختلف و مستقل فزیولوژیک معین می

شود. قسمت آزاد دوا مربوط تعامل متقابل فزیکوشیمیک دوا با پروتین است در حالیکه CF مربوط توازن میان سرعت دخول دوا در عضویت و خروج یا اطراح دوی آزاد است. غلظت مجموعی بصورت ساده براساس تنظیم دوباره معادله ۱-۱۱، قرارذیل بدست می آید:

غلظت دوی آزاد cf

$$cf = \frac{ct}{1 + ct} \quad (11-4) \text{ (غلظت مجموعی)}$$

بخش دوی آزاد FF

عوامل موثر بالای اتصال دوا با پروتین

عوامل مختلف میتوانند اندازه اتصال پروتینی دوا را متأثر نمایند. دو عامل اساسی عبارت از غلظت مجموعی دوا و غلظت دوی وا بسته با پروتین می باشند. در اکثریت دواها، قسمت آزاد دوا بالای طیف وسیع غلظت های مجموعی ثابت میماند و تنقیص قسمت آزاد دوا (اشباع ساحه آخذوی) عموماً بملاحظه نمیرسد مگر اینکه غلظت دوا آنقدر بلند برود که از نظر سریری بی ربط باشد. با وصف آن تغییر غلظت پروتین های اتصالی در حدود معین سریری سبب متأثر شدن قسمت آزاد دوا برای بسیاری دواها شده میتواند. قسمت آزاد دوا در دواهای که با البومین اتحاد می نمایند در کمبود البومین سیروم افزایش می یابند. حالات مرضی مترافق با هایپو البومینی (مانند سیروز کبد، نفروتیک ستدروم و سؤ تغذی و خیم) از جمله تغییر دهنده های مهم قسمت آزاد دوا به شمار میرود. تغییرات وصفی و مقداری البومین میتواند بالای قسمت آزاد دوا موثر باشد. بطور مثال امراض کلیوی و هیپاتیت حاد میتواند سبب تنقیص تمایل البومین به ادویه مختلفه شود که سبب افزایش قسمت آزاد دوا می شود. حادثه مذکور حتی در صورت که غلظت البومین در سیروم یا پلاسما تغییر نماید نیز بوقوع میببند.

جدول ۱- ۱۱- لست قسمی ادویه که وسیعاً با پروتین ها اتصال می نمایند

بیشتر از نود فیصد وابسته :

(کمتر از ده فیصد آزاد)

وار فارین کلور پرومازین @
فینیل بوتازون ادویه فمی ضد شکر
اندومتا سین فورسا ماید
پروپرانولول @ دیورتیک های تیازید
کلوردیازپوکسید ایوپرو فن
اوکزایم تیمازیم

بین ۸۰ الی ۹۰ فیصد وابسته :

(بین ده تا بیست فیصد آزاد)

سلفیزوکسازول ، میتا دون @
سالیسیلیک اسید ، کلوفیرات
دیجوکسین ، هالوپیریدول @
کینیدین @ ، لورازپیم

ادویه ضد انحطاط دماغی تری سکلیک @ ، فنیتو ئین

@ : ادویه که اتصال شان با الفا - ۱ گلایکوپروتین از نظر مقداری با ارزش است.

علاوتاً غلظت پلاسمایی الفا ۱ - ۱ اسید گلیکوپروتین، در یک شخص واحد میتواند وسیعاً تغییر نماید. در حالیکه برعکس، غلظت البومین در یک شخص واحد تا اندازه ای ثابت میماند. غلظت الفا ۱ - گلایکو پروتین در جریان امراض حاد مانند احتشای میوکاردا، تسممات، جروحات و شاک و یا در امراض مزمن (مانند انتانات مزمن و یا امراض نیوپلاستیک) افزایش می یابد. افزایش غلظت اسید مذکور میتواند پیمانه اتصال پروتینی را افزایش داده و غلظت دوی آزاد را کاهش دهد. سایر عوامل مؤثر بالای

اتصال پروتینی ادویه نیز تعیین شده است. در اشخاص مسن دواهاییکه با البومین اتحاد می نمایند تمایل دارند تا قسمت آزاد شان ازدیاد یابد که این حادثه ناشی از تنقیص غلظت البومین سیروم می باشد و با پیشرفت سن نمایان می گردد. قسمت آزاد دواها میتوانند از اثر تطبیق همزمان سایر ادویه نیز ازدیاد کسب نمایند که دواهای مذکور در ساحه آخذوی با هم دیگر مسابقه می نمایند با وجود آن تفاوت های از یک شخص نسبت به شخص دیگر به ملاحظه میرسد. این تغییرات انفرادی با عوامل تعیین کننده شرح شده نمی تواند ولهدا بشکل نا معلوم باقی مانده است.

اهمیت اتصال دوا با پروتین

نتایج فارمکو کینیتیک و سریری ادویه که با البومین اتصال می نمایند بشکل روز افزون اهمیت کسب می نماید هرگاه قسمت آزاد دواهاییکه وسیعاً با البومین اتحاد می نمایند، تنقیص نماید یعنی هرگاه قسمت آزاد دوا بسیار کوچک شود (نسبت دواى آزاد کمتر از ۱، ۰) ظاهراً تحولات خفیف قسمت آزاد دوا میتواند دارای نتایج با ارزش باشد (جدول ۱ - ۱۱). چون قسمت آزاد دوا بمرور زمان ازدیاد کسب می نماید (بین ۰.۱ تا ۰.۲۵) از اهمیت اتحاد دوا با پروتین کاسته می شود. قیمت های بلند تر از ۰.۲۵، قسمت آزاد دوا نمایانگر آنست که نتایج اتصال پروتینی بی ارزش می باشد.

تعبیر معلومات فارمکو کینیتیک

اکثریت مطالعات فارمکو کینیتیک به اساس نتایج مقدار عمومی دوا استوار می باشد. به این ترتیب بالای غلظت دواى آزاد سیروم کمتر اتکا صورت می گیرد و این عمل باعث مغالطه خواهد شد. غلطی محاسبه معکوساً متناسب با غلظت است. بهراندازه که قیمت کمتر باشد بهمان اندازه غلطی محاسبه بیشتر خواهد بود. مشکل مذکور ناشی از این است که صرفاً دواى آزاد میتواند خارج از سیستم وعایی نفوذ نموده داخل ساحه تأثیر

فارمکولوژیک شود، یا اینکه به اطراح و استقلاب مواجه شوند (شکل ۱-۱۱). هرگاه حجم توزیع از روی قیمت غلظت عمومی دوا سنجش شود (فصل دوم)، وسعت انتشار و توزیع دواى غيروابسته که یگانه قسمت توزیع دوايی است بشکل نادرست تخمین می شود و متناسب به کوچک بودن قیمت می باشد. یک متحول پرمفهوم کنیتیک عبارت از حجم توزیع دواى غير وابسته یا آزاد است که عبارت از vd آزاد می باشد و حسب ذیل محاسبه می شود:

حجم توزیع vd

$$11-5: \text{حجم توزیع دواى آزاد } vd = \text{-----}$$

قسمت آزاد دوا FF

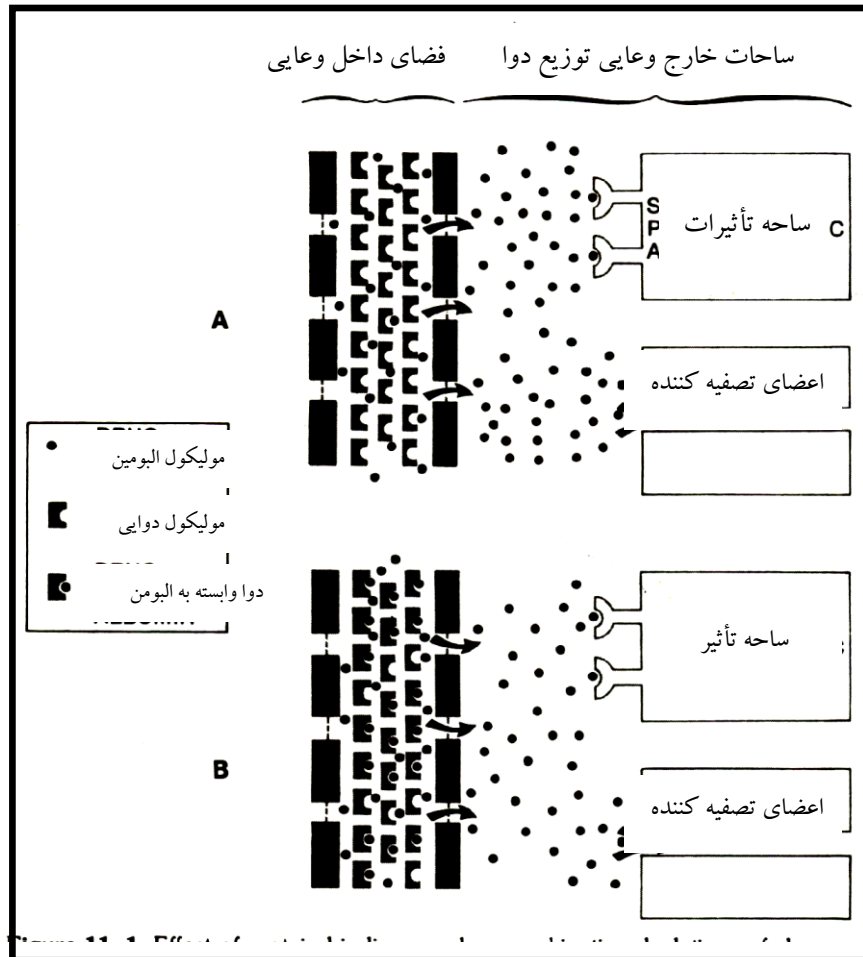
به عین شکل، کلیرانس به اساس غلظت مجموعی ادویه (فصل ۵) ممکن بصورت نادرست تخمین شود، خصوصاً هرگاه کوچک باشد زیرا در مورد اکثریت دوا ها صرفاً دواى آزاد میتواند به اعضای مسوول کلیرانس برسد. کلیرانس دواى آزاد که بعضاً بنام کلیرانس آزاد نیز مسمی است، قرار ذیل محاسبه می شود:

کلیرانس

$$11-6: \text{کلیرانس آزاد} = \text{-----}$$

قسمت آزاد دوا FF

قابل یاد آوری است که در اکثر حالات، تخمین نصف عمر اطراحی $t_{1/2}$ هرگاه به اساس غلظت مجموعی و یا غلظت دواى غيروابسته اندازه شود باهم مساوی خواهد بود. زیرا قسمت آزاد دوا مانند تغییرات غلظت عمومی دوا تغییر نمی نماید.



شکل ۱ - ۱۱: تأثیرات اتصال پروتئینی در محاسبه فارماکوکینتیک کلیرانس و حجم توزیع. در شکل فوق A مثال دوائی است که اساساً با پروتئین اتحاد نمی نماید ($FF=1$). مجموع مقدار دوائی موجود در فضای وعایی برای انتشار به اعضای خارج وعایی موجود است. B مثال دوائیست که وسیعاً با پروتئین های پلاسما در داخل دوران اتحاد می نماید. باید فضای داخل وعایی حاوی مقدار بیشتر دوائی مجموعی باشد تا مقدار دوا به انساج خارج وعایی رانده شود محاسبه کلیرانس و یا حجم توزیع مقدار عمومی دوا محاسبه کلیرانس و حجم توزیع دوائی آزاد را تحت شعاع قرار می دهد.

