



جلسه: ۱۵- حذف و دفع داروها و کلیرانس کبدی و کلیوی	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۱۶ ویرایش ۱۴۰۰: فرانک ابراهیمی، نیوشا امانی، یگانه بلادی، هاشم علوی، ملیکا یعقوبی
استاد: دکتر روئینی	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان:	ویراستار: محمدحسین صلواتیها

ویراستار ۱۴۰۰: به بخش‌هایی که با هایلایت طوسی مشخص شده توسط استاد در کلاس اشاره‌ای نشد؛ اما خواندن آن‌ها توصیه می‌شود.

❖ کلیرانس کلیوی

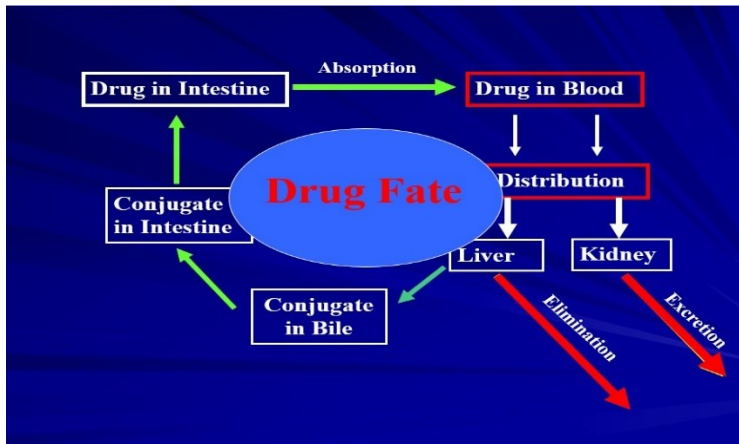
❖ کلیرانس کلیوی یکی از پارامترهای اولیه و ثابت داروهاست و برای بیان حذف دارو، کاربرد بیشتری نسبت به ثابت سرعت حذف و نیمه عمر حذف دارد. کلیرانس مستقیماً به کارکرد عضو حذف کننده بستگی دارد و از روی آن میتوان فهمید که عضو حذف کننده با چه توانی عمل حذف را انجام می‌دهد، ولی وقتی از نیمه عمر حرف میزنیم در واقع پارامتر دیگری هم به میان می‌آید و آن هم حجم توزیع دارو است.

❖ در گذشته اشاره شد که ۲ داروی متفاوت میتوانند کلیرانس یکسان داشته باشند اما نیمه عمر حذف آن به علت حجم توزیع متفاوت با هم فرق داشته باشد. اگر دو دارو با کلیرانس یکسان، حجم توزیع های متفاوتی داشته باشند، نیمه عمر حذف متفاوتی خواهند داشت.

❖ کلیه‌ها نیم درصد از وزن بدن را تشکیل میدهند و بین ۲۰ تا ۲۵ درصد برون ده قلب را به خود اختصاص میدهند (۱۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه). واحد عملکردی کلیه نفرون ها می باشند و هرکلیه حدود یک تا یک و نیم میلیون نفرون دارد. در بخش قشری کلیه گلومرول قرار گرفته است که عمل فیلتراسیون در آنجا صورت می گیرد.

❖ مطابق تصویر روبه‌رو، کلیه در حذف و باز جذب داروها نقش دارد. مهمترین اتفاق در حذف کلیوی اغلب داروها، فیلتراسیون داروی آزاد (چه یونیزه و چه غیر یونیزه) از داخل خون به داخل ادرار است. در هر دقیقه حدود ۱۲۰۰-۱۳۰۰ میلی لیتر خون از کلیه عبور می‌کند. تنها عامل بازدارنده این فیلتراسیون سایز مولکول است. وقتی خون به کپسول بومن می رسد بخش پلاسمایی خون در گلومرول فیلتر میشود و آب و بسیاری از ترکیبات محلول در آن با وزن کمتر از ۵۰۰ دالتون از این فیلتر عبور میکنند. اگر هیچ اتصال پروتئینی وجود نداشته باشد غلظت داروی مورد نظر در دو طرف فیلتراسیون با هم برابر می‌شود و جریان به علت فشار هیدرواستاتیک یک طرفه است. این فرایند فیلتراسیون گلومرولی نامیده می‌شود.

❖ مولکول های سنگین تر از ۵۰۰ دالتون به سختی از این سد می‌گذرند ولی در شرایط بیماری و التهابی عبورشان تا حد مولکول‌هایی با وزن ۲۰۰۰ دالتون نیز زیاد میشود. آلبومین که غلظت بالایی در پلاسما دارد و وزن مولکولی حدود ۶۵ هزار دالتون دارد نباید اصلاً از فیلتر رد شود ولی وقتی فرد التهاب کلیه داشته باشد مشاهده میشود که دچار آلبومینوری هم میشود. در قوس هنله برخی داروها میتوانند علاوه بر فیلتراسیون به صورت انتقال فعال و با مصرف انرژی به داخل ادرار ترشح و وارد نفرون شوند. این مولکول‌ها چه از غلظت بالا در خون و چه از غلظت پایین آن، وارد ادرار می‌شوند. برای برخی از داروها، این فرایند ترشح توبولی مهم‌ترین فرایند حذف دارو و مقدار آن از فیلتراسیون بسیار بیشتر است؛ مثلاً پنی سلین به همین شکل وارد نفرون میشود و کلیرانس زیادی دارد بدلیل اینکه ترشح توبولی فعال دارد؛ البته می‌توان بصورت رقابتی جلوی میزان قابل توجهی از این اتفاق را بگیریم.



