هو الشافی

مبحث : فارماکولوژی

جلسه : 2 تاریخ : 90/12/ 16

استاد : دکتر شیرازی اعضای گروه : نیک زاد، محمدی ،تمجید

pharmacy of sbmu

مباحث فارماکولوژی به دو دسته تقسیم می شود :

1) **دارو از نقطه ی اثر و عوارض آن** (جزوه نویس:احتمالا فارماکودینامیکه!)

2) **دارو به جز اثر آن** (احتمالا منظور استاد همون فارماکوکینتیکه!! تعریف های صفحه بعد رو ببینید!)

رنگ، شکل و بو جز اثرات دارو تقسیم بندی می شوند- خیلی از دارو ها اثر Placebo دارند یعنی اثری که به مواد دارویی موجود در آنها هیچ ارتباطی ندارد.

مثال : قرص Clidinium C به مدت طولانی با رنگ سبز عرضه می شد. در این بین این قرص با رنگ و شمایل متفاوت نیز تولید شدو با تعجب مشاهده شد که در غیر حالت سبز رنگ آن، با وجود مواد دارویی موثر یکسان ، خاصیت و اثر قرص های سبز را نداشت !

در واقع دیدن رنگ اثر ارگانولپتیک یا Placebo دارد و اثرات دارو در فرد به محض دیدن دارو شروع می شود. می توان گفت اثر بخشی دارو تا حد زیادی به بینایی شخص و اطلاعاتی که از ظاهر دارو دریافت می کند وابسته است، مثل غذا خوردن که دستگاه گوارش فرد با دیدن غذا شروع به فعالیت می کند(ترشح بزاق،...).

پس بسیاری از مواد جانبی که همراه قرص ها وجود دارد روی اثر نهایی دارو بر بدن اثر دارند. این اثر گاه به صورت روانی و تلقین ذهنیت خاص نسبت به داروست و گاهی هم به صورت اثر در نحوه ی رهایش مواد دارویی خود را نشان میدهد. (البته نحوه ی راهیش به اثر ارتباطی نداردو بعد از رهایش دارو، اثر مطرح می شود)

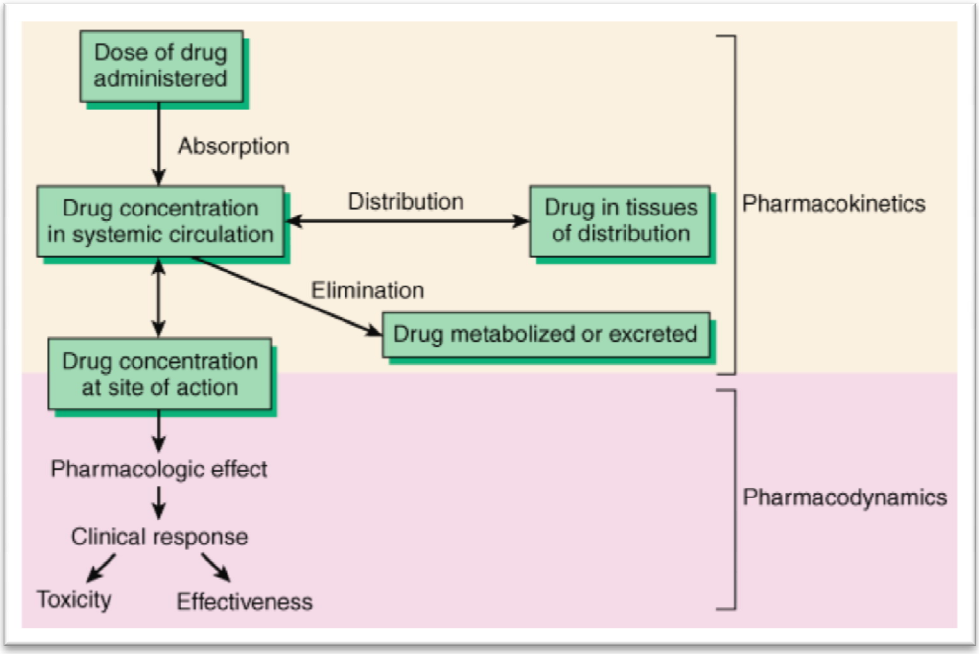
البته توجه داشته باشیم که رنگ سبز فقط اثر روانی دارد و نه اثر درمانی. به طور مثال اگر چشمان فرد را ببندیم و قرص Clidinium C نارنجی به او بدهیم و به او بگوییم که نوع سبز را به او داده ایم باز هم اثر روانی خود را برای تاثیر دارو خواهد داشت. در واقع ذهنیتی که فرد از اثر بخشی قرص های سبز رنگ دارد، خود به عنوان عاملی در اثر بخشی داروعمل می کند.

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک (تعاریف مفهومی):

- ✓ **فارماکو کینتیک** ← هر چیزی که مربوط به اثرات بیولوژیکی دارو نباشد، یعنی همه ی جوانب دارو، بجز اثرات بیولوژِیک آن روی بدن
- ✓ **فارماکو دینامیک** ← شامل همهی مسائلی است که به اثرات بیولوژیک دارو مربوط می شود، مثل میزان مصرف دارو، روش مصرف، تداخل اثرات دارو ها با هم، تداخلات دارو ها و غذا، اثرات Placebo

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در TEXT :

- ✓ **فارماکو کینتیک** ← اثراتی است که بدن روی دارو می گذارد(مثل اثر اسید معده و یا کبد روی دارو ها ، که در هیچ کدام اثر دارو بر بدن مطرح نیست). فارماکوکینتیک یکی از مسائل مهم سرنوشت دارو یا Fate of Drug است.
- ✓ **فارماکو دینامیک** ← اثراتی که دارو روی بدن دارد .