تعبیر غلظت دوا در سیروم

از غلظت ادویه درسیروم یا پلاسما معمولاً برای نظارت بر تداوی استفاده می شود (فصل ۱۳ دیده شود). معلوم شده است که سویه دوا در سیروم بیشتر به مؤثریت و سمیت دوا ارتباط دارد و با مقدار دوا کمتر مرتبط می باشد زیرا غلظت دوا در خون غلظت آنرا در ساحت تأثیر انعکاس میدهد. متأسفانه اکثریت طریقه ها غرض تعیین غلظت مجموعی دوا (دوای آزاد و وابسته) بکار می رود. غلظت دوای آزاد نسبت به غلظت مجموعی دوا بیشتر مشهود می باشد، زیرا صرفاً دوای آزاد قادر است که فضای داخل حجروی را ترک گفته و در ساحت تأثیر فارماکولوژیک نفوذ نماید. دواهای که دارای خاصه اتحاد اتصال پروتینی بیشتر اند بالای غلظت مجموعی دوا در سیروم تأثیر وارد می نمایند. بهر اندازه ای که قسمت آزاد دوا کوچکتر می شود اهمیت سریری اتصال دوا با پروتین ارتقا میکند. تفاوت کوچک قسمت آزاد دوا در یک مریض و یا در میان چندین مریض چنین مفهوم دارد که سویه های مختلفه غلظت مجموعی دوا دارای مفاهیم مختلفه سریری است که در فصل سیزدهم بحث خواهد شد

فصل دوازدهم

فارمکو کینیتیک غیر خطی

خواص توزیع، جذب و اطراح تعداد کثیری از دواهای مستعمل در طبابت، تابع پروسه first order می باشد. فصل سوم مشخصات پروسه first order را بیان نموده است که قرار ذیل خلاصه می شود:

۱: این پروسه هابه یک سرعت ثابت بوقوع نمی پیوندند ولی بر عکس به یک سرعتی انجام می پذیرد که نظر به زمان متفاوت است.

۲: پروسه های مذکور با توابع طاقتی یا اکسپوناسیل شرح می شوند که میتواند جهت محاسبه نصف عمر استفاده شوند.

اطراح دوايي به شیوه first order در تداوی حایز اهمیت فراوان است. هرگاه اطراح دوا از عضویت به اساس first order صورت گیرد، نصف عمر اطراحی دواي مذکور بدون در نظر داشت مقدار ویا غلظت ابتدایی آن در خون، ثابت باقی خواهد ماند. اطراح دوزهای بلند مانند دوزهای متعدد غلظت وسطی ثابت پلاسمایی در سیروم یا در پلاسمای مناسب بمقدار آن است (فصل هشتم دیده شود). سویه غلظت پلاسمایی موازی با دوز روزانه صعود و نزول می نماید. کینیتیک غیر خطی یک اصطلاح عام است که جهت شرح همه پدیده های فوق استعمال می شود.

مبتا بولیزم مشبوع

نوع معمول غیر خطی در سریریات عبارت از میتابولیزم یا استقلاب مشبوع است. اساس بیوشیمییک این پدیده مربوط سیستم انزیماتیک کبدی بوده که مسؤل استقلاب ادویه می باشد. در دوزهای پایین ویا غلظت های پایین سیروم، انزیم های اسقلاب

کننده کبدی به اساس پروسه first order صورت می گیرد یعنی که اطراح ادویه به تناسب غلظت آن قرارذیل است:

$$12.1: \text{ ثابت } Kc = - \frac{\Delta C \text{ غلظت}}{\Delta T \text{ زمان}}$$

(معادل فورمول ۱-۳ است)

نصف عمر دوا الی زمانیکه دوز و غلظت دوا در سیروم به یک حد نسبتاً پایین باقی بماند، مستقل از دوز خواهد بود و غلظت وسطی ثابت در سیروم مستقیماً متناسب به دوز روزانه می باشد. با اینهم بهراندازه ایکه دوز و غلظت بلند می رود، حالت تغییر می نمایند و سیستم انزایمیتیک مسؤل استقلال دوا، مشبوع می شود. قابل یاد آوری است که سرعت اطراح ادویه به اساس ارتقای غلظت سیروم افزایش نمی یابد. اطراح ادویه تا حدودیکه فعالیت انزایمها کاملاً مشبوع شود، بشکل Zero order خواهد بود که به یک سرعت ثابت بدون در نظر داشت غلظت سیروم قرار ذیل انجام می پذیرد:

$$12-2: -v_{max} = \frac{\Delta C \text{ (غلظت)}}{\Delta T \text{ (زمان)}}$$

در معادله فوق V_{max} سرعت ثابت اطراح دوا است که به واحد های غلظت بر زمان نشان داده شده است.

جدول ۱-۱۲: دواها و یاموادیکه بدوز کلینیکی در انسانها دارای پروسه های قابل اشباع اند

اسپیرین (سالیسیلات) فینی توئین، کینیدین، هیپارین، تترا سکلین، اموباربتال
--

اهمیت پروسه استقلال نوع Zero-order درین نکته نهفته است که مسأله نصف عمر در آن ارزشی ندارد. غلظت ثابت سیروم در جریان تداوی با دوزهای متعدد، با دوز

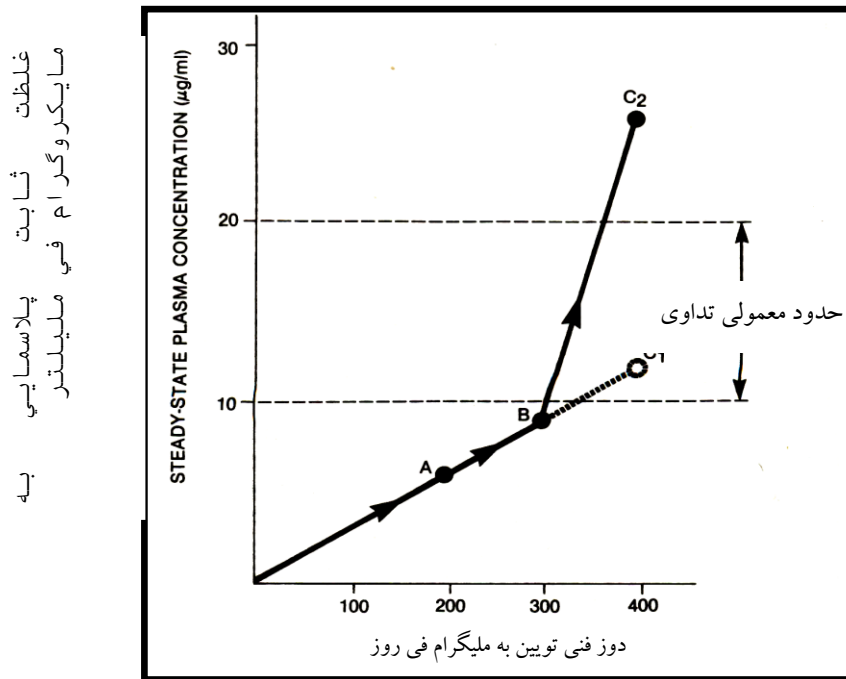
دوا در ارتباط نمی باشد. علاوه بر افزایش مقدار دوا، افزایش غلظت سیروم را سبب خواهد شد که بشکل تدریجی با افزایش مقدار مجموعی دوا، افزایش می یابد.

از میان دواهاییکه دارای خاصه میتابولیزم قابل اشباع اند (جدول ۱-۱۲) فنیوتوئین دارای اهمیت بالخاصه می باشد، زیرا خواص کینیتیک آن در طیف مقداری سریری از first-order به Zero-order تبدیل می شود. حادثه ذیل مشکلی را که بسیاری اطباء به آن مواجه اند، نشان می دهد، مثلاً: هرگاه برای مریضیکه به حملات اختلاجی مصاب باشد تداوی با فنیوتوئین به مقدار ۲۰۰ میلیگرام روزانه آغاز یابد. بعد از رژیم دوهفته یی، غلظت ثابت پلاسمایی به اندازه شش میکروگرام فی میلیتر خواهد رسید که در تحت حدود غلظت تداوی یعنی کمتر از ۱۰-۲۰ میکروگرام فی میلیتر (نقطه A شکل ۱-۱۲) می باشد بعداً هرگاه طیب مقدار را به ۳۰۰ میلیگرام فی روز برساند، دوهفته بعد غلظت پلاسمایی به ۹ میکروگرام فی میلیتر یعنی هنوز هم کمتر از غلظت تداوی خواهد رسید (نقطه B). بالاخره هرگاه بازهم فنیوتوئین بمقدار ۴۰۰ میلی گرم روزانه تطبیق شود چنین توقع می رود که غلظت پلاسمایی به ۱۲ میکروگرام فی میلیتر (نقطه C۱) برسد ولی بعوض آن، غلظت بعد از دو هفته به ۲۶ میکروگرام فی میلیتر خواهد رسید و مریض اعراض و علائم تسمم فنیوتوئین را ظاهر می سازد (نقطه C۲). درین حالت استثنایی که ذکر گردید ۳۰۰ میلیگرام کفایت نمی کند و ۴۰۰ میلیگرام آن سمیت باری می آورد. شاید دوز مناسب میان ۳۰۰ و ۴۰۰ میلیگرام قرار داشته باشد یعنی یک روز ۳۰۰ و روز بعدی ۴۰۰ میلیگرام تطبیق شود.

متأسفانه سویه دوايي که سبب اشباع دارای ارزش سریری می شود، ازیک مریض تا مریض دیگر متفاوت بوده و غیر قابل تخمین می باشد لهذا باید سنجش مقدار فنیوتوئین بصورت دقیق و با اندازه گیری های متعدد غلظت سیروم صورت بگیرد. همین موضوع برای سایر دواها مانند اسپرین که دارای خواص مشابه است نیز صدق می نماید.

جذب غیر خطی

جذب ازساحه خارج وعایی مانند اطراح دوایی، دارای خاصه خطی first-order بوده و دارای مفاهیم فراوان سریری می باشد. اولاً پروسه جذب میتواند با نصف عمر جذب که بادوز دوا ارتباط ندارد، مشخص شود. ثانیاً قسمت ازدوا که به داخل دوران جذب شده است نیز با دوز ارتباط ندارد.