❖ فرآیند معکوس دیگر بازجذب است. برخی از مولکول‌ها (داروها) به علت شباهت به مولکول‌های اندوژن می‌توانند قابلیت بازجذب فعال را داشته باشند. در ابتدا که غلظت دارو در ادرار کمتر از خون است، فرایند بازجذب غیرفعال وجود ندارد. اما با توجه به این که در ادرار تغلیظ صورت می‌گیرد، این شیب غلظتی از ادرار به خون خواهد بود و باعث می‌شود

بازجذب صورت گیرد. در نتیجه اگر دارویی قابلیت انتقال از غشاهای بیولوژیک را داشته باشد از ادرار به سمت خون حرکت می‌کند؛ برای عبور از غشاهای بیولوژیک باید ترکیب لیپوفیل و غیریونیزه باشد. البته مولکول‌های یونیزه هم گاهی از این مسیر عبور می‌کنند اما اغلب، داروهای غیریونیزه فرایند بازجذب غیر فعال را دارند.

❖ pH ادرار برخلاف خون از ۲٫۵ تا ۷ قابلیت تغییر دارد و نقش زیادی در تبدیل کردن مولکول به فرم یونیزه و غیریونیزه و قابلیت بازجذب آن دارد.

❖ و باعث می‌شود مواد مهمی مثل گلوکز در بدن حفظ شوند؛ بصورتی که در ادرار یک فرد سالم گلوکز مشاهده نمی‌شود. در تعداد معدودی از داروها بصورت فعال و بسیاری از داروها بصورت غیرفعال فرایند بازجذب انجام می‌شود و اگر ترکیبی بازجذب نشد عملاً وارد ترکیب نهایی ادرار می‌شود. در هر شبانه روز حدود ۱۸۰۰ لیتر خون از کلیه عبور میکند. اگر فرض شود که حدود ۵۰ درصد خون پلاسما است یعنی در هر شبانه روز تقریباً ۱۰۰۰ لیتر پلاسما از کنار فیلتر رد می‌شود و در هر دقیقه حدود ۱۲۰ میلی لیتر مایع از فیلتر عبور میکند. اگر قرار باشد همه این حجم تبدیل به ادرار شود باید روزانه ۱۸۰ لیتر ادرار خارج شود و این اهمیت بازجذب را نشان می‌دهد که این ۱۸۰ لیتر را به حدود ۱٫۵ لیتر ادرار در ۲۴ ساعت تبدیل میکند.

❖ مکانیسم‌های دخیل در حذف کلیوی:

❖ ۱. فیلتراسیون گلومرولی

❖ ۲. ترشح توبولی

❖ ۳. بازجذب فعال و غیرفعال

❖ در هر دارو می‌تواند یکی از این فرایندها غالب باشد.

❖ فیلتراسیون گلومرولی

❖ نقش مهم تری در کلیرانس کلیه‌ها دارد. RBF یا جریان خون کلیوی حدود ۱۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه است. اگر هماتوکریت

حدود ۴۵ درصد باشد، RPF یا Renal Plasma Flow حدود ۶۶۰ میلی لیتر در دقیقه یا ۹۵۰ تا ۱۰۰۰ لیتر در شبانه روز

میشود؛ فیلتراسیون از این بخش صورت می‌گیرد.

❖ GFR حدود ۱۲۰ میلی لیتر بر دقیقه یا ۱۸۰ لیتر در شبانه روز است. با این حساب درصد فیلتر شده (Filtration fraction)

حدود ۱۰ درصد از RBF و معادل حدود ۲۰ درصد از RPF خواهد بود. اگر هیچ فرایند ترشح و بازجذب رخ ندهد یا با هم برابر

باشند و یا هیچ اتصال پروتئینی وجود نداشته باشد، این مقدار معدل کلیرانس کلیوی است و در نتیجه این فاکتورها در کلیرانس نقش دارند.

❖ در صورتی که دارو وزن زیر ۵۰۰ دالتون داشته باشد و با ترشح و بازجذب کار نداشته باشیم، کلیانس برابر با GFR و معادل ۱۲۰ میلی لیتر در دقیقه در unbound fraction دارو خواهد بود. اغلب داروها به پروتئین های پلاسما وصل میشوند و به همین دلیل وزن ظاهری آنها بالا میرود و نمیتوانند از فیلتر عبور کنند و در واقع فقط بخشی که در خون آزاد است میتواند از فیلتر عبور کند. مثلاً اگر ۱۰٪ دارو بصورت آزاد است یعنی کلیانس دارو بوسیله فیلتراسیون گلومرولی، ۱۰٪ از ۱۲۰ میلی لیتر در دقیقه یا ۱۲ میلی لیتر در دقیقه خواهد بود. این نوع کلیانس درواقع فقط برای داروهایی که درصد آزاد بالایی در خون دارند کاربرد دارد. در خصوص داروهایی که اتصال به پروتئین بالایی دارند فقط در صورتی که مکانیسم ترشح باعث دفع از کلیه شود، میگوییم کلیه ها در حذف نقش داشته اند. دو ترکیب کراتینین و اینولین برای بررسی عملکرد کلیه استفاده می شوند. کراتینین داخل بدن تولید می شود (اندوژن است) ولی اینولین از بیرون به بدن فرد تجویز می شود. این مواد عمدتاً از راه فیلتراسیون گلومرولی حذف می شوند، اتصال پروتئینی کمی دارند و بازجذب و ترشح تقریباً ناچیز و برابری هم دارند لذا از روی مقادیر موجود در ادرار می توان سلامت کلیه و GFR را بررسی کرد.

• کلیانس ناشی از فیلتراسیون گلومرولی چه ارتباطی با GFR دارد؟

کاملاً متناسب هستند و هرچه GFR افزایش پیدا کند، کلیانس نیز افزایش پیدا میکند.

• ارتباط کلیانس با غلظت دارو چگونه است؟

این دو هیچ ارتباطی ندارند (مگر در محدوده اشباع).

کلیانس ناشی از فیلتراسیون گلومرولی با درصد اتصال پروتئینی ارتباط دارد. اگر دارو کاملاً آزاد باشد، به حداکثر خود یعنی معادل GFR و حدود ۱۲۰ ml/min می رسد.

