الفارماكوكينيتيك

.. كيف يتعامل الجسم مع الدواء؟

د. مصطفى فايز
قسم الأدوية - كلية الطب البيطرى
جامعة قناة السويس

بعض الأدوية يوزعها الدم على الجسم كله.. وبعضها يقتصر على أنسجة معينة.. بسبب وجود حواجز طبيعية تمنع أغلب الأدوية من الوصول إلى أعضاء بعينها بهدف حمايتها

عدة عوامل تؤثر على سرعة امتصاص الأدوية أهمها: شكل المستحضر.. درجة ذوبانه فى الدهون.. درجة تأينه.. ووزنه الجزيئى

لايكفى أن يكون للدواء فعالية عالية كى يصبح دواء مفيداً ومستخدماً فى العلاج، بل لابد من وصول هذا الدواء بتركيز كافٍ إلى مكان عمله حتى يقوم بدوره المنشود فى القضاء على المرض. والعلم الذى يبحث فى مسار الدواء داخل الجسم هو علم «الفارماكوكينيتك» أو ما يُسمى بعلم «حركة الدواء». وهو يشمل أربع عمليات هى: الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب أو الأيض، الإخراج أو طرد الدواء خارج الجسم.

أولا: الامتصاص:

ونعنى به عملية عبور وانتقال الدواء من مكان إعطائه إلى الدورة الدموية. ويأتى امتصاص الأدوية عن طريق القناة الهضمية كأشهر طرق الامتصاص؛ حيث تعبر الأدوية الغشاء المخاطى المبطن للقناة الهضمية إلى الدم، الذى يقوم بدوله بنقل وتوزيع الدواء على مختلف أجهزة الجسم الأخرى من خلال عملية تعرف بعملية «التوزيع» سوف نتحدث عنها لاحقًا. ويُعد امتصاص الأدوية من خلال القناة الهضمية من أشهر وأهم الطرق التى تُعتمد عليها عند إعطاء الأدوية للدجاج والطيور بوجه عام. بينما فى المجترات (كالماشية والأغنام والماعز والإبل) يعتبر الحقن من أهم الطرق فى إعطاء الأدوية؛ وذلك لأننا نحاول قدر الإمكان تجنب التأثير الضار للأدوية على ميكروبات الكرش وأيضًا تأثير ميكروبات الكرش على الأدوية. وهناك طرق أخرى لامتصاص الأدوية مثل الجلد والغشاء البريتونى والمستقيم والرئتين.. إلخ. ومن أهم العوامل التى تؤثر على

سرعة امتصاص الأدوية ما يلى:

١- شكل المستحضر الدوائى: امتصاص الدواء فى صورته السائلة (المحاليل) يكون أسرع من امتصاصه فى الصورة الصلبة (أقراص أو كبسولات أو مسحوق).

٢- درجة الذوبان فى الدهون: تُمتص الأدوية القابلة للذوبان فى الدهون أسرع وأسهل من الأدوية شحيحة الذوبان فى الدهون؛ وذلك لأن غالبية الأدوية يتوجب عليها عبور طبقة الدهون المفسفرة فى أغشية الخلايا حتى يحدث لها امتصاص. وكقاعدة عامة، نجد أن الأدوية التى يحتوى تركيبها الكيميائى على حلقة بنزين أو سلاسل هيدروكربونية أو هالوجينات (مثل الفلور أو البروم أو الكلور) تكون سهلة الذوبان فى الدهون وبالتالى أسرع فى

الامتصاص. مثال لهذه الأدوية: الفلوروكينولون (مثل السيروفلوكساسين والأنروفلوكساسين) والتتراسيكلين والسلفا ديازين والكورتيزونات. ولضرب مثال على أهمية درجة الذوبان فى الدهون، فإن دواء مثل الأوكسيتتراسيكلين -ذى القابلية العالية للذوبان فى الدهون- يستطيع اختراق معظم الأنسجة والتغلغل داخل الخلايا، لذا يتمكن الأوكسيتتراسيكلين من القضاء على الميكروبات التى تعيش وتحتمى داخل خلايا الحيوان مثل البروسيللا والريكتسيا والثيلاريا.

٣- درجة تأين الدواء: تُمتص الأجزاء غير المتاينة من الدواء بشكل أسرع من الأجزاء المتاينة؛ وذلك لأن الأجزاء غير المتاينة تذوب بسهولة فى طبقة الدهون المفسفرة فى أغشية الخلايا. وبالطبع يؤثر الوسط الموجود به الدواء على درجة تأينه، فالأدوية ذات الطبيعة الحمضية (مثل الأسبرين والأمبسللين ومركبات السلفا) تكون أقل تأينًا فى الوسط الحمضى مثل المعدة والأثنى عشر، وبالتالى يكون امتصاصها أعلى وأسرع من هذه الأماكن. أما الأدوية ذات الطبيعة القلوية (كالإيرثرومايسين والأتروبين) فتُمتص بشكل أفضل من الأمعاء؛ لأن الوسط السائد يكون قاعديًا.