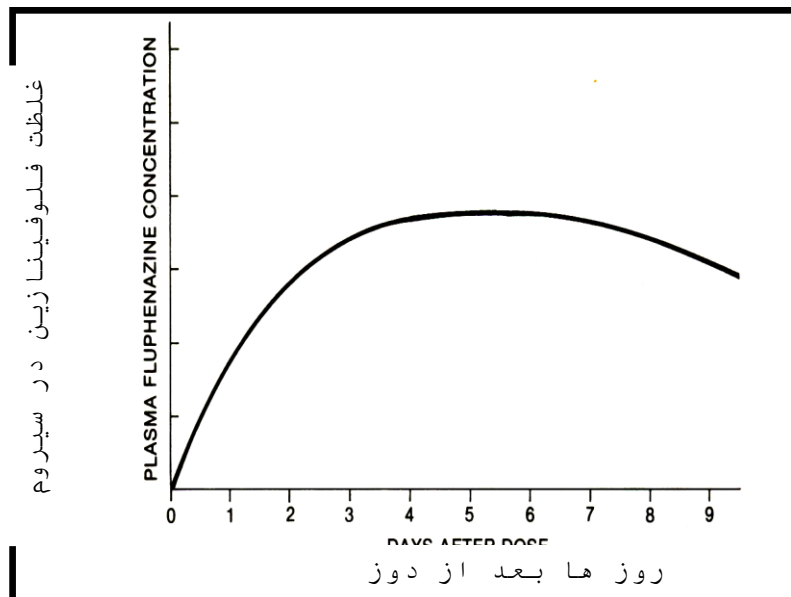


شکل ۱- ۱۲: ارتباط غلظت ثابت فینتوئین با مقدار روزانه آن افزایش مقدار فینتوئین را از ۲۰۰ به ۳۰۰ ملیگرام (از نقطه A به B) باعث می شود که غلظت پلاسمایی آن بصورت متناسب افزایش یابد ولی برعکس افزایش مقدار از ۳۰۰ به ۴۰۰ ملیگرام افزایش غلظت پلاسمایی را مطابق انتظار سبب نمی شود (نقطه C1) بلکه برعکس سبب افزایش نامتناسب می شود (نقطه C2 برای شرح و تفصیل بیشتر متن دیده شود)

طوری که در فصل ششم مطالعه شده است در کیتیک جذب دوزهای مساوی دواهای مشابه، نزد افراد مختلف تفاوت های موجود است. ولی تعیین تفاوت های مذکور که

آیا پدیده های سیستماتیک و تضاعفی غیرخطی اند یا پدیده های مربوط به مقدار و یا هم تفاوت های ساده، ممکن مشکل باشد.

جذب غیر خطی متعاقب زرق داخل عضلی شاید به این دلیل که دوا در pH فزیولوژیک در آب منحل نمی باشد و در ساحه تطبیق ترسب می نماید، بو جود بیاید (فصل ۷). تعدادی کمی از دوا ها مانند ادویه ضد فشار خون مثل گوانیتیدین، همچنان ریوفلاوین، ازسبب خواص فزیک و کیمیاوی آنها بشکل غیر خطی جذب می شوند. با آنهم جذب غیر خطی اکثراً از سبب فورمولیشن فارمکو کینیتیک که سبب " جذب بطی" یا آزد نمودن بطی مواد متعاقب زرق عضلی یا تطبیق فمی می شود، بملاحظه می رسد. پروکائین امااید، پروپانولول، تیوفیلین، کینیدین و دیازپیم از جمله دوا هایست که در بازار تجارت بشکل مستحضرات slow release تهیه شده اند. مثال دیگر مستحضرات زرقی بطی التأثير، شکل دیپوت فلوفنازین است که دواى مذکور بشکل ایستر دکانات یا اینانتینیک اسید (زنجیرهای طولانی اسید شحمی) تهیه شده است. این مشتقات با استفاده از محلل غلیظ روغنی یعنی روغن sesame زرق می شود.



شکل ۲-۱۲: منحنی شیماتیک غلظت پلاسمایی فلوپینازین متعاقب زرق عضلی مستحضر بطنی التأثير فلوپینازین دیکانوات یا اینانتات در زمان صفر. پروسه غیر خطی جذب قابل ملاحظه است (با شکل ۱-۶ مقایسه شود).

مشتق ایستر اسید شحمی باید قبل از رسیدن مواد مؤثره به دوران سیستمیک از محلل روغنی خود جذب شده و بعداً ایستر مذکور توسط آنزیم های موجود در خون به هایدرولیز مواجه شود. پروسه مذکور بسیار به بطاقت انجام می پذیرد. متعاقب تطبیق زرق واحد داخل عضلی اشکال بطنی التأثير فلوپینازین، غلظت موثر دواى مذکور میتواند برای روزها وحتی هفته ها حفظ شود. حادثه مذکور مشابه زرق دوامدار وریدی (سرعت ثابت) می باشد.

فصل سیزدهم

استعمال غلظت پلاسمایی دوا در سریریات

استعمال غلظت پلاسمایی دوا نسبت به استعمال مقدار آن، جهت نظارت بر تأثیرات سریری، دارای ارزش می باشد. قبل از اینکه یک دوا داخل ساحه تأثیرات فارمکولوژیک خود شود، یک سلسله حوادث پی در پی اتفاق می افتد (فصل ششم دیده شود). دوا ابتدا باید از طریق معدی معایی جذب شده، بعداً کبد (محل استقلاب) را عبور نموده و در دوران عمومی ظاهر شود که بالاخره به انساج مختلفه توزیع می شود. معمولاً تأثیرات سریری دوا مربوط به غلظت آن در ساحه آخذوی می باشد. از آنجا که غلظت دوا در سیروم یا پلازما با ساحه تأثیرش نسبت به دوز تطبیق شده فمی آن در ارتباط نزدیک تر است، غلظت پلاسمایی با تأثیرات کلینیکی در ارتباط نزدیکتر نسبت به ارتباط دوز دوا با غلظت پلاسمایی قرار دارد. به همین دلیل استعمال غلظت پلاسمایی به حیث رهنمای سریری بیشتر معمول می باشد. علی الرغم ارزش طریقه مذکور در نظارت تداوی، مطالعات نشان داده است که این طریقه بیشتر مورد سؤ استعمال قرار می گیرد. اطباء باید حالات مذکور را درک نموده و بدانند که در کدام حالات تعیین غلظت پلاسمایی با ارزش است و در کدام حالات ارزش نا چیز داشته و حتی بعضاً تعیین غلظت پلاسمایی ممکن مغشوش کننده باشد.

حالاتی که در آنها تعیین غلظت پلاسمایی دارای ارزش سریری می باشند

جهت تعیین غلظت دوا در پلازما یک تعداد شرایط ضروری می باشد که بیشتر مربوط خواص کیمیاوی دوا، طرز تأثیر دوا، نوعیت مرض و عکس العمل در مقابل تداوی فارمکولوژیک است و بشکل ذیل خلاصه شده میتواند:

اندازه تأثیر فارمکولوژیک باید با غلظت دوا در ساحه آخذوی متناسب باشد. یعنی شدت تأثیرات دوا باید متناسب به غلظت آن در ساحه تأثیر صعود و نزول نماید.

غلظت دوا در ساحه آخذوی باید متناسب با غلظت دواى آزاد در پلاسما باشد. طوريكه در فصل هفتم بحث شده است، بخش آزاد دوا برای نفوذ به خارج بستر وعایى وساحه تأثیر فارمكولوژيک بیشتر مهيا است. غلظت دوا در سيروم تا زمانيكه انتشار دواى آزاد به ساحه تأثیر موجود نباشد، عارى از اهميت است. همچنان غلظت دوايى در ساحه آخذوی به تناسب سويه دواى آزاد در سيروم افزايش و تناقص كسب مى نمايد. زمان تأثیر فارمكولوژيک باید موازى با غلظت دوا در پلاسما و ساحه تأثیر آن باشد. على الرغم تأمين شرايط اول و دوم، غلظت پلاسمايى تا زمانيكه شدت و اندازه تأثيرات فارمكولوژيک را انعكاس ندهد، اهميتى نخواهد داشت. با وجود مهيا بودن شرايط متذکره، آزمایشات نشان داده است كه شرايط مذکور صرفاً در تعدادى كمى از ادويه، در سريريات قابل تطبيق مى باشد. در جدول ۳-۱۱ حدود تقريبى غلظت پلاسمايى بعضى دوا ها ييكه بالای آنها تحقيق صورت گرفته، بگونه نماينده ذكر شده است. حدود مذکور مطلق نبوده به اساس تحليل محاسبوى مطالعات سريرى و فارمكوكينيتيک مى باشد كه نشاندهنده حدود سويه هاى دوايى مى باشند (شكل ۱-۱ دیده شود).

جدول ۱-۱۳ غلظت پلاسمايى موثر بعضى از ادويه نماينده

دوا	حدود معمولى غلظت دوايى پلاسمايى
ديجتوكسين	۳۰ نانو گرام فى ميليتير
ديجوكسين	۲۰.۹ نانو گرام فى ميليتير
فنى توئين	۲۰.۱۰ مايكرو گرام فى ميليتير
ليدوكائين	۱.۵-۴ مايكرو گرام فى ميليتير
ليتيوم	۱.۳۰.۵ مىلى ايكونت فى ميليتير
نورترپتيلين	۴۰.۵۰ نانو گرام فى ميليتير
ساليسلات	۱۵۰-۲۰۰ نانو گرام فى ميليتير
تيوفيلين	۲۰.۱۰ نانو گرام فى ميليتير

عوامل تنقیص دهنده ارزش سریری غلظت پلاسمایی ادویه

عوامل ذیل مثالهای اند که سبب جلوگیری از تکمیل پیش شرط های قبلاً ذکر شده گردیده و به این ترتیب ارزش تعیین سویه دوا را در سیروم در تداوی های سریری می کاهند:

عدم تناسب غلظت ساحه آخذوی و تأثیرات فارمکولوژیک: تأثیرات فارمکولوژیک

بعضی از دوا ها با غلظت آنها در ساحه آخذوی، در ارتباط نمی باشد. مثال های قابل تذکر عبارت از دوا های اند که داخل عضویت شده، تغییر فزیولوژیک را سبب شده و متعاقباً قبل از ظهور تأثیر سریری، مکماً از عضویت خارج می شوند. چنین دوا ها عبارت اند از بعضی دواهای ضدسرطان ودواهاییکه سیستم انزایم ها را نهی می نمایند. ممکن زمان مواجه بودن دوا، نیز ارتباط تأثیرات سریری و غلظت ساحه آخذوی را متأثر نماید. تحمل یا تطابق که در جریان تداوی با انلجریک های نارکوتیک و یا دواهای انحطاطی سیستم عصبی مرکزی حاصل می شود، ممکن شدت تأثیرات فارمکولوژیک را در غلظت های مختلفه دوايي با گذشت زمان، کاهش دهد. بر عکس سویه پلاسمایی یک دواممکن دراوایل دوره تداوی هیچ تأثیری وارد ننمایند مانند دواهای ضد انحطاط دماغی برای سیکلیک.