ترشح توبولی (Secretion):

یک فرایند فعال و با صرف انرژی است، احتیاج به حامل دارد و می تواند در خلاف جهت گرایان غلظت اتفاق بیفتد. اگر غلظت ترکیبی که با مکانیسم ترشح توبولی منتقل می شود در ادرار بیش از خون باشد، باز هم این مسیر ادامه دارد تا زمانی که غلظت آن ترکیب در سمت خونی یا پلاسمایی به حداقل مقدار خود برسد.

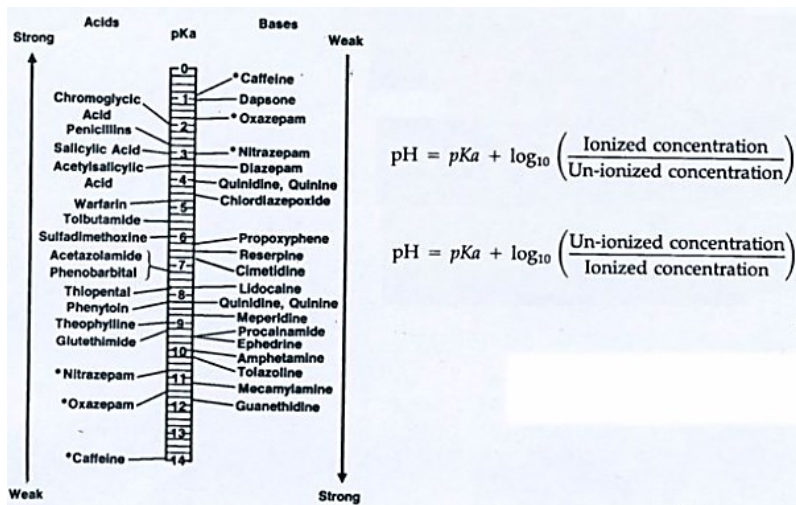
ترشح توبولی بر مبنای ساختار فضایی خاص اتفاق می افتد و در مورد اغلب داروها موضوعیت ندارد اما در مورد بعضی داروها، مثل پنی سیلین ها دارای اهمیت زیادی می باشد. این دسته دارویی علی رغم آن که با توجه به اتصال پروتئینی و درصد آزادی که دارند باید حذف کمی از کلیه ها داشته باشند، حذف کلیوی قابل توجهی دارند.

نکته: ترکیباتی که با کمک فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی به طور کامل در هر گذر از کلیه از خون پاک می شوند، در تعیین جریان خون کلیوی یا Renal Blood Flow کاربرد دارند. یکی از ترکیباتی که به همین منظور استفاده می شود، پارا آمینو هیپوریک اسید یا PAH می باشد. این ماده به وسیله فیلتراسیون گلومرولی و ترشح به طور کامل از خون برداشت می شود و وارد ادرار می شود و خون خارج شده از کلیه فاقد این ترکیب خواهد بود. به این ترتیب با تجویز این ماده می توان Renal Blood Flow را تعیین کرد و پارامتر مهمی برای ارزیابی کارکرد کلیه می باشد.

بازجذب (Reabsorption):

در قوس هنله اتفاق می‌افتد و حائز اهمیت می‌باشد. بعضی ترکیبات همچون گلوکز کاملاً بازجذب می‌شوند و در یک کلیه سالم در ادرار گلوکز وجود ندارد، بسیاری از ترکیبات و عناصر ضروری بدن و آب طی همین فرایند بازجذب می‌شوند. اگر بازجذب آب صورت نگیرد ادرار باید ۱۸۰ لیتر در روز باشد اما ۱٫۵ لیتر است.

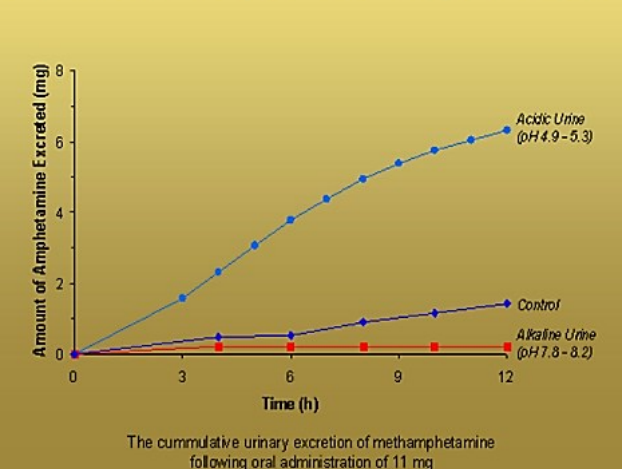
تعداد معدودی از داروها به طور فعال بازجذب می‌شوند اما همه داروها بازجذب غیرفعال دارند. در بازجذب غیرفعال حامل تقریباً نقشی ندارد و صرف انرژی وجود ندارد و در جهت گرادیان غلظت اتفاق می‌افتد. در ابتدا که غلظت دارو در ادرار کمتر از خون است، فرایند بازجذب غیرفعال وجود ندارد. اما با توجه به این که در ادرار تغلیظ صورت می‌گیرد، این شیب غلظتی از ادرار به خون خواهد بود و باعث می‌شود بازجذب صورت گیرد. برای عبور از غشاهای بیولوژیک باید ترکیب غیریونیزه باشد pH. ادرار نقش زیادی در تبدیل کردن مولکول به فرم یونیزه و غیریونیزه دارد و در ادامه به این نقش در دفع یا جلوگیری از دفع دارو می‌پردازیم.



اکثر داروها الکترولیت‌های ضعیف می‌باشند، الکترولیت‌های قوی کاملاً یونیزه هستند و کمتر تحت تاثیر pH محیط قرار می‌گیرند، این مسئله (یونیزه یا غیریونیزه بودن) تاثیر زیادی بر میزان بازجذب یا دفع دارو از ادرار دارد.