البته این تعاریف مشکلاتی هم دارد، از جمله اینکه ممکن است دارو در خارج از بدن متحمل تغییراتی شود مثل ترکیب و اثر اکسیژن هوا روی دارو.

بدن و تعریف آن در فارماکوکینتیک:

در تعاریف فارماکو دینامیک و فارماکو کینتیک، گفته شد که این دو زمینه، اثرات دارو بر بدن و اثرات بدن بر دارو را بررسی می کنند.اما سوال مهم تر این است که منظور ما از کلمه بدن در این تعاریف دقیقا چیست؟

باید در نظر داشته باشیم که در بررسی اثرات دارو ، مثل اثر دارو بر اسید معده یا اسید معده بر دارو "معده " بدن نیست!

برای درک بهتر این طور تصور کنید که معده ، یک بالن ژوژه حاوی اسید است که درون آن سود ریخته شده است. در واقع اثر اسید معده بر دارو ، همانند یک واکنش شیمیایی ساده است که درون بالن ژوژه (محیط معده به عنوان خارج بدن) صورت گرفته و هنوز دارو اثری روی بدن نگذاشته است.

برای درک بهتر اثرات دارو بر بدن، بهتر است ابتدا بدن را تعریف کنیم .اگر دو استوانه تو در تو تعریف کنیم، که درون هم قرار گرفته اند، بدن حد فاصل این دو استوانه را شامل می شود و محیط دستگاه گوارش، بدن محسوب نمی شود، حد خارجی بدن شامل پوست، مخاطات خارجی و حد داخلی آن شامل سلول های پوششی دستگاه گوارش است.

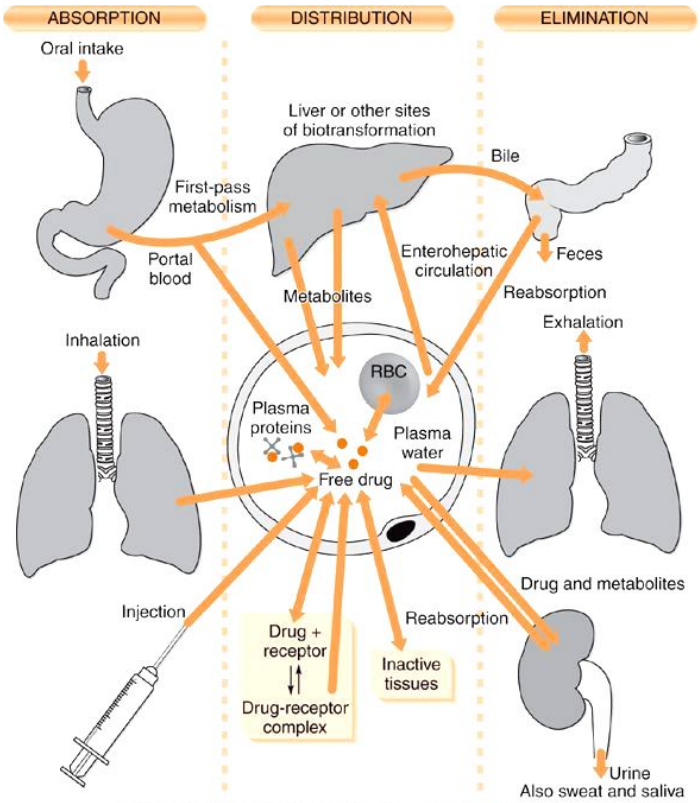
- مثال اول: Activated Chatcoal ماده ای است که حالت رزینی و جاذب دارد. این ماده از طریق دهان مصرف شده و در طول دستگاه گوارش حرکت کرده و اصلا جذبی به بدن ندارد. اتفاقاتی که در جریان حرکت این ماده در دستگاه گوارش می افتد به طور کامل شیمیایی است و اصلا ارتباطی با بیولوژی ندارد.
- مثال دوم: Steam Quick که به عنوان لاغر کننده ! استفاده می شود در واقع ماده جاذب چربی غذاست که طبق تعریفی که ما از بدن داشتیم، با بدن کاری ندارد و پس از جذب چربی های غذا بدون هیچ اثر بیولوژیکی از بدن حذف می شود.
- مثال سوم: موادی وجود دارند که به صورت محافظ دست استفاده می شوند این موادروی پوست استفاده شده و در مجاورت هوا خشک می شوند و پس از استفاده نیز با آب قابل شستشو هستند. این مواد نیز اثرات بیولوژیک بر بدن ندارند.

سرنوشت داروها :

1) جذب (Absorption) ← اولین بخش از سرنوشت دارو ها در بدن است. این کار ممکن است به صورت استنشاقی، تزریق وریدی یا جذب از راه گوارش اتفاق بیفتد.

2) توزیع (Distribution)← دارو به هر نحو که جذب شده باشد، توسط سیستم گردش خون و لنف در بدن توزیع خواهد شد.

3) حذف (Elimination)← پس از اثر دارو ، دارو از بدن حذف می شود، دفع از را بزاق، سیستم گوارش، دستگاه ادراری از بدن خارج می شود.