تحوالات توزیع دوا یا حساسیت آخذه ها: مشخصات مریض و یا امراض موجود،

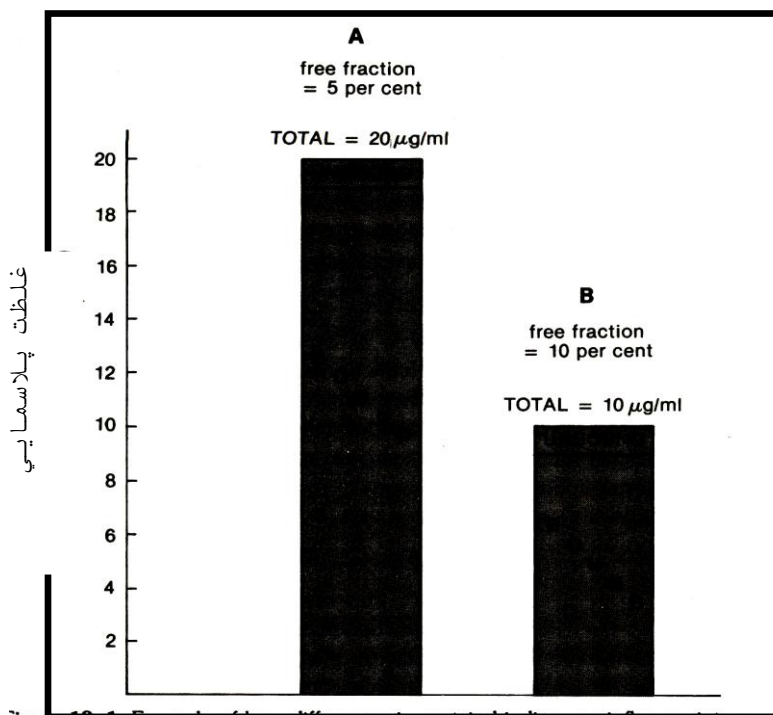
شاید سبب تغییر در توزیع دوا از پلاسمای به انساج مختلفه و یا حساسیت ساحه آخذوی در مقابل غلظت دوا شود. چنین تفاوت و نمود می سازد که مفهوم غلظت پلاسمایی در گروپ های مختلف مریضان وحتى در یک مریض در اوقات مختلف، در تغییر می باشد. حساسیت اشخاص مسن در مقابل اکثریت دواها افزایش می یابد و این حادثه قسماً با افزایش حساسیت در ساحه آخذوی دوا، شرح شده می تواند. لهذا ممکن سویه های مختلف دوا تأثیراتی مختلفی را در اشخاص مسن سبب شود. این حادثه در

اشخاص جوان معکوس می باشد. بسیاری حالات مریضی نیز میتواند حساسیت دوایی و غلظت پلاسمایی را متأثر بسازد.

توزیع دوا نیز میتواند در ارتباط با حالت مرضی و خصوصیات مریض تغییر نماید. توزیع دوا در مرد ها و خانمها تفاوت نموده میتواند و نمایانگر آنست که غلظت پلاسمایی دواها نظربه جنس متفاوت می باشد. امراض مانند عدم کفایه احتقانی قلب یا امراض کلیوی ممکن خواص توزیع را در پلاسمای و انساج خارج و عایی و بالاخره تعبیر غلظت پلاسمایی را متأثر بسازد.

تفاوت ها در اتصال پروتینی : هما نظوریکه در فصل ۱۱ ذکر شد صرفاً قسمت آزاد دوا در سیروم یا پلاسمای میتواند در ساحه فارمکولوژیک انتشار نماید. بسیاری لابراتوارها تکنیک های را استفاده می نمایند که سویه مجموعی دوا(دوای وابسته و دوای غیر وابسته) را به عوض تعیین سویه ادویه غیر وابسته با پروتین (که با ارزشتر است) تعیین می نمایند. این موضوع برای دواهای که وسیعاً با پروتین های پلاسمای اتصال نمی نمایند ممکن یک محدودیت سریری نباشد زیرا تناسب پایین اتصال دوا با پروتین چنین وانمود می نماید که تغییرات انفرادی در اتصال پروتینی صرفاً تأثیر نا چیزی بالای غلظت مجموعی دوا در سیروم دارد. از طرف دیگر برای دواهای که وسیعاً با پروتین های پلاسمایی اتصال می نمایند (فصل ۱۱ دیده شود)، تغییر اندک انفرادی در اتصال پروتینی دوا میتواند تأثیر وسیع بالای غلظت پلاسمایی دوا داشته باشد. بهر اندازه که اتصال پروتینی دوا زیاد باشد بهمان اندازه شکل غیر وابسته دوا، یعنی همان قسمت از سویه مجموعی غلظت پلاسمایی دوا که از نظر فارمکولوژی فعال است کوچک می باشد. سایر حالات مساوی اند، مثلاً سویه مجموعی فیتوئین هرگاه نزد یک شخص ۲۰ میکروگرام فی میلیتر باشد و ۵٪ آن بشکل آزاد قرار داشته باشد از حالت که سویه مجموعی فیتوئین ۱۰ میکروگرام فی میلیتر بوده و قسمت آزاد آن ۱۰٪ باشد، عین

معنی را خواهد داشت. (شکل ۱-۱۳). اطباء باید در مورد ادویه که وسیعاً با پروتین های پلاسما وابسته اند و هم در مورد عوامل که سبب تعبیر اتصال پروتینی دوا می شوند، معلومات کافی داشته باشند. بصورت عمومی اتصال پروتینی دوا با پیشرفت سن، کمتر می شود یعنی قسمت آزاد دوا افزایش می یابد. همچنان افزایش قسمت آزاد دوا بیجا در حالات تنقیص البومین سیروم، عدم کفایه کلیه و یا کسانیکه از سایر دواهای بیجا کننده دوا از پروتین بصورت مشترک استفاده می نمایند، بمشا هده می رسد. عوامل متد کره هشدار دهنده اند یعنی نمایانگر آنست که احتمال تنقیص حدود غلظت تداوی و غلظت سمی ادویه بیشتر می شود.



شکل ۱-۱۳: تأثیر تغییرات اتصال پروتینی بالای غلظت پلاسمایی (شرح شکل در صفحه بعدی دیده شود) در شیمای فوق BOUND به معنی دواى وابسته و UNBOUND به معنی دواى غیر وابسته و free fraction به معنی قسمت آزاد دوا است

شرح شکل ۱ - ۱۳: هرگاه برای مریضان A و B، مقادیر مساوی روزانه فینتوئین تطبیق شده باشد. چنین فرض شود که هر دو مریض دارای کلیرانس مساوی فینتوئین آزاد می باشد. به اساس معادله ۳-۱۱، هر دو مریض دارای غلظت ثابت فعال فارمکولوژیک می باشد. با اینهم قسمت آزاد فینتوئین در دو مریض متفاوت می باشد یعنی ۵ فیصد در مریض A و ده فیصد در مریض B می باشد. به این ترتیب غلظت مجموعی دوامربوط قسمت آزاد می باشد. (معادله ۴-۱۱). غلظت مجموعی دوا در دو مریض متفاوت است. سایر مسایل باهم مساوی اند. افزایش در قسمت آزاد دوا سبب تنقیص غلظت مجموعی دوا می شود، بدون آنکه دوا آزاد یا تأثیر سریری آنها تغییری نماید.

تکنایوزی آزمايشات

در جریان نظارت بر غلظت دوايي در سيروم، لازم است فرض شود که ارقام ارائه شده توسط لابراتوار دقيق می باشد. اکثریت لابراتوارها، خصوصاً آنهايیکه با کلينیکها ويا ساير مؤسسات اکا ديمیک درارتباط می باشند، دارای ستاندردهای عالی وکافی کنترل کیفی بوده وارقام ارائه شده آنها میتواند دقيق باشد. با اینهم بعضی از تخنیکهای آزمايشات، مخصوصاً immunochemical مانند Radioreceptor assay، Radio immunoassay و Enzyme multiplied immunoassay ممکن حتی در لابراتوارهای خوب نیز ثابت نباشد. مؤثریت لابراتوارهای تجزیوی دوايي تجارتي که خارج از شفاخانهها قرار دارند، اکثراً مشکوک می باشد. بعضی از آنها مانند لابراتوارهای اکادیمیک مدار اعتبار بوده میتواند ولی بعضی دیگر بیشتر بادرآمد های مالی مصروف بوده واز اعتماد کمتری برخوردار می باشند. لهذا لازم است تا اطباء ازچنین لابراتوارها اسناد کنترل کیفی آنها را غرض مطالعه تقاضا نمایند، خصوصاً درحالاتیکه لابراتوارهای مذکورشناخته شده نباشند. دقيق بودن لابراتوارها میتواند با اجرای مجدد معاینات در دو لابراتوار ويا ارسال یک نمونه ایکه ارقام آن قبلاً تعیین شده باشد ارزیابی شود.

جدول ۲-۱۳: مشخصات متود های آزمایشی غرض تعیین غلظت پلاسمایی ادویه

بسیار وصفی: (سندرد طلایی)

گاز کروماتوگرافی Gas chromatography سپکتروسکوپی کتلوی یا mass spectroscopy

متناسباً وصفی در اکثر حالات:

گاز کروماتوگرافی Gas chromatography

کروماتوگرافی مایع (HPLC) Liquid chromatography و Thin - layer chromatography

کمتر وصفی

راد یو ایمو نو اسی Radioimmunoassay

راد یو ریسیپتور اسی Radioreceptor assay

انزایم مولتیپلاید ایمنو اسی Enzymemultiplied immunoassay (EMIT)

سپکتروفوتو متری Spectrophotometry

کلوریمتری colorimetry

تکنیک اندازه گیری مانند اعتبار تکنیک تحلیلی دارای اهمیت می باشد. بعضی از میتودهای قدیمی فلورومیتیریک و حتی میتود های جدید ایمنو کیمیکل، در پهلوی دوی اصلی، میتابولیت های غیرفعال آنرا نیز محاسبه می نمایند. لهذا هرگاه غلظت پلاسمایی توسط طریقه های مذکور تعیین شده باشد، تخمین غلط و بیش از واقعیت غلظت دوی فعال را در پلاسمای ارائه خواهد نمود (فصل دهم). از آنجاکه اکثریت دواها دارای میتابولیت های فعال اند، لذا ضروری است که میتود تعیین غلظت آنها نه تنها دوی اصلی را احتوانماید، بلکه باید میتابولیت فعال را که در سیروم موجود است، نیز احتوانماید. درین مورد باید اطباء ابتکار عمل را بدست بگیرند، یعنی از لابراتوارها باید تقاضا شود، تا تکنیک های خاص را در مورد هر دو قسمت دوا بکار ببرند. لابراتوار همچنین باید از اختصاصی بودن تکنیک های مستعمله، گزارش داده و در مورد

اینکه آیا میتابولیت های فعال به صورت جداگانه محاسبه شده اند و یاخیر، معلومات ارائه بدارند.

تکنیک های جمع آوری

هرگاه زمان و یا طریقه جمع آوری نمونه ها بصورت مناسب، ترتیب نشده باشد، حتی در شرایط بسیار خوب، غلظت پلاسمایی دوا میتواند بی فایده و حتی اشتباه برانگیز باشد. زمان اخذ نمونه در ارتباط با شروع تداوی ورژیم مقداری، دارای ارزش عمده است.