برای مثال آمفتامین را به عنوان داروی با خصلت بازی در نظر می‌گیریم. اگر pH ادرار قلیایی شود غیریونیزه می‌شود و درصد فرم غیریونیزه افزایش می‌یابد و باعث می‌شود بازجذب از ادرار به خون غلبه پیدا کند و در نتیجه مقداری از دارو که در ادرار می‌ماند تا دفع شود کاهش می‌یابد. اگر ادرار را با کمک ترکیباتی اسیدی کنیم، درصد فرم یونیزه بالا می‌رود و بازجذب کم و دفع ادراری زیاد می‌شود.

Effect of Urine pH on Urinary Excretion



به طور کل برای افزایش میزان دفع، باید درصد فرم یونیزه را بالا برد و اگر نیاز باشد که بازجذب را افزایش دهیم باید فرم غیریونیزه افزایش یابد pH. ادرار حدود ۴-۶ می‌باشد و می‌توان آن را در محدوده ۲ تا ۸ تغییر داد (یعنی بیشتر می‌توان آن را اسیدی کرد تا قلیایی). با توجه به هدفی که داریم، در جهت دفع بیشتر یا بازجذب بیشتر پیش می‌رویم.

فرمول‌ها:

$$Cl_r = \frac{dDu/dt}{C_p}$$

کلیرانس برابر با سرعت حذف دارو تقسیم بر غلظت داروی ورودی به ارگان است. اگر بخواهیم فرمول را اصلاح کنیم:

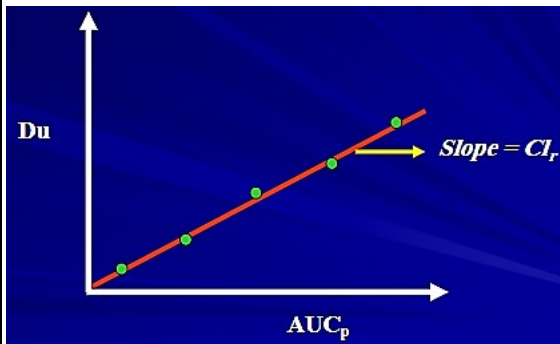
$$dDu/dt = Cl_r \times C_p$$

$$dDu = Cl_r \times C_p \times dt$$

اگر از رابطه بالا انتگرال بگیریم (کلیرانس ثابت است و از انتگرال خارج می‌شود):

$$Du = Cl_r \times AUC_p$$

AUC برابر است با سطح زیر منحنی غلظت-زمان. همچنین اگر نمودار Du در برابر AUC_p را رسم کنیم شیب آن برابر کلیرانس کلیوی خواهد بود.



۱. روش اول محاسبه کلیرانس کلیوی:

$$Cl_r = \frac{Du}{AUC_p}$$

پس برای کلیرانس به هردو دیتای ادراری و خونی نیاز داریم. اگر Du را برای زمان صفر تا بینهایت بگذاریم AUC_p نیز از صفر تا بینهایت خواهد بود و اگر مثلاً برای زمان ۲ ساعت بگذاریم AUC_p نیز برای همان ۲ ساعت خواهد بود. همچنین رابطه‌ی زیر را یادآوری می‌کنیم:

$$Dose = AUC \times Cl_{total}$$

با تقسیم دو معادله، معادله زیر را خواهیم داشت.

$$Du/Dose = Cl_r/Cl_{total}$$

۲. روش دوم محاسبه کلیرانس کلیوی:

$$\frac{dDu}{dt} = k_r \times D_b$$

K_r : ثابت سرعت حذف ادراری / D_b : مقدار دارو در بدن

و می‌دانیم:

$$D_b = Vd \times C_p$$

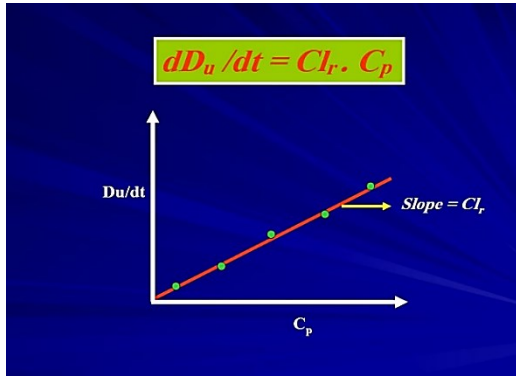
در نتیجه:

$$\begin{aligned} \frac{dDu}{dt} &= k_r \times Vd \times C_p \\ \frac{dDu/dt}{C_p} &= k_r \times Vd \end{aligned}$$

سمت چپ معادله بالا، همان تعریف کلیرانس است و برابر کلیرانس کلیوی است.

$$Cl_r = k_r \times V_d$$

اگر نمودار سرعت دفع ادراری در برابر غلظت پلاسمایی را رسم کنیم شیب خط برابر کلیرانس کلیوی خواهد بود. این معادله شبیه روش سرعت حذف ادراری برای تعیین k_r است که از سرعت حذف در برابر زمان استفاده می‌کردیم. اما اینجا در برابر غلظت پلاسمایی متوسط است. همانطور که گفته شد سرعت لحظه ای دفع ادراری را نمی‌توانیم بدست بیاوریم و سرعت متوسط آن را بدست می‌آوریم و بجای C_p نیز غلظت پلاسمایی در آن زمان متوسط (t_{mid}) را می‌گذاریم.



$$Cl_r = k_r \cdot V_d$$

$$Cl_{total} = k \cdot V_d$$

$$\frac{cl_r}{cl_t} = \frac{k_r}{k_t}$$

پس مشاهده شد که برخلاف محاسبه ثابت سرعت حذف کلیوی که فقط به دیتاهای ادراری نیاز داشتیم برای محاسبه کلیرانس کلیوی به جفت نمونه های خونی و ادراری نیاز است. طبق آنچه که گفته شد میتوان کسر دفع کلیوی را از این طریق محاسبه کرد:

پس راه‌های مختلف برای محاسبه کلیرانس عبارتند از:

۱. وابسته به مدل (زیرا براساس مدل های مختلف بخشی نیاز است حجم توزیع را براساس آن مدل محاسبه کنیم):

$$\frac{dDu}{dt} = k_r \cdot V_d \cdot C_p$$

۲. غیروابسته به مدل (سطح زیر منحنی به روش ذورنقه محاسبه میشود که هیچ ارتباطی به مدل ندارد):

$$Cl = \frac{Dose}{AUC}$$

۳. مدل فیزیولوژیک:

$$Cl = Q \cdot ER$$

Q برابر است با جریان خون عضو موردنظر.