Pazdernik & Kerecsen : Rapid Review Pharmacology, 3rd Edition
Copyright © 2011 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

در فارماکوکینتیک از علم ریاضیات استفاده می شود. تا وقتی که در فارماکوکینتیک بتوان از ریاضیات حسابی استفاده کرد، در محاسبات مربوط به آن از حساب استفاده می شود. هر جای دیگری که نتوان محاسبات مربوطه را با این نوع ریاضیات انجام داد، باید به نوعی معادلات را عوض کرد و مثلا از محاسبات لگاریتمی ، لاپلاس و... استفاده کرد.

در واقع ما مفاهیم را به صورت عددی بررسی خواهیم کرد و نتایج را روی سیستم بدن اعمال وی کنیم. مثل مول و مولکول که به تعداد $6.022*10^{22}$ ذره مولکول از یک ماده مول گفته می شود. در واقع *مفاهیم کیفی را به مفهوم کمی و عددی تبدیل می کنیم.*

در بررسی دارو ها به این نحو عمل می کنیم و مفاهیم را به صورت عددی بیان می کنیم تا بررسی آن ها ملموس تر و قابل فهم تر باشد. به طور مثال 10 ملکول از راه گوارش مصرف می شود پس از 10 دقیقه چند ملکول از آن وارد بدن می شود و چند مولکول داخل لومن روده باقی می ماند؟ از این تعداد جذب شده ، چه تعداد وارد سیستم خون شده و چه تعداد در کبد وجود دارد و ... پس از شمارش ملکول ها ، آن ها را در یک راستا مثل زمان بررسی می کنیم، که مثلا در زمان t_0 چه تعداد ملکول در خون داشتیم و در t_1 چه تعداد در خون داریم. این نوع بررسی اساس فرآیند فارماکوکینتیک را تشکیل می دهد .(طبق تعریفی که "استاد" از کینتیک ارائه دادند :بررسی یک پدیده ی کمی در یک راستا مثل زمان)

تقسیم بندی بدن :

به دلیل پیچیدگی بدن و ساده کردن بررسی اثرات فارماکوکینتیکی داروها، بدن به قسمت های فرضی تقسیم می شود که کمپارتمان Compartment نام دارند. مثل تمام بافت های چربی بدن(چربی زیر پوست، اطراف شکم،اطراف کشاله ران و ...) آب بدن(آب درون سلول ها، آب درون خون ، آب میان بافتی و ..) خون (خون سیاهرگی، خون سرخرگی)

مسئله ی مهمی که اینجا با آن مواجه می شویم، درجه ی اغماض است و اینکه تا کجا اغماض کنیم(*منظور نحوه جداسازی ارگان ها از هم است*) مثلا آب میان بافتی بدن و اینکه آیا درست است که آب درون سلولی و آب میان بافتی و آب خون را سه کمپارتمان در نظر بگیریم و یا نه؟

الزاما دقیق بودن بیش از حد مناسب نیست ! چون دقت بیش از حد باعث *انحراف* می شود اگر تمام چربی های بدن فارغ از مکان آن، یک سرنوشت برای دارو رغم می زند، بهتر است تمام چربی های بدن را یک کمپارتمان در نظر بگیریم،در غیر این صورت به گونه ی دیگری عمل می کنیم. به طور مثال اگر دارویی در بافت چربی مغز ، اثر دیگری داشته باشد، این بافت چربی را با بقیه کمپارتمان چربی یکی در نظر نمی گیریم. یا اینکه مثلا چربی موجود در پستان را با توجه به اثری که در ترشح مواد مختلف در شیر دارد، با بقیه کمپارتمان چربی بدن یکی در نظر گرفته نمی شود. پس برای اعمال دقت خود دلیل داشته باشیم و توجه کنیم که دقت بیش از اندازه باعث خطا خواهد شد.

امروزه با تحقیقاتی که انجام شده کل خون فارغ از سیاهرگی و سرخرگی و مویرگی بودن آن یک کمپارتمان در نظر گرفته شده و *کمپارتمان مرکزی* نامیده می شود. چون در نهایت دارو به هر طریقی که وارد بدن شود، از طریق خون در بدن پخش خواهد شد.در کنار کمپارتمان مرکزی ، کمپارتمان های دیگری نیز در نزظر گرفته می شود . مثل کبد که به دلیل داشتن آنزیم های فراوان حتم روی دارو اثر گذار خواهد بود و یک کمپارتمان در نظر گرفته می شود. و یا مغز که به دلیل اهمیت خاصی که دارد یک کمپارتمان در نظر گرفته می شود.