متعاقب آغاز تداوی دواپی با چندین دوز، زمان غلظت ثابت پلاسمایی مربوط نصف عمر اطراحی دوا است (فصل نهم دیده شود). هرگاه تداوی برای پنج مرتبه به فاصله های مساوی به نصف عمر تطبیق شود، غلظت ثابت پلاسمایی در حدود بیشتر از نود فیصد بدست خواهد آمد و ان زمانیست که باید غلظت پلاسمایی دوا تعیین شود. هرگاه غلظت دوا قبل از حصول غلظت ثابت پلاسمایی تعیین شود محاسبه مذکور غلظت ثابت پلاسمایی را انعکاس داده نمی تواند (شکل ۱۹ دیده شود). هرگاه غلظت پلاسمایی متعاقب بروز تغییرات در دوزاژ تعیین شود، بازهم موضوع فوق صدق خواهد کرد. درینحالت نیز باید زمان مساوی به چهار الی پنج نصف عمر بگذرد تا غلظت ثابت جدید دوباره حاصل شود (شکل ۱-۹ دیده شود).

اطباء اکثراً تأثیر نوسانات میان دوزها را بالای غلظت پلاسمایی در نظر نمیگیرند. دراکثرموارد به استثنای حالاتیکه دوا بصورت زرق وریدی دوامدار تطبیق شود، غلظت واحد و ثابت پلاسمایی حاصل نمی شود، زیرا سویه غلظت دواپی در بین فواصل میان دوزها، صعود و نزول می نماید (شکل ۱۸ و شکل ۲۸). هرگاه فواصل تطبیق دوزها بمنظور ازدیاد متابعت در تداوی و یا بمنظور اقتصادی بودن وسیع باشد نوسانات میان دوزها بزرگ خواهد بود. (شکل ۱۸ دیده شود). درین حالت، غلظت پلاسمایی دواپی بیشتر با آخرین دوز تطبیق شده در ارتباط می باشد. هرگاه نمونه خون

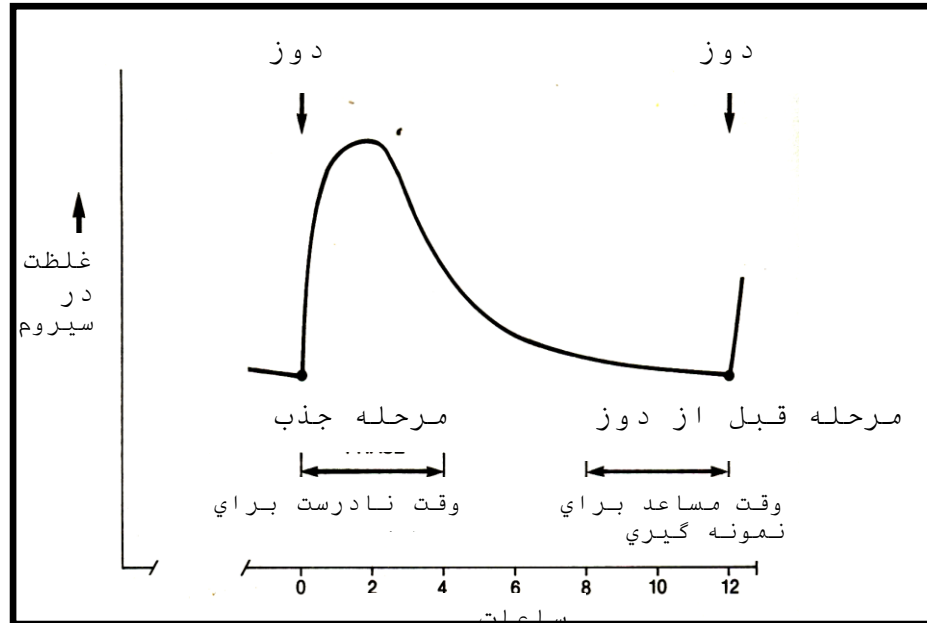
ظرف ۲۴ ساعت بعد از تطبیق دوا گرفته شده باشد غلظت پلاسمایی بیشتر از غلظت واقعی خواهد بود زیرا زمان اخذ نمونه با مرحله جذب مطابقت می نماید. بصورت عموم تعیین غلظت پلاسمایی درست قبل از تطبیق دوز بعدی، بیشتر مفید است زیرا اطباء میتوانند منطقاً چنین فرض نمایند که سویه غلظت پلاسمایی مساوی و یا بیشتر از همین حدود غلظت اصغری می باشد. (شکل ۴۸)، سویه دوا قبل از تطبیق دوز بعدی نیز در جریان روز تغییر می نماید. تحت چنین شرایط هرگاه غلظت دوا درست قبل از اولین دوز روزانه تعیین شود، دارای ارزش فراوان است.

در بعضی وقایع حتی نوع تیوب که در آن نمونه اخذ می شود، میتواند محاسبه غلظت پلاسمایی را متأثر نماید. این حادثه خصوصاً در مورد دواهاییکه قسمأ با Alpha-۱-acid glycoprotein (AAG) اتحاد می نمایند، حقیقت دارد زیرا غلظت مجموعی دوا در پلازما توسط پوش توقف دهنده رابری بعضی تیوب های تجارتي خلا دار که جهت اخذ خون استعمال می شود (مانند Vacutainer)، متأثر شده می تواند.

قبل از اخذ نمونه خون جهت تعیین غلظت پلاسمایی، باید اطباء نوعیت تیوب را تعیین نموده و همچنین حالات را که ایجاب می نماید تانمونه در یخچال نگهداری شده و یا از نور محافظت شود و همچنین حالات عاجل و چگونگی انتقال مود را در لابراتوار، مشخص سازند.

توضیح

مانند سایر پیشرفت های تکنولوژی در طبابت، مراحل ابتدایی علاقه مندی با احتیاطات و انعکاسات انتقادی دنبال می شود. امروز با تعیین غلظت پلاسمایی دوا، به این نقطه رسیده ایم. دیدگاه های انتقادی در مورد اهمیت چنین اندازه گیری ها، استفاده زیرکانه و اقتصادی طریقه های مذکور را سبب می شود.



شکل ۲-۱۳: منحنی شیماتیب حسب پرسیبی روییکه بعد از هر ۱۲ ساعت تطبیق می شود. بزودی متعاقب تطبیق یک دوز، وبعد از رسیدن به نقطه اعظمی دوباره نزول میکند که به مرحله جذب مطابقت میکند. این مرحله برای اخذ نمونه مناسب نمی باشد زیرا ممکن غلظت پلازمایی را بشکل کاذب بلند نشان دهد. همچنین دوام مرحله جذب قابل تخمین نیست، تخمین مناسب بعد از ۴-۶ ساعت متعاقب دوز است. زمان مناسب جهت اخذ نمونه خون غرض تعیین غلظت دوا در پلازما، زمان قبل از تطبیق دوز بعدی می باشد.

فصل چهارم

تأثیرات متقابل فارمکوکینتیک

تأثیرات جمعی یا Additive دواهاییکه دارای خواص فارمکولوژیک مشابه اند، از دیرزمان به اینسو شناخته شده است. بطورمثال تطبیق همزمان یک انحطاط دهنده سیستم عصبی مرکزی با باریتورات ها، انحطاط شدید سیستم عصبی مرکزی را نسبت به تطبیق جداگانه دواهای مذکور، تولید می نماید. برخلاف دواهاییکه دارای خواص متضاد اند سبب نهی و یا معدوم شدن تأثیرات یگدیگر می شوند. بطورمثال تطبیق یک دوی تنبیه کننده مانند کافین، به حیث آنتی دوت تأثیرات انحطاطی الکول شناخته شده است.

در طی دودعه گذشته، کتگوری جدید تأثیرات متقابل دواایی شناخته شده که عبارت از تأثیرات متقابل دو دوا با داشتن تأثیرات مختلف فارمکولوژیک، ممکن باعث تشدید و یا نهی تأثیرات یگدیگر شوند. این نوع تأثیرات متقابل دواایی توسط میکانیزم های مختلفه ممکنه بشمول تغییر در خواص جذب، توزیع، اطراح و کلیرانس دوا، حاصل خواهد شد.

تاریخچه تأثیرات متقابل دواایی

تاریخچه کوتاه ولی شایان توجه تأثیرات متقابل دواایی فارمکوکینتیک، از دیدگاه های مختلف مشابه سایر پدیده های علمی جدیداً کشف شده است که مستقیماً مطابقت با کلینیکی را متأثر نموده است. گزارشات با ارزش تأثیرات متقابل دواایی، مخصوصاً تأثیرات که باعث نتایج معکوس میشد و حتی در بعضی موارد سبب مرگ میشد در اواخر ۱۹۵۰ و در اوایل ۱۹۶۰ بملاحظه رسید. حوادث مذکور وسیعاً انتشار یافت و سبب جلب توجه و علاقه محافل علمی گردید. مطالعات در مورد تأثیرات متقابل دواایی در سالهای ۱۹۶۰ کشف گردید. نگرانی به مشکل مذکور برای اکثریت اطباء نشان داد که هرگاه یک دوا بصورت مشترک با یک دوی دیگر همزمان توصیه شود، باهمدیگر

بصورت متقابل عمل خواهند کرد و سبب تولید زیان وحتى مرگ بعضی افراد که تحت تداوی نا درست قرار گرفته اند، خواهد شد. هر گاه گفته شود که یک نوع تأثیر متقابل دوايي "هیستریا" موجود است مبالغه نخواهد بود.

از اوایل تا اواسط ۱۹۷۰، ساینس دان ها نقش تأثیرات متقابل دوايي را در سریرات مورد ارزیابی مجدد قرار دادند. به اساس سابقه پدیده تأثیرات متفاوت دوايي و به اساس ارزیابی حجم آثار طبی که در مورد موضوع متذکره تحریر شده است بسیاری اطباء به نتایج ذیل نایل آمدند:

با وجود عمومیت پولی فارمسی، یعنی توصیه همزمان بیشتر از یک دوا برای یک شخص، تأثیرات واقعی متقابل دوايي، معمول نمی باشد.

تأثیرات متقابل دوايي فارمکو کینیتیک حتی با وجود وقوع آنها، معمولاً عاری از ارزش سریری می باشد.

تأثیرات متقابل دوايي که دارای ارزش سریری اند، میتوانند به نفع و یا به ضرر مریض باشد.

از جمله تعدادی کثیری مجلات، عناوین، کتب و مقالات دوايي تحریر شده قسمت اعظم آن دارای اغلاط و تعبیر نادرست است.

منابع معلومات

یکی از منابع مهم معلومات را درین مورد، مطالعاتی تشکیل میدهد که در سیستم های invitro و یا در نمونه های حیوانی انجام یافته است. چنین مطالعات بصورت علمی انجام یافته ولی با سریریات ارتباط ندارد. منطقی حکم میکند که تأثیر متقابل دوايي که در یک تست تیوب و یا در یک سیستم غیر حیه بملاحظه می رسد بصورت حتمی در انسان بوقوع نمی پیوندد مگر اینکه به اثبات برسد.