مثال: دارویی دارای مجموع کلیرانس کبدی و کلیوی ۵۵۰ میلی لیتر در دقیقه است. این دارو دارای ۷۰ درصد اتصال پروتئینی بوده و فاقد ترشح و بازجذب توبولی است. کلیرانس کلیوی و کبدی دارو چند میلی لیتر در دقیقه است؟ اگر حجم توزیع این دارو دویست لیتر باشد، نیمه عمر حذف کلیوی و نیمه عمر حذف سراسری این دارو چند است؟

پاسخ:

$$cl_{total} = cl_{کبدی} + cl_{کلیوی}$$

$$cl_{total} = 550 \text{ ml/min}$$

$$\text{درصد آزاد دارو} = 30\%$$

فاقد ترشح و بازجذب توبولی است پس کلیرانس کلیه برابر GFR است. با توجه به این که درصد داروی آزاد ۳۰٪ است، کلیرانس کلیه برابر است با:

$$Cl_{\text{کلیوی}} = 0.3 * 120 = 36 \text{ ml/min}$$

$$Cl_{\text{کبدی}} = 550 - 36 = 514 \text{ ml/min}$$

$$V_d = 200 \text{ L} = 200 * 10^3$$

$$Cl = V_d * K$$

$$550 = 200 * 10^3 * K_t$$

$$K_t = 2.75 * 10^{-3} \text{ 1/min}$$

$$36 = 200 * 10^3 * K_r$$

$$K_r = 0.18 * 10^{-3} \text{ 1/min}$$

$$T_{1/2r} = 0.693 / K$$

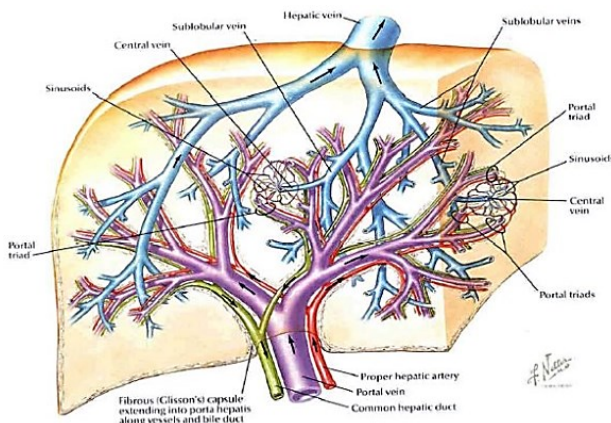
$$T_{1/2r} = 0.693 / (0.18 * 10^{-3}) = 3850 \text{ min}$$

❖ کلیرانس کبدی:

کبد عضو بسیار موثری در بدن است و نقش مهمی در elimination دارو ایفا میکند. Elimination شامل دو بخش است:

۱. دفع دارو به صورت دست نخورده (excretion)

۲. متابولیسم



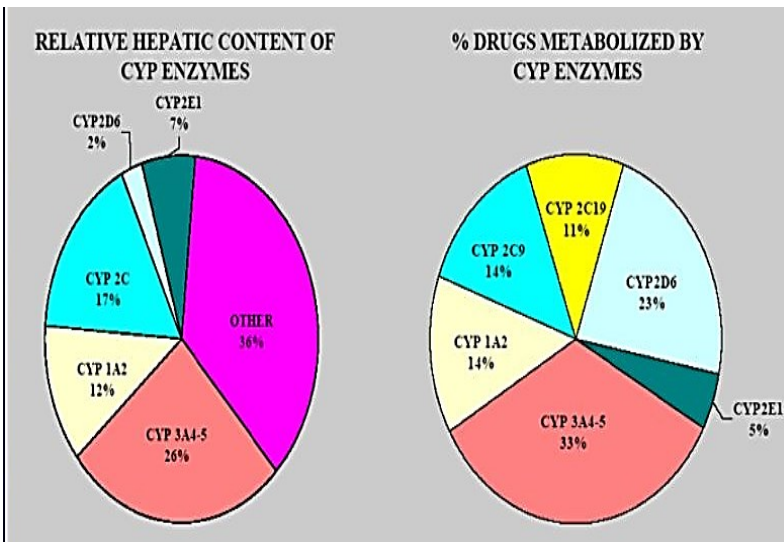
excretion عمدتاً در کلیه اتفاق میافتد. کبد مهمترین ارگانی است که در آن متابولیسم اتفاق میافتد. دفع دارو به صورت دست نخورده در کبد از طریق صفرا اتفاق میافتد البته این نقش خیلی مهم نیست. مهمترین بخشی که در کبد متابولیسم را برعهده دارد آنزیم های کبدی هستند.

کبد دو ورودی خون دارد؛ یکی سرخرگی و یکی سیاهرگی. نقش ورودی سرخرگی تغذیه کبد است و ورودی سیاهرگی نیز خون جمع آوری شده از احشا را توسط ورید باب به کبد وارد میکند و موجب متابولیسم داروهای

خوراکی توسط کبد می شود. به همین دلیل در بعضی از داروهای خوراکی جذب صورت گرفته ولی به مقدار بسیار کمی در دسترس خون قرار میگیرند. خون سیاهرگی حدوداً ۱۲۰۰-۱۱۰۰ min/ml و خون سرخرگی حدوداً ۳۰۰-۳۵۰ min/ml مجموعاً ۱۴۰۰-۱۵۰۰ جریان خون کبدی است.