٤- مكان وطريقة إعطاء الدواء: يُمتص الدواء الذى يُعطَى عن طريق الحقن العضلى أسرع من ذلك

يتعامل الجسم مع الأدوية باعتبارها مواد دخيلة، فيجرى لها عمليات (استقلاب) لتقليل سميتها وتسهيل إخراجها

الذى يُعطَى عن طريق الفم أو عن طريق الحقن تحت الجلد. بينما يعتبر الدواء المعطى عن طريق الحقن الوريدى تام الامتصاص بمجرد حقنه (زمن الامتصاص= صفر). لذلك نلجأ لحقن الدواء وريديًا فى الحالات الطارئة والتى يُراد فيها تأثير فورى مثل حالات التسمم بالمبيدات الحشرية مثل التسمم بالمبيدات الفسفورية العضوية (تحقن سلفات الأتروبين وريديًا).

٥- الوزن الجزيئى: يُمتص الدواء ذو الوزن الجزيئى الأصغر أسرع من الدواء ذى الوزن الجزيئى الأكبر. أما الأدوية ذات الوزن الجزيئى الكبير جدًا فلا تُمتص من الأساس.

هناك عوامل أخرى تؤثر على سرعة امتصاص الأدوية لا مجال لسردها هنا، ولكن يجب أن تعلم أننا فى مجال الطب البيطرى قد نلجأ لبعض الطرق بهدف تأخير امتصاص الدواء وذلك لعدة أسباب أهمها:

١- حتى نطيل فترة مفعول الدواء.

٢- حتى لا نضطر لتكرار إعطاء الدواء عدة مرات وما يستلزم ذلك من تواجد الطبيب البيطرى أو مساعده، وأيضًا حتى نتفادى تكرار مسك الحيوان وما يسببه ذلك من ضغوط على الحيوان.

٣- للتقليل من الأعراض الجانبية التى قد تحدث عند تكرار إعطاء الدواء.

ومن أشهر وسائل تأخير امتصاص الدواء المعطى عن طريق الحقن الآتى:

- إضافة قابضات الأوعية الدموية للدواء بهدف التقليل من سرعة امتصاص الدواء من مكان الحقن وبالتالى إطالة مفعول الدواء، مثال على ذلك: إعطاء الأدرينالين (قابض للأوعية الدموية) مع المخدر الموضعى البروكايين ليؤخر من امتصاص البروكايين من مكان الحقن وبالتالى يطيل تأثيره كمخدر موضعى.

- إعطاء الدواء متحدًا مع بعض البروتينات أو البوليمرات يؤخر من امتصاصه، مثال: إعطاء الأنسولين متحدًا مع البروتامين على هيئة إنسولين زنك بروتامين.

- إعطاء الدواء على هيئة معلق زيتى بالحقن العضلى العميق يؤخر من امتصاصه، مثل معلق الإستروجين الزيتى طويل المفعول (الفولون).

– إعطاء الدواء على هيئة حبات دوائية صلبة بالزرع تحت الجلد مثل حبات الهرمونات المستخدمة بالزرع تحت جلد الأذن فى الماشية.

– إعطاء الدواء على هيئة أملاح قليلة الذوبان فى الدهون، مثل: البنسللين على هيئة بروكايين البنسللين (البنسللين طويل المفعول) الذى يتميز بطول فترة امتصاصه مقارنة بأملاح صوديوم البنسللين.

– إعطاء الدواء متحدًا مع حمض عضوى مثل حمض البنزويك لتكوين استرات بطيئة الذوبان مثال: إعطاء الإستروجين على هيئة إستروجين أحادى البنزوات طويل المفعول.

ثانيا: توزيع الدواء

بمجرد امتصاص الدواء من مكان إعطائه ودخوله الدورة الدموية، يبدأ الدم فى توزيع الدواء على سائر أجزاء الجسم، فى عملية يطلق عليها توزيع الدواء. وهى عملية فى غاية الأهمية؛ حيث إن غالبية الأدوية يكون مكان عملها بعيدًا عن مكان إعطائها. وفى الدم، يرتبط فى العادة جزء من الدواء ببروتينات الدم. والتى تُساعد على حمله وتوزيعه، بينما يبقى جزء آخر حرًا فى الدم دون ارتباط وهو المسئول عن التأثير العلاجى للدواء. ومع ذلك فإن لارتباط الدواء ببروتينات الدم فوائد عديدة، أهمها:

– إطالة فترة مفعول الدواء داخل الجسم، وهو ما يعنى الحاجة إلى عدد أقل من تكرار الجرعات.