مطالعاتی که بالای حیوانات انجام می شود با وصف آنکه سیستم حیه را احتوا می نماید، در تداوی سریری ارتباط ندارد زیرا در مطالعات مذکور مقداری زیاد دوا به اساس وزن توصیه می شود. از طرف دیگر پروسه های اسقلابی در حیوانات اساساً با انسانها متفاوت اند. اکثراً مطالعه تأثیرات متقابل دواپی بالای جوندگان مانند موش ها انجام می شود، که استقلاب مواد کیمیاوی اجنبی در آنها نسبت به انسانها وسیعاً متفاوت است.

بازهم منطق حکم می نماید که تأثیرات متقابل دواپی که در حیوانات بملاحظه می رسد در انسانها تطبیق شده نمیتواند، مگر اینکه به اثبات برسد. بااینهم تأثیرات متقابل که از مطالعات *invitro* و حیوانات گزارش شده است، وسیعاً بشکل حقایق سریریات ادامه می یابد.

آمار حاصله از مطالعات بالای انسانها به آسانی تعبیر شده میتواند، ولی همیشه منظره واقعی سریری را نمایش داده نمیتواند. بسیاری از تأثیرات متقابل دواپی که گزارش داده می شود، واقعات منحصر به فرد بوده و یا در تعداد خیلی از امراض بملاحظه می رسد. تعدادی کمی از این تأثیرات دارای ارزش بوده ولی قسمت اعظم آن کاذب و یا حادثاتی بوده که هیچگاه باردیگر بصورت تکرار بوقوع نه پیوسته است. بازهم بسیاری گزارشات مذکور سؤتعبیر شده و منحنی حقایق کلینیکی نشان داده شده است.

مطالعات تحت کنترل فارمکوکنیتیک، قسمت اعظم لیتیراتور تحریر شده درین مورد راتشکیل میدهد. افرادی که تحت تجربه قرارمیگیرند معمولاً داوطلبان صحتمند می باشند. هرگاه اشتباه این باشد که دوا (y) بالای فارمکوکنیتیک دوا (x) تأثیر می نماید ابتدا برای شخص داوطلب دوا (x) بصورت آزمایشی یک یا چندین مرتبه تطبیق می شود تا فارمکوکنیتیک دوا مذکور بدون موجودیت دوا دومی (y) معین شود. در مرحله دوم دوا (x) دوباره یا در جریان و یا متعاقب تطبیق دوا (y) تطبیق

می شود. مقایسه فارمکوکینتیک دوی (X) در دو حالت فوق اجازه میدهد تا موجودیت تأثیر متقابل دوی و اندازه آن استنتاج شود. ارزش علمی چنین مطالعات نباید از نظر بیافتد زیرا مطالعات مذکور در مورد عاقبت مواد کیمیاوی اجنبی معلومات بسیار مهمی را ارائه می نماید هنوز هم مطالعات رسمی فارمکوکینتیک نمیتواند تخمینی را در مورد ارزش سریری تأثیر متقابل دوی ارائه نماید. بطور مثال ملاحظه تأثیر متقابل دوی (ویا عدم موجودیت آن) در یک جوان دواطلب صحتمند، نمیتواند دقیقاً بیانگر آن باشد که همین حادثه در میزانی که دواهای مذکور تطبیق می شود بطهور می رسد. و این به آن معنی است که ممکن میزبان دارای سنین پیشرفته باشند و امراض آنان پروسه های استقلابی دوی و چگونگی عکس العمل عضویت را در مقابل دوا تغییر دهد. ثانیاً تأثیر متقابل دوی قابل ملاحظه احصائیوی در مطالعات فارمکوکینتیک، به هیچ وجه یک پدیده با ارزش سریری بوده نمیتواند. بطور مثال هرگاه دوی (Y) باعث تغییر در کلیرانس دوی (X) به اندازه ده فیصد در عموم افراد تحت تجربه شود، از نظر احصائیه با ارزش است ولی ضرور نیست که ارزش سریری داشته باشد.

تعبیر لیترا تور

موضوعات که ایجاب دقت را می نمایند:

حجم آثار که در مورد تأثیرات متقابل فارمکوکینتیک تحریر شده است آنقدر وسیع است که هیچ طبعی نمی تواند همه آنها فراگیرد. اطباءیکه دو دوا را همزمان تطبیق می نمایند، توقع می رود که چندین مرتبه به کتابخانه مراجعه نموده و اطلاعات علمی اولی واصلی را که در مورد مشکلات اختصاصی تحریر شده است، بیابند. قابلیت ارزیابی چنین کتب یک مهارت بسیار مهم سریری است. به منظور فوق طریقه های ذیل پیشنهاد می شود:

عناوین، کتب، مجلات و مقالات و همچنین سایر منابع ثانوی یا دست دوم که در مورد تأثیرات متقابل دوائی تحریر شده اند، باید با تردد مورد ملاحظه قرار گیرند. به استثنای تعدادی قلیلی از تأثیرات مستند متقابل دوائی، باید عموماً اطباء معلومات را از منابع اصلی واولی آن حاصل نمایند.

۲- معلومات که از مطالعات invitro مطالعات بالای حیوانات و یا واقعات محدودی مطالعات بالای انسانها بدست می آید، هیچگاه قطعی بوده نمیتواند. هرگاه همه معلومات دردست داشته به همین شکل که ذکر شد، باشد چنین پنداشته می شود که اصلاً تأثیر متقابل دوائی رخ نداده است.

۳- معلومات که از مطالعات فارمکو کینیتیک تحت کنترل در انسانها بدست می آید، باید بصورت انتقادی ارزیابی شود، یعنی وسعت حدود تأثیرات متقابل دوائی معین شود. همچنین باید دانسته شود که آیا تأثیرات مذکور از یک شخص به شخص دیگر تفاوت می نماید یا خیر، وبالاخره معین شود که تماس دوائی (Y) تا چه مدت برای بروز تأثیرات متقابل دوائی ضروری است.

۴- معلومات که از مطالعات فارمکو کینیتیک ویا اپیدیمولوژیک مریضان واقعی بدست می آید، ممکن برای اطباء کمک کننده باشد، مثلاً: تأثیرات متقابل دوائی به کدام پیمانه در مریضان واقعی بوقوع می پیوندد؟، این تأثیرات بکدام پیمانه سبب تغییرات در تصمیم درتداوی می شود؟ آیا مریضان خاص ویا گروپ از مریضان به این تأثیرات بیشتر آسیب پذیر اند؟

توضیحات

هدف از مناقشات فوق تنقیص مشکلات سریری تأثیرات متقابل فارمکوکینیتیک نیست، بلکه هدف تولید یک دستگاه مناسب به موضوع متذکره است. مؤلفین منابع دست دوم با علاقمندی تلاش میورزند تا مقالات را جمع آوری نموده باخلاصه نمودن معلومات علوم تجربی، ضرورت های موجود رامرفوع نمایند. همچنان منابع مذکور حاوی اغلاط و سوء تعبیر های است که متأسفانه باعث ادامه یافتن همین سلسله می شود. پس به این ترتیب ضرورت است که اطباء علاقمند در مورد تأثیرات متقابل دواپی، قابلیت شانرا در استفاده از منابع علمی و دست اول، ارتقا بخشند.

فصل پا نژدهم

تأثيرات متقابل دوايي فارمکوکينيتيک

ميکانيزم اکثريت تأثيرات متقابل دوايي فارمکوکينيتيک در دو دهه گذشته کشف شده اند. با وجود آنکه تعدادی نسبتاً قليلی از آنها دارای ارزش سريري است. تعداد چنين تأثيرات به اندازه زياد است که برای اطباء مشکل خواهد بود تا همه آنها رافراگيرند. دانستن طريقه ارزيابی کتب که در مورد تأثيرات متقابل تحرير شده است يک مهارت مهم تلقی می شود، همان طوریکه دانستن فرضيه های ميکانيزم تأثير متقابل دوايي با ارزش می باشد.

تأثيرات متقابل دوايي در مرحله جذب

سرعت جذب دوا: تأثيرات متقابل دوايي در مرحله جذب، در صورت حايز اهميت می باشد که سرعت جذب دوا خود با ارزش باشد. تنقيص سرعت جذب دواهای مُنوم (خواب آور) ويا انلجزيک دارای ارزش است، زيراتوليد سريع سرعت اعظمی دوا در خون برای مؤثريت سريري دوا اساسی می باشد (شکل ۳-۶) ولی از جانب ديگر تأثيرات متقابل دوايي که باعث بطائت سرعت جذب آنتی بيو تيک ها و گليکوزيد های ديجیتال می شود، معمولاً بی ارزش پنداشته می شود زيرا سرعت جذب دواهای مذکور تعيين کننده تأثير آنها نمی باشد.

سرعت جذب دوا از اثر هر عوامليکه که باعث تنقيص حرکات معده شود حاصل می گردد. دواهای آنتی کولينرجيک يا انلجزيک های اوپيات حرکات معايی رابطی نموده که باعث بطائت جذب ساير دواهای می شود که از طريق فمی تطبيق گرديده اند. برخلاف، دواهاییکه باعث تسريع حرکات معدی معايی می شود مانند ميتوکلوپراميد،

جذب دواها را سرعت میبخشند. ممکن معمولی ترین تأثیر متقابل دوايي که جذب دوا را متأثر می نماید، تأثیرات غیر وصفی غذا در معده باشد. تطبیق همزمان غذا با دوا سرعت جذب را تنقیص خواهد داد، زیرا معده مملو از غذا تخلیه محتوی معدوی را بطرف ناحیه قریبه امعا رقیقه بتعویق مواجه می نماید. آنتاسیدها دارای تأثیرات متفاوت بالای سرعت جذب دوا اند، آنتاسید های دارای مگنزیوم حرکات معدی معایی را سریع نموده در حالیکه برخلاف، آنتاسید های حاوی الومینوم تخلیه معده را به تعویق مواجه می نماید.