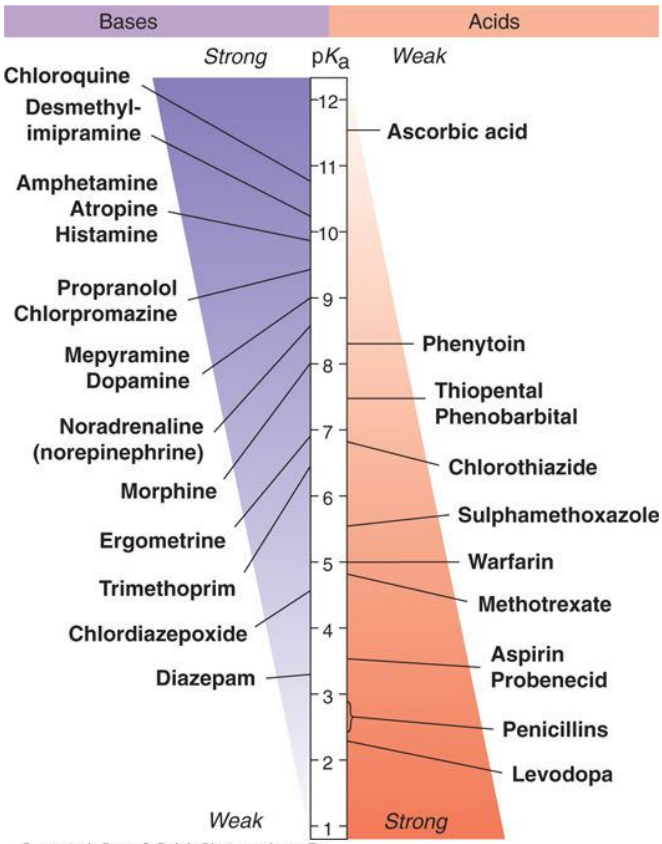
*پس تقسیم بندی بدن به کمپارتمان ها و زیرسنجی که انجام می دهیم با توجه به **اهمیت و اثرات دارو** در بخش های مختلف انجام می شود .*

توزیع دارو در کمپارتمان های مختلف بدن :

دارو ها بر اساس هیدرو فیل یا لیپوفیل بودن که توسط pKa آن ها تعیین می شود، توزیع متفاوتی در بافت های مختلف بدن دارند . به طور مثال دارو هایی که pKa بالایی دارند مثل کلروکین، آمفتامین یا آتروپین به مقدار بیشتری در بافت های چربی توزیع می شوند و به میزان کمتری وارد بافت های مائی می شوند(مثل عضلات،آب میان بافتی،...).

دارو های هیدرو فیل تر مثل پنی سیلین ها، آسپرین و وارفارین بیشتر در بافت های مائی توزیع می شوند تا بافت های چربی. پس موقع تجویز دارو به این مسئله توجه می کنیم که به عنوان مثال تجویز دیگوکسین که دارویی هیدروفیل است باعث بالا رفتن مقدار آن در بافت های ماهیچه می شود تا بافت های چربی بدن .

یا مثلا دارویی تجویز می شود که خاصیت هیپوفیلی دارد و بافت هدف آن Target organ مغز است. پزشک باید آگاه باشد که به دلیل ماهیت لیپوفیلی این دارو، بیشتر مقدار تجویزی این دارو، در بافت های چربی بدن تجمع خواهد یافت. دانستن این مسئله در مقدار تجویز دُز هم اهمیت دارد. به طور مثال دارویی که به شدت هیدروفیل است می توان پیش بینی کرد که این دارو حداکثر یک تا دو ساعت در خون خواهد ماند و به سرعت از طریق جریان خون به کبد منتقل شده، متابولیزه شده و توسط ادرار از بدن دفع خواهد شد.



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.

مطالب مطرح شده تنا اینجا، مطالبی بود که مربوط به اثر دارو نمی شد و به محاسبات ریاضی، سرنوشت دارو و نحوه ی جابه جایی مربوط بود که در راستای زمان مطرح می شد.این مطالب اساس فارماکوکینتیک را تشکیل می دهد.

بحث دارو های آزاد و غیر آزاد در فارماکوکینتیک :

دو وجه ی دارو وجود دارد که بسیار اهمیت دارد:

- دارو های آزاد (Free)
- دارو های غیر آزاد (Bind)

باید توجه داشته باشیم که مقدار داروی تجویز شده به صورت قرص یا اشکال دیگر همان مقداری نیست که اثر خود را می گذارد. زیرا برای یک دارو تا رسیدن به بافت هدف و اثر گذاری ممکن است اتفاقات زیر اتفاق بیفتد:

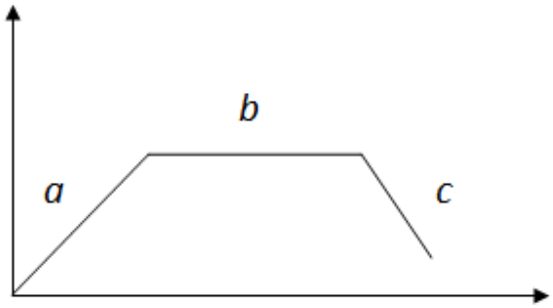
- مثلا در قرص 350 mg آسپیرین تجویزی برای یک فرد، اگر 300 mg ماده ی موثره وجود داشته باشد، بخشی از این ماده ممکن است در بدن فرد به پروتئین خاصی متصل شده و اثر دارویی خود را از دست بدهد. یا اینکه بخشی از ماده ی موثره آسپیرین تحت تاثیر آنزیم های خاصی قرار بگیرد و اثر داروی آن از بین برود.

پس میزان اتصال به پروتئین (Protein Binding) جز موارد بسیار مهم فارماکوکینتیک است. که باید پزشک قبل از تجویز دارو اطلاع داشته باشد.

میزان Protein Binding یک دارو به خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو بستگی دارد.از طرفی اتواع مختلفی از پروتئین با بار های مثبت و منفی وجود دارد. *مثلا آلبومین کاملا بار منفی دارد* یا نوعی از *گلیکوپروتئین که بار مثبت دارد*. باید اطلاع داشته باشیم که دارو ی ما تمایل به اتصال به کدام نوع پروتئین را دارد و دیگر اینکه از هر کدام یک از این پروتئین ها چه مقدار در بدن وجود دارد. خود ساختار پروتیئن و انواع اسیدآمینه موجود در آن جز فاکتور های است که تعیین کننده اتصال دارو به پروتئین است.