➡ آنزیم های دخیل در متابولیسم دارو در کبد

متابولیسم (biotransformation) داروها موجب عملکردهای مختلفی می شود. ممکن است موجب بی اثر شدن دارو، تشدید اثر



دارو یا تشکیل متابولیتی که دارای اثرات فارماکولوژیک دیگری باشد یا تولید ترکیب سمی شود. مهمترین آنزیم های دخیل سایتوکروم CYP450 هستند. این آنزیم ها انواع مختلفی دارند؛ بعنوان مثال آنزیم های CYP 3A4-5 مسئول متابولیسم حدود ۳۳٪ داروها می باشد. نکته جالب توجه این است که همانطور که در سمت چپ تصویر مشاهده می شود آنزیم 2D6 فقط ۲٪ محتوای آنزیمی کبد می باشد درحالیکه مسئول متابولیسم حدود ۲۳٪ داروها می باشد.

✚ کسر برداشت کبدی (Extraction Ratio)

کلیرانس عبارت است از حجمی از پلاسما یا خون که در واحد زمان از دارو پاک میشود. در محاسبه کلیرانس کلیوی به خروجی کلیه ها که همان ادرار است دسترسی داشتیم ولی به خروجی کبد دسترسی مستقیم نداریم و مجبور هستیم برای محاسبه کلیرانس کبدی از مدل فیزیولوژیک که مبتنی بر جریان خون در ارگان است استفاده کنیم.

سرعت ورود (rate in) = جریان خون کبدی (Q) × غلظت در خون ورودی (Ca)

سرعت خروج (rate out) = جریان خون کبدی (Q) × غلظت در خون خروجی (Cv)

سرعت حذف = سرعت ورود - سرعت خروج

$$Cl_h = \frac{Q \cdot C_a - Q \cdot C_v}{C_a} \rightarrow Cl_h = \frac{Q \cdot (C_a - C_v)}{C_a}$$

$$Cl_h = \frac{Q \cdot C_a - Q \cdot C_v}{C_a} \rightarrow Cl_h = \frac{Q \cdot (C_a - C_v)}{C_a}$$

$$\text{Extraction Ratio} = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

$$\Downarrow$$

$$Cl_h = Q \cdot ER$$

فرمول نهایی دو جز دارد Q که جریان خون کبدی است و $\frac{C_a - C_v}{C_a}$ که extraction ratio (ER)، کسر برداشت کبدی یا کسر استخراج کبدی نام دارد.

• تغییرات ER به چه صورت خواهد بود؟

اگر کبد قادر به برداشت یا متابولیسم دارویی نباشد به نحوی که غلظت دارو در خون ورودی و خون خروجی باهم برابر باشد؛ درنهایت کسر برداشت کبدی یا ER صفر یا حداقل مقدار خود خواهد بود. اگر کبد قوی عمل کند و غلظت دارو در خون خروجی برابر با صفر باشد؛ در این شرایط ER مساوی با ۱ و حداکثر مقدار خواهد بود و تمام دارو برداشت شده است. درنهایت مقدار ER می تواند در گستره ۰ تا ۱ تغییر کند ($0 \leq ER \leq 1$). با توجه به گستره مقدار ER میتوان داروها را برهمن اساس به سه دسته کلی تقسیم بندی کرد:

Low ER Drugs => $ER < 0.3$ ۱.

High ER Drugs => $ER > 0.7$ ۲.

Medium ER Drugs => $0.3 \leq ER \leq 0.7$ ۳.

این طبقه بندی نشان می دهد چگونه عوامل مختلف میتواند بر کلیرانس کبدی دارو تاثیر بگذارند. در جدول مقابل طبقه بندی داروهای

Hepatic and Renal Extraction Ratios of Representative Drugs and Metabolites			
	Extraction Ratio		
	Low (<0.3)	Intermediate ($0.3-0.7$)	High (>0.7)
Hepatic* extraction	Carbamazepine	Aspirin	Alprenolol
	Diazepam	Quinidine	Arabinosyl-cytosine
	Digitoxin	Codeine	Desipramine
	Indomethacin	Nortriptyline	Doxepin
	Phenobarbital		Isoproterenol
	Phenytoin		Lidocaine
	Procainamide		Meperidine
	Salicylic Acid		Morphine
	Theophylline		Nitroglycerin
	Tolbutamide		Pentazocine
	Valproic Acid		Propoxyphene
	Warfarin		Propranolol
Renal* extraction	Atenolol	Cimetidine	(Many) Glucuronides
	Cefazolin	Cephalothin	Hippurates
	Chlorpropamide	Procainamide	(Some) Penicillins
	Digoxin	(Some) Penicillins	(Many) Sulfates
	Furosemide		
	Gentamicin		
	Lithium		
	Sulfisoxazole		
	Tetracycline		

*At least 30 percent of the drug is eliminated by this route.

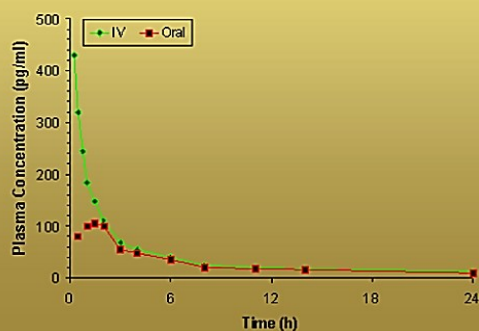
*At least 30 percent of the drug is eliminated by this route.