مکمل شدن جذب دوا

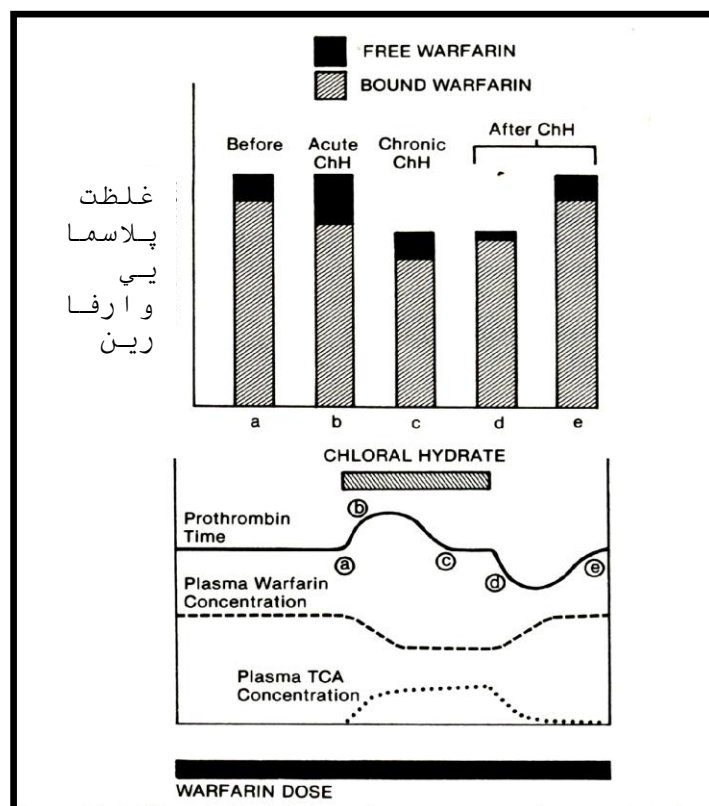
تأثیرات متقابل دوايي که مکمل شدن جذب را متأثر می نماید دارای ارزش سریری می باشد. تغییر سرعت جذب بعضاً بصورت همزمان تکمیل جذب را نیز متأثر می سازد و باید هر دو میکانیسم بصورت مشترک در نظر گرفته شود. تطبیق همزمان تتراسیکلین با نمک های آهن، سودیم بیکاربونات و بعضی آنتاسید ها جذب تتراسیکلین را تنقیص میدهد زیرا سبب ترکیب مرکبات غیر قابل جذب می شود. تعدادی بسیار کمی از سایر دواها چنین تأثیر را سبب می شود. بعضی ریزین های اتصالی و مواد دارای تأثیرات سطحی، مانند کولیستر آمین یا کاولین - پکتین ممکن با جذب سایر دواها مداخله نمایند ولی این تأثیرات بصورت قابل توجه بوقوع نمیآیند و از طرف دیگر دارای ارزش سریری نمی باشند. تطبیق همزمان دوا با غذا سبب اثرات متفاوت و غیر قابل تخمین می شود. غذا میتواند سبب تنقیص یا ازدیاد جذب دوا شود همچنان میتواند بالای جذب بی تأثیر باشد، عامل چنین تأثیرات متفاوت ساختمان کیمیاوی دوا و یا هم نوعیت غذا است. احتمال بروز تأثیرات متقابل دوايي در مرحله جذب میتواند باتوصیه دوا در معده خالی و همچنان با ایجاد فاصله میان تطبیق دو دوا کاهش یابد (یعنی اقلأ فاصله زمانی میان تطبیق دو دوا نیم ساعت باشد).

تأثیرات متقابل دوایی در مرحله توزیع: این نوع تأثیر متقابل دوایی معمول نمی باشد. تطبیق همزمان گوانیتیدین با دواهای ضدانحطاط دماغی برای سیکلیک، مؤثریت گوانیتیدین را بالای فشار خون تنقیص میدهد زیرا دواهای ضد انحطاط دماغی باعث بیجاشدن گوانیتیدین از محل تأثیرش می شود. تأثیر فوق بصورت سریع بوقوع میبندد. تأثیر دیگری که درین اواخر گزارش شده است عبارت از تأثیر مشترک کینیدین بادیجوکسین است که تطبیق همزمان آن دو سبب تنقیص توزیع دیجوکسین می شود کاهش می یابد زیرا اخذ دیجوکسین توسط عضلات اسکلتی تنقیص می نماید. دو دوی متذکره با میکانیزم دیگری نیز تأثیر می نمایند یعنی کینیدین کلیرانس دیجوکسین را متأثر میکند.

نوع دوم تأثیر متقابل دوایی در مرحله توزیع مربوطه بیجا نمودن دواها از پروتین ها اتصالی می شود (فصل یازدهم دیده شود). دوی (X) که بصورت محکم با پروتین های پلازما اتحاد می نماید، در نظر گرفته شود، همچنان میدانیم که صرفاً دوی آزاد از نظر فارمکولوژی فعال می باشد، هرگاه دوی دومی (Y) دارای خاصه اتصال پروتینی بیشتر نسبت به دوی (X) باشد، تطبیق همزمان دوی (Y) سبب بیجاشدن دوی (X) از پروتین های اتصالی شده که در نتیجه سبب افزایش غلظت قسمت دوی آزاد دوی (X) می شود (شکل ۱ - ۵). افزایش قسمت آزاد دوا سبب افزایش گذری تأثیرات دوی مذکور می شود تا آنکه دوا یابه اسقلاب و یا به اطراح موا جه شود. وقتی که تعادل جدید حاصل شود قسمت غیر وابسته و تأثیرات فارمکولوژیک دوی (X) مانند زمان قبل از تطبیق دوی (Y) می شود. ولی غلظت مجموعی دوا (دوی وابسته و دوی آزاد) تنقیص می یابد (فصل سیزدهم دیده شود). تأثیرات مذکور ندرتاً دارای ارزش سریری می باشد ولی زمانی حاصل می شود که دو دوی که همزمان تطبیق می شوند بصورت مستحکم با پروتین های پلازما اتحاد نمایند.

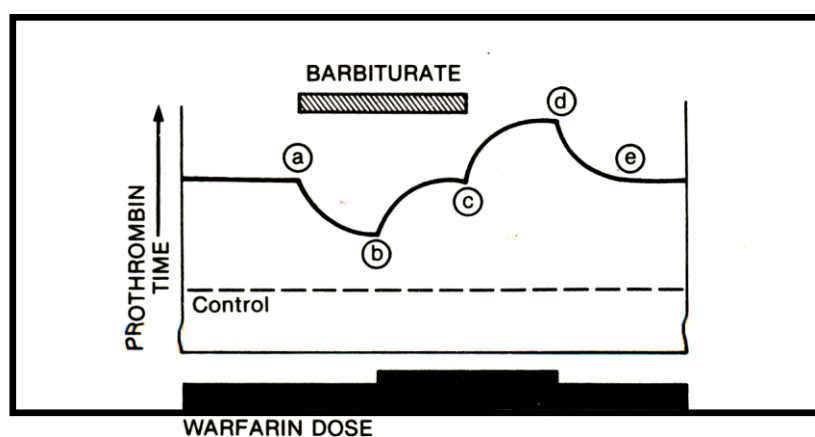
تأثیرات متقابل دوایی در مرحله کلیرانس

تنبیه وظایف میکروزومال کبدی: از جمله اولین تأثیرات متقابل که تشریح می شود، تنبیه ظرفیت میتابولایز کننده کبدی است که بعضاً بنام "تنبیه انزایماتیک" یاد می شود. تعدادی ازدواها (جدول ۱ - ۱۵) به حیث تنبیه کننده های انزایم های مسؤول استقلاب سایر ادویه شناخته شده است که سبب افزایش کلیرانس و تنقیص غلظت ثابت پلازمایی سایر دواهای می شوند که همزمان تطبیق می شود (معادله ۲ - ۸ دیده شود). مهم ترین و معمولترین تأثیر متقابل دوایی عبارت از تنقیص فعالیت آنتی کواگولانت است که از سبب تطبیق همزمان بریتورات ها حاصل خواهد شد. (شکل ۲ - ۱۵). باریتورات ها و سایر دواهای تنبیه کننده انزایم های میکروزومال، ممکن کلیرانس سایر دوا های را که همزمان تطبیق می شوند بلند ببرد. با وجود آن، تأثیر مذکور زمانی دارای ارزش سریری می باشد که تغییر وارده در غلظت ثابت پلاسمایی برای تغییر در تأثیرات سریری کافی باشد (شکل ۳ - ۱۵ و ۴ - ۱۵). باید بخاطر سپرد که تأثیرات متقابل دوایی ناشی از تنبیه انزایم ها، دفعتاً به تعقیب تطبیق دواى منبه بوقوع نمی پیوندد. تنبیه انزایم هایک پروسه بطی بوده و ممکن در ظرف چند روز یا چند هفته از نظر سریری آشکار شود. بر خلاف، قطع دواى تنبیه کننده انزایم های کبدی، سبب ناپدید شدن بطی حالت تنبیه شده می گردد.

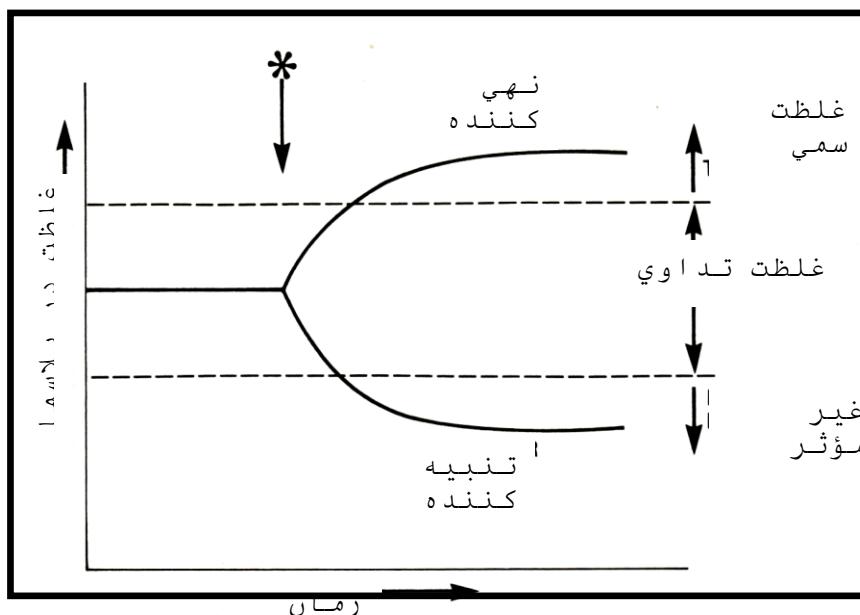


شکل ۱ ۱۵: نمایش شیماتیک تأثیرا کلورال هیدرات بالای تداوی آنتی کواگولانت فمی. در یک مریض که تحت تداوی ثابت با آنتی کواگولانت قراردارد، وارفارین بادوز ثابت روزانه تطبیق میشد، بمنظور تداوی بیخوابی تطبیق کلورال هیدرات نیز آغاز یافت (نقطه a درشیمای فوقانی و تحتانی). کلورال هیدرات به تری کلورواسیتیک اسید تبدیل می شود که باعث بیجا شدن وارفارین از پروتین های اتصالی گردیده و منتج به ازدیاد غلظت وارفارین آزاد می شود (نقطه b شیمای فوقانی) نهایتاً باعث ازدیاد تأثیرات هایپوپروترومبیمییک وارفارین می گردد (نقطه b شیمای فوقانی). چون کبد مقدار وارفارین آزاد اضافی را به استقلال میرساند، لهذا تأثیر مذکور گذری است. در جریان تداوی دوامدار با کلورال هیدرات (نقطه c در شیمای فوقانی و تحتانی)، مقدار مجموعی (آزاد و وابسته) وارفارین، نسبت به زمان قبل از تطبیق کلورال هیدرات تنقیص می یابد. ولی غلظت دواوی آزاد که دارای تأثیرات فارمکولوژیک است تغییر نمیکند (فصل ۱۱ و ۱۳). با قطع کلورال هیدرات عکس

حادثه بوقوع میبندد. تأثیرات وارفارین نهی می شود زیرا وارفارین آزاد با پروتین های که قبلاً مصروف بودند، اتحاد می نماید. چندین روز بعد از توقف تداوی با کلورال هیدرات (نقطه e در شیمای فوقانی و تحتانی)، حالت قبل از تطبیق کلورال هیدرات دوباره برقرار می شود. قابل توجه است که دوز روزانه وارفارین هیچگاه تغییر نمی نماید.