پس در بررسی سرنوشت دارو، باید در نظر داشته باشیم که چه مقدار دارو در بخش های مختلف بدن به پروتئین ها متصل شده و اثر دارویی خود را از دست می دهند چون این حالت آزاد Free دارو است که اثر درمانی و دارویی مورد نظر ما را خواهد داشت.

تقابلات بین کمپارتمان ها در فارماکوکینتیک دارو و میزان K :



مقداری از داروکه در کمپارتمان مرکزی (خون) وحود دارد با گذشت زمان وارد کمپارتمان های دیگری مثل عضلات، جفت و... می شود. به عنوان مثال نمودار مقابل میزان یک دارو را در یکی از کمپارتمان های بدن بر حسب زمان نشان می دهد:

در قسمت a مقدار دارو در حال افزایش است در قسمت b مقدار دارو ثابت و در قسمت c کم کم مقدار دارو رو به کاهش می گذارد.

با توجه به ماهیت این نمودار که به صورت خط است می توان برای هر مرحله از نمودار یک معادله خط نوشت و فارماکوکینتیک آن دارو را بر حسب آن معادله به صورت کمی در آورد.

در مورد این مثال می توان گفت که داروی مورد بررسی ما، سه سرنوشت در بافت های بدن خواهد داشت(a-b-c نمودار).

ممکن است این دارو در بافت هدف Carrier داشته باشد که این Carrier پس از گذشت مدت زمانی اشباع می شود. شیب خط در a بستگی به درجه فعالیت این Carrier دارد . و هر چه کم فعال تر باشد، شیب کمتر است. و هرچه فعال تر باشد شیب نمودار بیشتر خواهد بود. پس می توانیم به کمک مفاهیم ریاضی یک پدیده بیولوژیکی را از نظر کمی توصیف کنیم.

نمودار بالا فقط یک مثال بود و ممکن است این نمودار برای دارو های دیگر هذلولی، سهمی و ... باشد.شیب خط در نمودار بالا *ضریبی* است که *مقدار ثابتی* دارد و طبق آن ضریب مقدار دارو در بافت هدف افزایش یا کاهش می یابد.

میزان این ضریب به *غشای بافت و خود دارو* بستگی دارد و K نامیده می شود یعنی برای یک دارو، به طور مثال، غشای سلول های مغزی با یک ضریب دارو را عبور می دهند و غشای سلول های عضله با ضریب دیگر. این مسئله در پیش بینی مقدار دارو در بافت های مختلف بدن اهمیت دارد.

مثال: با داشتن میزان K برای سد خونی مغزی و با جایگذاری آن در فرمول معادله خط آن می توان میزان دارو را در مغز پس از گذشت مدت زمان معین بدست آورد. در همین مثال اگر سد خونی مغزی فردی آسیب ببیند، دیگر K آن بافت همان مقدار قبلی نیست و تغییر می کند.پس تنها زمانی که اتفاق خاصی مثل آسیب بافتی نیافتاده باشد، K ثابت می ماند.

پس *با داشتن خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو ها و مقدار K می توان مقادیر دارو و میزان تغییرات آن در بافت های مختلف بدن را بر حسب زمان بررسی کرد*. در تجویز دارو هم باید به مقادیر K توجه داشت. به طور مثال تجویز دارویی که دفع کلیوی دارد برای فردی که کلیه او از کار افتاده(دیالیزی)است بایستی با در نظر گرفتن این مسئله و K جدید انجام شود.

بحث میزان K در افرا مختلف به ویژه در درمان با دارو های بسیار حساس و خاص اهمیت فراوانی دارد . این مسئله در پزشکی جدید تحت عنوان Personalized therapy شناخته می شود و بیان می کند که برای هر داروی تجویزی نحوه و میزان تجویز دز های لازم بایستی با در نظر گرفتن ویژگی های خاص همان فرد انجام شود. (مثل داروی Warfarin که یک ضد انعقاد است و تغییرات دز آن در افراد مختلف به دلیل ویژگی های خاص فیزیکی هرکدام با عوارضی همراه بوده.))

***نکته مهم:**

کینتیک حذف،بودن،عبور یا تغییر ویا Protein Binding ممکن است تحت اثر خود دارو هم تغییر کند.مثل داروی فنوباربیتول. با تجویز دُز اوّل از این دارو،دارو با یک سرعت خاصی از کمپارتمان حذف می شود.با تجویز دوم ، بدلیل فعال تر شدن آنزیم تخریب کننده ی آن ، شیب و سرعت حذف با دُز اوّل متفاوت خواهد بود.

بعضی از دارو ها هم ممکن است باعث غیرفعال شدن آنزیم حذف کننده آن شوند.در این گونه موارد باید دقت و توجه یشتری در تجویز داروها داشته باشیم.

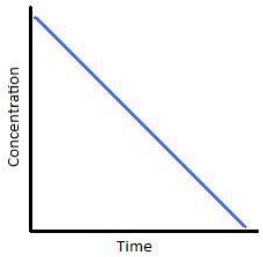
اگر safety margine دارو بالا بوده و شخص تغییرات غلظت آن را میتواند تحمل کند، برحسب ویژگی های عمومی مقادیری تعیین شده و به صورت عمومی استفاده میشود. اما اگر safety margine دارو کم باشد،برای هر فردی محاسبات مخصوص صورت میگیرد تا تجویز دارو انجام شود.