Drugs showing low bioavailability due to high hepatic first pass effect ($F=0.5$ or less)

Alprenolol	Methylphenidate
Amitriptyline	Metoprolol
Chlormethazole	Morphine
Desipramine	Neostigmine
Dextropropoxyphene	Nifedipine
Dihydroergotamine	Nitroglycerin
Diltiazem	Papaverine
5-Fluorouracil	Pentazocine
Hydralazine	Phenacetin
Isoproterenol	Propranolol
Labetolol	Salicylamide
Lidocaine	Testosterone
Mercaptopurine	Verapamil

جدول مقابل شامل داروهای High ER است که به همین دلیل بعد از تجویز خوراکی فراهمی زیستی (درصدی از دارو که در کبد متابولیزم نشده و وارد جریان خون می شود) کمی دارند. به این معنی که داروهای High ER خوراکی توسط جریان خون احشایی ورید باب در اولین گذر از کبد به مقدار زیادی متابولیزه می شوند و غلظت دارویی که بعد از عبور از کبد در اختیار بدن قرار می گیرد بسیار کم خواهد بود. به همین دلیل از روش های مختلفی برای افزایش غلظت این داروها در جریان خون استفاده می شود تا اثر بهتر و یکنواخت تری حاصل گردد.

Drugs with high/low first pass effect Bioavailability

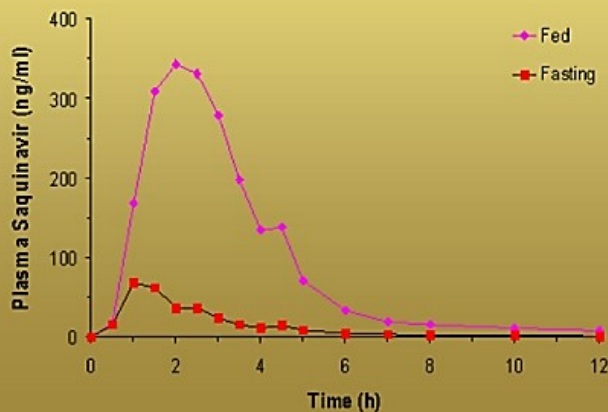


Plasma ethinylloestradiol concentrations following IV and oral administration (30 µg/ml)
Bioavailability = 50%

در نمودار مقابل غلظت پلاسمایی دارو High ER در خون در دو حالت تجویز وریدی (سبز) و خوراکی (قرمز) نشان داده شده است. غلظت غلظت سرمی دارو در حالت تجویز خوراکی بسیار پایین تر از حالت وریدی است و سطح زیر نمودار آن ها با هم قابل مقایسه نیست. در این مثال فراهمی زیستی دارو پس از تجویز خوراکی ۵۰٪ است ولی داروهایی هستند که بعنوان مثال فقط ۵٪ فراهمی زیستی دارند.

مصرف داروهای High ER همراه با ملاحظات مختلفی از جمله مصرف بعد یا قبل از غذا می‌شود. حتی نوع غذا هم حائز اهمیت است. رفتار داروهای High ER در موارد مصرف یا عدم مصرف غذا می‌تواند متفاوت باشد و باید توصیه های لازم به بیمار صورت

Effect of Food on Fortovase (1200 mg)



گیرد. در نمودار مقابل مشاهده می شود وقتی دارو با حالت ناشتا مصرف می شود در مقایسه با وقتی که پس از غذا یا همراه غذا دارو مصرف میشود غلظت های پلاسمایی ایجاد شده بسیار کم هستند. غذا موجب میشود آنزیم های کبدی درگیر متابولیسم مواد غذایی که پس از جذب وارد کبد شدند. البته بعضی اوقات می بینیم این داروها غلظت های مختلف و در نتیجه شدت اثرهای مختلفی ایجاد کنند که برای ما مطلوب نیست و توصیه ما به بیمار این است که در شرایط خاص دارو را با فاصله از غذا یا همراه غذا مصرف کند.

تا اینجا گفتیم مقدار ER بین دو بازه ۰ تا ۱ قابل تغییر است. اگر مقدار ER برابر با حداکثر مقدار خود یعنی ۱ باشد طبق معادله $Cl_h = Q \cdot ER$ مقدار Cl_h برابر با حداکثر مقدار خود یعنی Q (جریان خون کبدی که حداکثر در یک فرد سالم برابر با ۱,۵ لیتر بر دقیقه است) خواهد بود. اگر مقدار ER برابر با صفر باشد مقدار Cl_h برابر حداقل مقدار خود و صفر خواهد بود. در نتیجه مقدار Cl_h در بازه ۰ تا Q قابل تغییر است. حداکثر و حداقل مقدار کلیرانس کلیوی هم به ترتیب برابر با مقدار جریان خون کلیوی (حداکثر ۱۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه) و صفر است.

عوامل موثر بر کلیرانس کبدی داروها

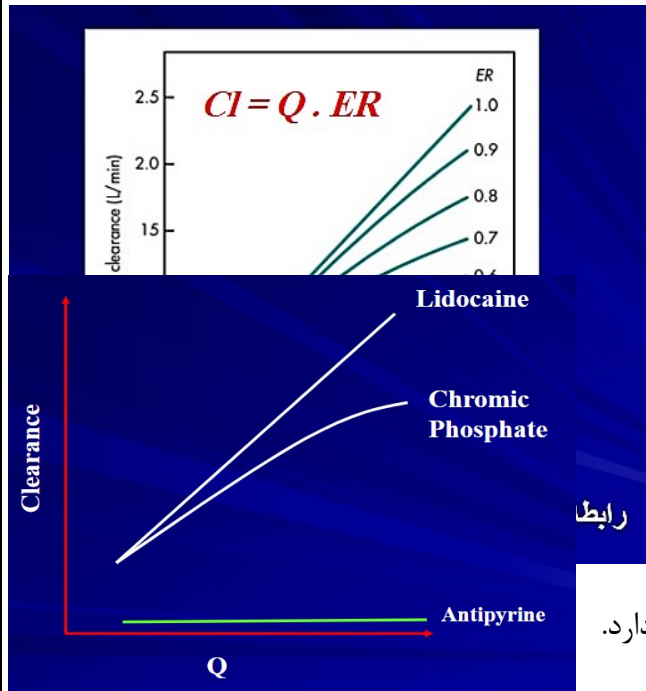
۱. جریان خون کبدی
۲. اتصال پروتئینی: فرم متصل به پروتئین داروها قابلیت متابولیسم ندارد (همانطور که قابلیت فیلتر شدن از کلیه و ترشح توبولی را نداشت) و کبد میتواند تنها فرم آزاد آن را متابولیزه و از بدن خارج کند. بنابراین هرچه اتصال پروتئینی بالاتر، کلیرانس کبدی کمتر.
۳. نفوذپذیری به غشاهای بیولوژیک: به این دلیل که آنزیمها به شکل میکروزوم در کبد قرار گرفته‌اند و هرچه دارو به غشاهای بیولوژیک نفوذپذیرتر باشد، بیشتر در معرض آنزیمها قرار می‌گیرد و کلیرانس بالاتر می‌رود.