– تأخير عمليتى استقلاب وإخراج الدواء؛ لأن الجزء المتحد مع البروتين لا يتم استقلابه أو إخراجه.

– زيادة سرعة وكفاءة امتصاص الدواء.

ويعتبر دواء الكلوزنتيل (مضاد الفاشيولا) خير مثال على الأدوية عالية الارتباط ببروتينات الدم. فحوالى ٩٩٪ من الجرعة المُعطاة ترتبط ببروتينات الدم، مما يجعل فترة عمر النصف للكلوزنتيل طويلة جدًا مقارنة بمعظم الأدوية (حوالى ١٥ يومًا. بينما فى غالبية الأدوية تتراوح ما بين ساعة و٦ ساعات). وعندما تتغذى الفاشيولا على الدم وتهضم بروتينات الدم ذات التركيز العالى من الكلوزنتيل تموت على الفور.

وتختلف الأدوية اختلافًا كبيرًا من ناحية توزيعها داخل الجسم،

فبعضها يوزَّع على سائر أنسجة الجسم. والبعض الآخر يقتصر توزيعه على أنسجة معينة دون الأخرى؛ وذلك لأن فى الجسم حواجز طبيعية خلقها الله سبحانه وتعالى لمنع أغلب الأدوية من الوصول لأعضاء معينة بهدف حمايتها. ومن أمثلة هذه الحواجز:

- الحاجز الدموى المخى: وهو يعمل على منع أغلب الأدوية من الوصول إلى المخ. ومن الأدوية القلائل التى تستطيع عبور هذا الحاجز: الكلورامفنيكول والسلفا ديازين وأدوية التخدير.

- الحاجز الدموى المشيمى: وهو يعمل على منع الأدوية من الوصول إلى الجنين. ولكن للأسف الشديد، تستطيع عدة أدوية عبور هذا الحاجز والتأثير على الجنين، مثل الأوكسيتتراسيكلين وأدوية التخدير.

- الحاجز الدموى اللبنى: وهو يمنع كثيرًا من الأدوية من الوصول إلى الضرع والنزول مع اللبن والإضرار بالجنين. ومرة أخرى، يستطيع التتراسيكلين والكلورامفنيكول والبنسلينات عبور الحاجز الدموى اللبنى والنزول مع اللبن.

ولإعطاء مثال على أهمية معرفة أماكن توزيع وتركيز الأدوية، فإن الطبيب البيطرى الماهر يستطيع اختيار المضاد الحيوى المناسب على ضوء معرفته بمكان العدوى ونوع الميكروب المسبب للمرض.

يتم استخراج الأدوية من الجسم، بصورتها الأصلية أو المستقلبة، عن طريق: الكلى، البراز.. اللبن.. هواء الزفير، اللعاب والعرق

فهناك مضادات حيوية تتركز فى الكليتين والحالب والمثانة (الجهاز الإخراجى) مثل السلفا ديميدين والنيتروفيوران. وهناك أدوية تتركز فى الجهاز التنفسى مثل الأمبسيللين والأسبيراميسين والتايلوزين. وهناك أدوية لا تُمتص من القناة الهضمية وبالتالى يكون تركيزها عاليًا جداً فى القناة الهضمية مثل الكولستين والإستربتومايسين والنيومايسين عند إعطاءها عن طريق الفم. وأخيرًا هناك أدوية تتركز فى الكبد والعصارة الصفراوية مثل الكلورامفنيكول والأمبسللين.

ثالثًا: استقلاب (أيض) الدواء

يتعامل الجسم مع الأدوية على أنها مواد «دخيلة» غير مرغوب فى وجودها بالجسم، ومن ثم يبدأ الجسم فى إجراء بعض التغيرات الكيميائية (عمليات استقلاب) على الأدوية بهدف إنتاج مواد أكثر قابلية للذوبان فى الماء، وبالتالى يسهل إخراجها. وفيما عدا بعض الاستثناءات القليلة، فإن الأدوية بعد هذه التغيرات الكيميائية تفقد تأثيرها العلاجى وتقل سميتها. وتشمل عملية استقلاب الأدوية مرحلتين مهمتين من التغيرات الكيميائية:

١- المرحلة الأولى: وفيها يقوم الجسم بإجراء تفاعلات كيميائية على الأدوية ينتج عنها مركبات أكثر استقطابًا، أى أكثر ذوبانًا فى الماء. وهذه التفاعلات تشمل: الأكسدة أو الاختزال أو الهدرجة أو إضافة أو نزع مجموعة مثيل من جزيئات الدواء. وهذه التفاعلات - مع تنوعها واختلافها هذا- تؤمِّن للجسم القدرة على التعامل مع عدد كبير جدًا من الأدوية والسموم.