معمولا ثابت ورود دارو(رفتK_1) با ثابت خروج دارو(برگشتK_2)،هم برابر بوده و قرینه هم هستند اما گاهی پیش می آید که دارو برگشت ندارد و در بافت حذف می شود که این موارد را هم باید در نظر گرفت.

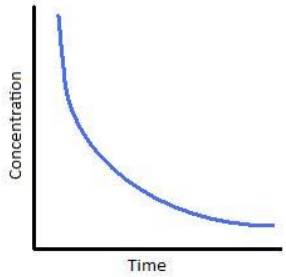
*چند نوع K مهم:

$k_{absorption}$ $k_{metabolism}$ $k_{elimination}$

کینتیک داروها براساس نوع محاسباتی که انجام میدهیم به صورت مرتبه صفر، مرتبه **1**، مرتبه **2** و... طبقه بندی میشوند.

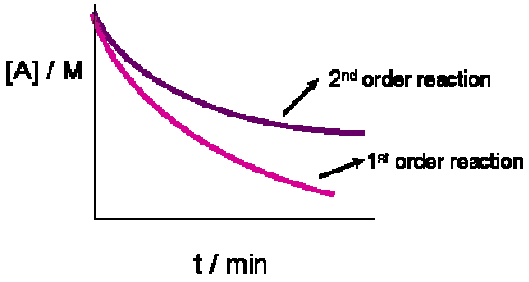


از نظر مفهومی مرتبه صفر، به این معناست که دارو تحت تاثیر فقط یک عامل(غلظت) قرار دارد و فاکتور دیگری روی آن اثر ندارد:



اگر یک عامل بیولوژیک علاوه برغلظت روی کینتیک دارو اثرگذار باشد، به آن مرتبه اول،یا first order گفته میشود.این عامل بیولوژیک ممکن است یک آنزیم یا carrier باشد.

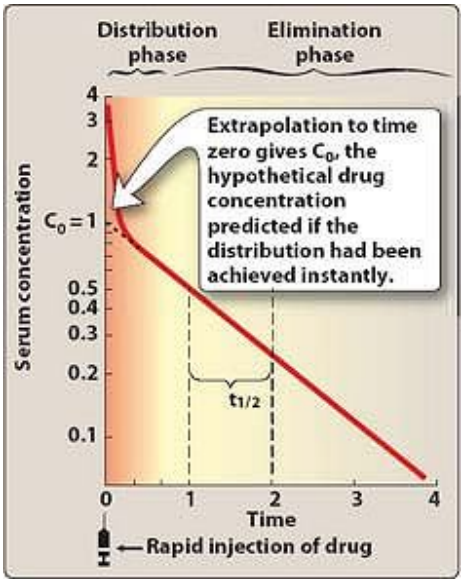
اگر کینتیک دارو مرتبه **2**(second order) باشد، یعنی دو عامل روی کینتیک دارو اثر دارد و ...



بیشتر اوقات پس از بدست آوردن نمودار کینتیکی دارو، نمودار را تجزیه کرده و براساس آن مکانسیم های مختلف ارائه میشود.مثلا ممکن است در جریان بررسی نمودار کینتیکی دارو، با تجزیهء نمودار، حدود **5000** مکانیسم مختلف،از جذب دارو در لومنِ گوارش تا رسیدن به خون، دیده شود. واضح است که بررسی تمام این **5000** مکانیسم مشکل است. اینجاست که مسئلهء اغماض مطرح می شود. در جریان اغماض، مکانیسم های مشابه را شناسایی کرده و یکی(یکسان) در نظر میگیریم، یعنی ممکن است **300** مکانیسم آن با هم مشابه بوده و در یک دسته قرار گیرند، **200** مکانیسم دیگر هم بدلیل تشابه در یک دسته قرار گیرد.

پس از این دسته بندی می توان در مورد فعالیت های کینتیکی دارو نتیجه گیری کرد.

مفهوم Cp:



Cp به معنی غلظت دارو در پلاسماست(Concentration in plasma). در این نوع غلظت مقدار دارو در خون در واحد زمان بررسی میشود. Cp در صورتیکه بدن انسان حالت نرمال داشته باشد و عوامل مختلف مثل آسیب و ... بدن را تحت تاثیر قرار ندهد سیر ثابتی دارد. این سیر یکنواخت باعث می شود که اتفاقات کینتیکی دارو با سیر یکنواختی انجام شود. مثلاً جذب دارو نسبی است و این نسبت ثابت است. یعنی مثلاً اگر بین t_0 و t_1 ، ده درصدِ دارو جذب شده باشد، بین t_1و t_2 هم ده درصدِ دارو جذب خواهد شد.

دفع دارو هم با سرعت ثابتی انجام می شود.از این مسئله (ثابت بودن k دفع) برای تعیین نیمه عمر یا half life دارو استفاده می شود.

Half life بسیار کاربردی تر از قابت سرعت است و بر اساس آن پزشک می تواند با محاسبات ساده ای زمان حذف دارو و زمان تجویز دُزهای بعدی را تعیین کند.نیمه عمر برای هر دارو در حالت طبیعی ثابت است.(نیمه عمر و Cp در بروشور هر دارویی ارائه می شود.)