شکل ۲- ۱۵: تأثیر تطبیق باربیتورات بالای تداوی با آنتی کوآگولانت (شیماتیک). مریضیکه تحت تداوی ثابت آنتی کوآگولانت قرار دارد، دوز ثابت وارفارین بشکل روزانه برایش تطبیق می شود. جهت تداوی بیخوابی برای مریض مذکور تطبیق باربیتورات آغاز شد (نقطه a). از اثر تنبیه انزایم های کبدی و افزایش کلیرانس وارفارین ناشی از تطبیق باربیتورات، غلظت ثابت پلاسمایی نزول می نماید (معادله ۲- ۸ دیده شود). فعالیت وارفارین نهی شده و زمان پروترومبین بطرف قیمت نارمل می افتد. افزایش دوز وارفارین (نقطه b) باعث ارجاع کلیرانس و سویه غلظت پلاسمایی دوا بمرحله تداوی می شود. با قطع باربیتورات، تنبیه انزایم ختم می شود (نقطه c) زمان پروترومبین افزایش می یابد و هرگاه وضعیت توسط طیب اصلاح نشود، احتمال انزفه موجود است. تنقیص دوزاژ وارفارین (نقطه d) به زمان قبل از تطبیق باربیتورات غلظت تداوی آنتی کوآگولانت را بارمی آورد. (نقطه e).



شکل ۳- ۱۵: نتایج تأثیرات متقابل دوایی فارمکوکینیتیک یک دوی که حدود غلظت باریک دارد (مانند شکل ۱- ۱). چنین فرض می شود که دوا به یک دوز ثابت روزانه بصورت دوامدار توصیه می شود تا غلظت ثابت پلاسمایی حاصل شود، همچنان فرض می شود که غلظت ثابت پلاسمایی در حدود سویه تداوی قرار دارد. در زمانیکه با تیر افقی و علامه (*) نشانی شده یک دوی تنبیه کننده و یا نهی کننده تطبیق می شود. (بصورت همزمان) دوی تنبیه کننده سبب افزایش کلیرانس و سقوط غلظت وسطی ثابت پلاسمایی (CSS) می شود (معادله ۲- ۸ دیده شود). برعکس تطبیق دوی نهی کننده سبب تنقیص کلیرانس و افزایش غلظت وسطی ثابت پلاسمایی می شود. چون حدود غلظت تداوی دوا باریک است. از باعث تأثیر متقابل با دوی نهی کننده سمیت دوایی واز تأثیر دوی تنبیه کننده، تنقیص موثریت حاصل خواهد شد.

تنقیص ظرفیت استقلاب کننده ادویه

دواهای نهی کننده انزایم ها برعکس تنبیه کننده های انزایم ها، به سرعت تأثیرات شان را وارد می نمایند (جدول ۱- ۱۵). بطور مثال هرگاه کلورامفنیکول در مریضیکه قبلاً تحت

تأثیرات متقابل دواایی بر وظایف کلیوی

لست دواهاییکه در کلیرانس سایر دواها مداخله می نمایند نسبتاً خلص تر است. این تأثیرات ممکن به نفع ویا به ضرر مریض باشد. معمولاً پروپینسید بصورت مشترک با پینیسیلین جهت تأخیر اطراح وادامه تأثیرات پینیسیلین توصیه می شود. همچنان گزارش داده شده است که پروپینسید اطراح سایر دواها را مانند سفالوسپورین، امینوسالیسیلیک اسید، نیتروفورانئوئین وایزونیازید را متأثر می سازد. تأثیر متقابل دیگر عبارت از تأثیر کینیدین و دیجیتال است، که تطبیق کینیدین کلیرانس کلیوی دیجیتال را نهی می نماید.

دواها و یا موادی که تنبیه کننده، گزارش شده اند:

باربیتوراتها، گلو تیتا ماید، کار با ماز بین، فینیوئین، ایتایل الکول و ریفا میسین

دواها ویا موادی که نهی کننده، گزارش شده اند:

دای سولفیرام، ایتایل الکول، ایزو نیازید، استر و جن، کلو را مفینیکول، میتایل فنیدیت، ادویه ضد انحطاط دماغی تری سکلیک، سمیتیدین، پرو پوکسیفن و پرو پرانولول

جدول ۱- ۱۵: لست قسمی دواهاییکه سبب نهی و یا تنبیه میتا بولیزم سایر دواها می شود

تأثیرات متقابل دواایی در کدام حالات دارای ارزش می باشند؟

پولی فارمسی به نحو از انجا یک منبع خطرحدی می باشد. بر عکس تطبیق آگاهانه و دقیق چند دوا بیشتر به نفع مریض خواهد بود تا اینکه به ضرر وی باشد. هرگاه اطباء میکانیزم ممکنه تأثیر متقابل دواایی را بدانند وکتب را بطور واقع بینانه ارزیابی نمایند، میتوانند از بروز تأثیرات متقابل دواایی جلوگیری نموده و یا تأثیرات مذکور را بمنظور فواید تداوی، بکار برند. تأثیرات متقابل دواایی زمانی ارزش سریری کسب می نمایند که دارای طیف تأثیرات دواایی متقابل و وسیع باشند و یا زمانیکه مرض شدید بوده و مریض تحت یک بیلانس ظریف و باریک تداوی قرار داشته باشد. دواهای که دارای حدود باریک تداوی اند، یعنی فاصله میان غلظت غیر موثر و غلظت سمی آنها کمتر است، بیشتر به تأثیرات معروض به متقابل متقابل فارمکو کینیتیک دواایی حائز اهمیت معروض می شوند (اشکال ۳- ۱۵ و ۴- ۱۵ دیده شود).

ضمیمه

منابع معلومات ناشی از تحقیقات در مورد فارمکوکینیتیک

پیشنهادات ما برای اطباء در مورد دریافت و ارزیابی معلومات فارمکوکینیتیک مانند پیشنهادات است که در مورد ارزیابی تأثیرات متقابل دوايي ذکر شد. حتی الامکان، باید از منابع دست اول استفاده شود. تعدادی زیادی از کتب و مجلات فارمکولوژی سریری و تداوی موجود است که اکثریت آنها حاوی معلومات فارمکوکینیتیک نیز می باشند. با اینهم، معمولاً غیرممکن است تا با اطمینان تعیین شود که آیا معلومات موجود در منابع دست دوم، موثق و تازه است و یا خیر. همانند معلومات که در مورد تأثیرات متقابل دوايي ارائه می شود، این اطلاعات نیز بعضاً از یک فصل کتاب به دیگر نقل شده و ادامه میبندند. متأسفانه معلومات کهنه و کمتر دقیق فارمکوکینیتیک ثبت شده در اوراق و در محفظه های دوا و در Physician's desk Reference بملاحظه می رسد.

مجله فارمکوکینیتیک سریری Clinical Pharmacokinetics که توسط دفتر خدمات معلومات دوايي استر لیا نشر می شود، از جمله منابع دست دوم در استثنا قرار دارد. مجله نامبرده علاوه از نشر معلومات تحقیقاتی دست اول در مورد ترتیب دوا، قسمت بیشتر راوقف مضامین در باره فارمکوکینیتیک دوا ها بالای عضویت انسان نموده است. عناوین انفرادی توسط آن محققین تحریر می شود که در مورد خواص کینیتیک دوا یا گروهی از دواهاي تحت آزمایش وهم در مورد استعمال سریری دواهاي مذکور، تجربه داشته باشند. مقالات تحریر شده، کتب را بصورت جامع مورد بحث قرار داده و خواص دواهارا در انسان های سالم وهمچنان عوامل موثر بر خواص فارمکوکینیتیک را(مانند سن پیشرفته، حالت مرضی وتأثیر متقابل دوايي) بصورت خوانا بشکل جدول ارائه

میدارد. از آنجائیکه مقالات مجله مذکور بزودی متعاقب پذیرش، انتشار می یابد، محتوی آن تازه و جدید است.

چگونه میتوان معلومات فارماکوکینیتیک را دریافت ؟

اطباءیکه طالب معلومات در مورد کینیتیک دوا یا گروهی ازدواها باشند، میتواند آخرین مقالات را با نظراندازی به فهرست شماره های اخیر Clinical pharmacokinetic دریابند. موضوع بعدی در یافت عنوان مناسب در Index Medicus است. کتاب مذکور اساساً مقالات مختلفه را که درکتب دوره یی بیومیدیکل انتشار می یابد، جمع آوری و تصنیف می نماید. اندکس میدیکوس (Index Medicus) بصورت ماهوار انتشار می یابد ودر اخیر هر سال شماره های نشرشده دریک جلد جمع آوری می شود. عناوین که در مورد یک دوا یا گروهی از دواهای طبی پنج سال گذشته تحریر شده است ظرف ۳۰ الی ۶۰ دقیقه مرور شده میتواند. به این ترتیب اطباء میتوانند نشریه حقیقی را که در مورد معلومات فارماکوکینیتیک تحریر شده است، بیابند.

منابع لیترا تور در مورد فارمکوکینیتیک سریری

مجلات

Clinical Pharmacokinetics

منابع معلومات فارمکولوژیک

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Clinical Pharmacokinetics

Journal of clinical Pharmacology

British Journal of clinical Pharmacology

European Journal of Clinical Pharmacology

سایر منابع :

Journal of Pharmacokinetics & Biopharmaceuticals

Biopharmaceutics and Drug Disposition

Drug Metabolism Reviews

International Journal of Pharmacokinetics

Pharmacology

Journal of Pharmacy & Experimental Therapeutics

Arzneimittel – Forschung

Clinical pharmacy

Therapeutic and Monitoring

Acta Pharmacologica et Toxicologica Drugs

Drugs Development Research

Journal of Pharmacy and Pharmacology

مجلاتى كه بیشتر مطالب مذکور را احتوا می نماید، در فوق ذکر شد. شناخته شده

ترین آنها عبارت از مجله

Clinical Pharmacology & Therapeutics است که در کتاب خانه های اکثر

شفاخانه ها موجود می باشد.

سایر مجلات که در لست اول ذکر شده است در کتابخانه های مراکز بزرگ طبی و فاکولته های طب، بدسترس قرار گرفته می تواند.

همچنان معلومات دست اول در مورد چگونگی خصوصیات دوا در عضویت انسان، در تعدادی از مجلات که مختص به فارماکوکینیتیک نمی باشند نیز بملاحظه میرسد. عناوین پر ارزش در مجلات پرتیراژ کلینیکی مانند:

New England Journal of Medicine ; Annal of Internal Medicine;
Journal of the American Medical Association; Lancet ; Archives of Internal Medicine ; British.

و مجلات اختصاصی کلینیکی نیز انتشار می یابد.

تبصره: امروز با دسترسی به اینترنت میتوان تعداد قابل ملاحظه مجلات فوق را از آن طریق دریافت کرد.)