٢- المرحلة الثانية: وهى عملية إضافة، حيث يقوم الجسم بإضافة شق (جزىء) متأين للدواء. هذا الشق يساعد كثيرًا على ذوبان الدواء فى الماء ويُسهل خروجه من الكلى مع البول. ومن أهم الشقوق التى يضيفها الجسم للأدوية: الجليسين والسلفات والأستيل وحمض الجلوكيورونيد، وهى مركبات متوافرة بكثرة فى جسم الحيوان.

بقى أن تعلم أن الكبد هو المكان الأساسى الذى تحدث فيه هاتان المرحلتان من استقلاب الأدوية، لذا فإنه من المهم -والمهم جدًا- الحفاظ

على أكباد حيواناتك فى حالة جيدة وخالية من الأمراض. ومن أكثر أسباب تدمير الكبد شيوعًا فى مصر: الإصابة بالدودة الكبدية (الفاشيولا) والسموم الفطرية (الأفلاتوكسين والأوكراتوكسين) وبعض الأدوية والمبيدات (مثل رابع كلوريد الكربون والـ«دى. دى. تى» والزرنيخ والتتراسيكلين بجرعات عالية).

رابعًا: إخراج الدواء

يتم إخراج الأدوية سواء كما هى (على صورتها الأصلية) أو بعد استقلابها وتحويلها لمركبات أكثر ذوبانًا فى الماء من خلال عدة طرق، أهمها عن طريق الكليتين مع البول. ومعرفة تفاصيل عملية إخراج الأدوية من الكلى لا تعنينا بقدر معرفة ما يترتب من مشاكل نتيجة إصابة الكلى بالقصور أو المرض. ومن أشهر الكيماويات والأدوية التى تسبب ضررًا للكلى: المعادن الثقيلة مثل الزئبق والرصاص، وبعض المضادات الحيوية مثل النيومايسين والإستربتومايسين عند إعطائها عن طريق الحقن، وأيضًا السلفوناميد والتتراسيكلين والكورتيزونات عند إعطائهم لفترات طويلة أو بجرعات عالية.

وفى النهاية بقى أن تعرف أن هناك وسائل أخرى لإخراج الأدوية بخلاف الكلى، أهمها:

– مع البراز: تُفرَز مع العصارة الصفراوية وبالتالى تنزل مع البراز (مثل الإرثرومايسين والإندوميثاسين والإستراديول). كما أن هناك بعض الأدوية لا تُمتص من القناة الهضمية وتظل بها إلى أن تنزل مع البراز مثل سلفات الباريوم أو النيومايسين والإستربتومايسين عند إعطائهما عن طريق الفم.

– مع اللبن: وبالتالى يمكن أن تؤثر على صحة المستهلكين الذين يشربون هذا اللبن أو الحيوانات الرضيعة عند تناولها هذه الألبان. مثال ذلك: الكلورامفنيكول والتتراسيكلين والأتروبين والمترونيدازول.

– مع هواء الزفير من الرئة: مثل أدوية التخدير كالكلوروفورم والإثير والهالوثان.

– مع اللعاب والعرق: مثل اليود ومركبات الزئبق.

وبذلك نكون قد لخصنا وفهمنا كيفية تعامل الجسم مع الدواء أو ما يُعرف بعلم الفارماكوكينيتيك. وللتذكير بالأربع عمليات التى ينتهجها الجسم فى التعامل مع الأدوية، تذكر فقط جملة «أمٌ تواسى أخًا»، كل حرفين من هذه العبارة يشيران لعملية (أم= امتصاص، تو= توزيع، اس= استقلاب. أخ= إخراج).

وبينما يلعب الكبد الدور الرئيسى فى عملية الاستقلاب، تقوم الكلى بالدور الأساسى فى عملية الإخراج. واستخدامك الأدوية والكيماويات بحكمة وعند الضرورة فقط فى مزرعتك مع تقديم أعلاف جيدة متوازنة وخالية من السموم الفطرية، هما طريقك للحفاظ على أكباد وكلى حيواناتك فى صحة جيدة وقادرة على القيام بدورها فى التخلص من الأدوية.