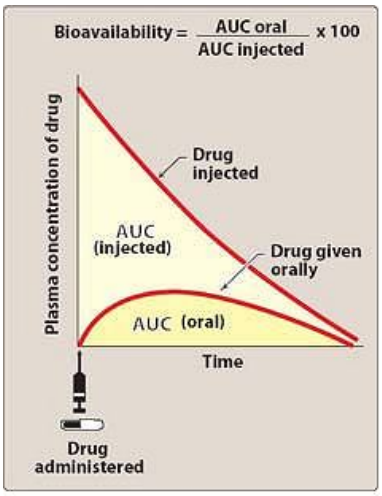
Cp_0 به طور تئوری لحظه ای را نشان می دهد که کل دارو به یکباره بر بدن اعمال می شود.Cp_0 واقعی نیست چون حتی در تزریق IV(داخل وریدی) هم در یک لحظه امکان اعمال تمام دارو بر بدن وجود ندارد. اما می توان نزدیک به مقدار واقعی با امتداد

خطی، مقدار آن را بدست آورد. این مقدار به پزشک یک ایده کلّی میدهد. مخصوصاً برای پزشکانی که روی بیماران critical و یا مسمومین کار میکنند (درباره نحوهء توزیع و حذف از بدن).

میزان کل دارو در کل زمان حضور آن در بدن:

یعنی از زمانیکه دارو به فرد داده شده تا زمانیکه دارو از بدن حذف می شود. البته اگر قدری دقیق تر نگاه کنیم، هیچگاه دارو از بدن به طور کامل حذف نخواهد شد و در هر half life میزان دارو به نصف میزان قبل میرسد. در این باره اظهار می شود که هر ماده ای که بدن با آن برخورد می کند تا آخر عمر با انسان همراه است و فقط مقدار آن با گذشت زمان به قدری کم خواهد شد که دیگر اثر بیولوژیکی از دارو مشاهده نخواهد شد. برای آسانتر شدن بررسی، جایی که دز آن دیگر اثر بیولوژیکی از دارو مشاهده نشود را نقطهء پایان حضور دارو در بدن در نظر خواهیم گرفت.

سطح زیر منحنی(AUC):



AUC معرق این مسئله است که از زمان برخورد دادن دارو با بدن تا زمان حذف شدن دارو از بدن، چه مقدار دارو در بدن وجود داشته است.

بطور مثال، فردی کپسول آموکسی سیلین **500** میلی گرمی مصرف کرده است.این طور به نظر میرسد که فرد **500**mg آموکسی سیلین دریافت کرده است.اما درواقع اینطور نیست.ریاضی بررسی کینتیکی این دارو، ریاضی حسابی نیست و ریاض تجمعی است. بدن ما از این دارو اثر میگیرد و این اثر بصورت تجمعی خواهد بود. یعنی اگر در زمان t_0 اثر دارو **10** باشد، در زمان t_1 این اثر **11** خواهد بود. اثر کلی این دارو در طی زمان اوّلِ t_0 تا آخر t_1 برابر مجموع دو اثر یعنی **10** و **11** خواهد بود: **10+11=22**

این مقدار برابر مجموع مساحت سطح زیر منحنیِ این دو نقطه در نمودار است.

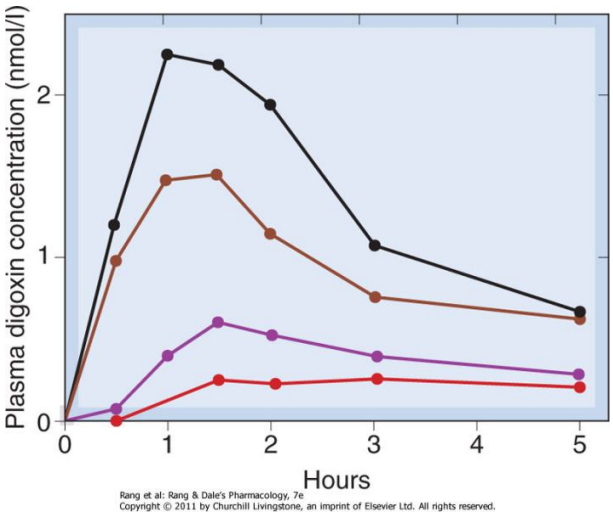
طبیعتاً میزان AUC ناشی از تزریق وریدی بیشتر از AUC ناشی از مصرف خوراکی داروست. همواره AUC IV را معیار گرفته و سایر AUCها را به عنوان نسبتی از آن در نظر می گیریم.

در دسترس بودن دارو(Bioavailability) ازروی نمودار فوق به این صورت تعریف می شود:

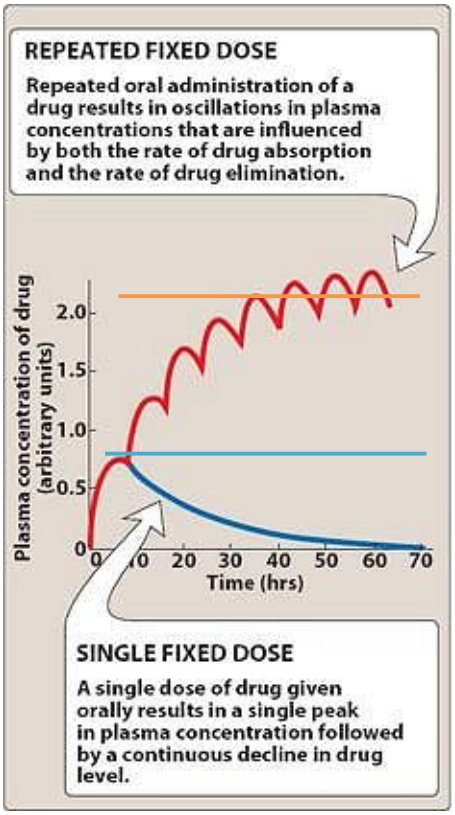
$$\text{BioAvailability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC intravenus}}$$

Bioavailability به این صورت تفسیر می شود که در صورت تجویز غیر IV دارو، به طور مثال Subcutaneous یا Oral، غلظت آن چه نسبتی از میزان غلظت دارو به فرضِ تجویز IV آن است.

Bioavailability برای هر دارو و در هر روشِ تجویز و با توجه به عواملی که در اطراف دارو بر آن اثر گذارند، ممکن است تحت تاثیر قرار گیرد. در اینجا مفهوم Relative Bioavailability مطرح می شود که برای هر دارو بطور مجزاست.



بطور مثال دیگوکسین یک Relative Bioavailability دارد که از $\frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC intravenus}}$ بدست می آید.(توجه کنید که فرمول relative مشابه حالت عادی است) این مقدار با توجه به ویژگی های داروی تولیدی هر کارخانه در برندهای مختلفِ دیگوکسین متفاوت است.(به دلیل روش های ساخت مختلف و روش های متفاوت فرموله کردن دارو در کارخانه های مختلف).



Relative Bioavailability در تجویز دارو اهمیّت بسیار دارد و پزشک باید از مقدار آن برای هر دارو اطلاع داشته باشد.به طور مثال ممکن است Relative Bioavailability برای دیگوکسین تولیدی یک کارخانه **0/25** و برای دیگوکسین تولیدی کارخانهء دیگر **2/25** باشد.(**9** برابر اختلاف!)

این مقادیر در تعیین تعداد دُزها اهمیت زیادی دارد و جلوی مصرف بیش از اندازه دارو در بدن و افزایش غلظت آن به مقادیر سمّی دارو را میگیرد.

هر دارو بر مبنای اینکه اثر تجمعی دارد(برحسب زمان، اگر دارو فقط به صورت single dose استفاده شود، پس از افزایش و رسیدن به مقدار max، کم کم شروع به کاهش کرده و به صفر می رسد. اگر پس از شروع کاهش، دُز بعدی تجویز شود، به دلیل اثر تجمعی دارو، مقدار غلظت دارو، در حالت max بیش از max دُز اوّل خواهد شد، در دوز های بعدی هم همین حالت پیش می آید تا به

حدی می رسیم که قدرت دفع بدن با دوز های بعدی به تعادل می رسد.از این به بعد حالت کفه یا Plateau داریم.

برای پزشک ریز این محاسبات اهمیّتی ندارد و تنها مقداری که برای پزشک در تجویز بهتر دارو کمک میکند دانستن Cp در حالت plateau با زمان بندی تعیین شده برای مصرف داروست.

برای مثال: مصرف کپسول های 500mg در فرد به صورت "هر 8 ساعت" چه میزانی از plateau Cp ایجاد میکند. سپس پزشک یا داروساز محاسبه میکند که آیا این میزان Cp برای هدف مورد نظر کافیست یا خیر.

<u>سطح درمانی</u>: کمترین غلظتی از داروست که اثر درمانی دارد. از این غلظت به بالا، اثر درمانی دارو، ظاهر می شود.

بهتر است دارو را به نحوی تجویز کرد که Cp آن بعد از دو تا سه بار مصرف به سطح درمانی آن برسد و در آن سطح ثابت بماند.همچنین این تجویز باید طوری باشد که اثر تجمّعی غلظت ناشی از دوز های دارو، از مقدار سطح سمّی دارو فراتر نرود چون از این مقدار بالاتر خطرناک است.

بنابراین به پزشک اوّلاً مقدار Cp کفه و سطح درمانی دارو اعلام می شود تا پزشک بتواند تعداد دوز های مورد نیاز را تنظیم کند، ثانیاً به پزشک معیاری به نام Therapeutic Index ارائه می دهیم که عبارت است از میزانی از دارو که باعث اثر سمّی می شود به میزانی از دارو که باعث اثر درمانی می شود.

$$T.I = \frac{T.D_{50}^{\text{سمّی}}}{E.D_{50}^{\text{درمان}}}$$

هرچه مقدار T.I بیشتر باشد به معنی فاصلهء بیشتر بین سطح سمّی و سطح درمانی داروست.اگر این فاصله زیاد باشد پزشک با اطلاع از این مقدار می تواند مطمئن شود که حتی با وجود تغییرات احتمالی در دوز و تعداد مصرفی دارو، مقدار آن در بدن به سطح سمّی آن نخواهد رسید.

امّا پزشک باید در تجویز احتمالی داروهایی که T.I پایینی دارند بسیار احتیاط کند چون احتمال رسیدن غلظت دارو به سطح سمّی بسیار بیشتر است.

بطور مثال: پزشکان در تجویز داروی دیگوکسین به این صورت عمل می کنند که از 7 روز هفته،بیمار 6روز بطور منظم دارو مصرف کرده و روز هفتم مصرف دارو را بطور کلی قطع می کنند. البته تعیین تعداد روز های تجویز و استراحت در مورد داروهای حساس و با T.I پایین به شرایط و وضعیّت های بیمار هم بستگی دارد.