رابطه بین جریان خون کبدی و کلیرانس تام بر اساس ER:

همانطور که گفته شد براساس رابطه $Cl_h = Q \cdot ER$ انتظار می‌رود با افزایش مقدار Q مقدار کلیرانس هم متناسب با آن افزایش یابد اما این تغییرات همراه با محدودیتهایی خواهد بود. تغییرات کلیرانس براساس مقدار Q به مقدار ER بستگی خواهد داشت. زمانی که ER یک دارو در کبد بالاست به این معناست که کبد قدرت بالایی در متابولیزه کردن این دارو دارد به نحوی که حتی اگر مقدار دارو افزایش یابد؛ کبد میتواند دارو را با همان سرعت متابولیزه کند. هرچه مقدار ER کاهش یابد این قدرت کم میشود به صورتی که وقتی که مقدار ER فرضاً به عدد ۰,۲ می‌رسد؛ با افزایش جریان خون کبدی مدت زمان مجاورت دارو با آنزیم های کبدی کوتاه‌تر می‌شود و همین موضوع سبب می‌شود کبد نتواند مقدار کلیرانس را به همان نسبت زیاد کند (به دلیل افزایش جریان خون کبدی و

در نهایت کاهش مدت تماس دارو با آنزیم های کبد). در نتیجه در ER های کمتر توان کبد برای کلیرانس دارو کمتر خواهد بود و با افزایش جریان خون مقدار کلیرانس افزایش نخواهد یافت.

هرچه مقدار ER افزایش می یابد به معنای قدرت و توان بیشتر کبد برای متابولیسم داروست و افزایش جریان خون کبدی منجر به افزایش کلیرانس خواهد شد. در جدول رو به رو در ER برابر با ۱ افزایش کلیرانس دارو کاملاً متناسب با افزایش جریان خون کبدی است و هرچه مقدار ER کم میشود مثلاً در ER ۰,۵، با افزایش جریان خون مقدار کلیرانس در یک محدوده کم افزایش میابد و در ER های پایین تر تقریباً افزایش Q دیگر تاثیری بر افزایش کلیرانس نخواهد داشت به این معنی که با وجود حضور آنزیم هایی در کبد برای متابولیسم داروهایی با ER ۰,۱، اما توانایی متابولیزه کردن آنها بسیار کم است.



با توجه به نمودار مقابل می بینیم که کلیرانس Antipyrine ارتباطی با Q ندارد و بسیار low ER است. اما کلیرنس Lidocaine وابسته به Q است و high ER است و ارتباط آن با Q افزایشی است. ترکیب دیگری به نام Chromic Phosphate نیز در نمودار نمایش داده شده که دارای ER برابر با حدوداً ۰,۵ یا ۰,۶ است که چنین وابستگی ای را نشان می دهد. بنابر این درست است که کلیرنس برابر با حاصل ضرب Q در ER است اما این ارتباط خطی فقط در ER های بالا دیده میشود و به میزان ER بستگی دارد.

✚ **اثر اتصال پروتئینی بر کلیرنس کبدی داروها (این بخش از جزوه ۹۷، توسط استاد سر کلاس ۱۴۰۰ تدریس نشد،**

اما خواستند حتماً از کتاب شارگل مطالعه شود.)

بخشی از دارو که آزاد است و به پروتئین ها اتصال ندارد قابلیت متابولیسم دارد. اتصال پروتئینی یک فرایند کاملاً دینامیک است و

اثر اتصال پروتئینی بر کلیرانس کبدی داروها

Drug Class	Extraction Ratio (Approx.)	Percent Bound
Flow Limited		
Lidocaine	0.83	45–80 ^a
Propranolol	0.6–0.8	93
Pethidine (meperidine)	0.60–0.95	60
Pentazocine	0.8	—
Propoxyphene	0.95	—
Nortriptyline	0.5	95

اگر دارویی دارای ۲۰٪ PB باشد در هر غلظتی ۲۰٪ آن به پروتئین ها اتصال دارد و ۸۰٪ آن آزاد است و در صورت حذف مقداری از دارو این تعادل برقرار است تا این نسبت ۲۰ به ۸۰ ثابت بماند.

➤ همانطور که در جدول مقابل می بینیم در داروهای high ER، کلیرانس به درصد اتصال پروتئینی بستگی ندارد. زیرا کبد در رابطه با متابولیسم این داروها ظرفیت خیلی زیادی دارد و مدت زمانی که خون در کبد است و دارو در مجاورت با آنزیم است برای متابولیسم این داروها کافی است و تمام دارو ها میتوانند از حالت متصل به پروتئین

ها آزاد شوند و متابولیزه شوند به طوری که داروی موجود در خون خروجی از کبد کاملاً متابولیزه است. این دسته از داروها را **flow limited** می نامیم یعنی کلیرانس این داروها تنها به جریان خون کبدی وابسته است و حساسیتی به درصد اتصال پروتئینی ندارند.

➤ داروهایی که **low ER** هستند و ظرفیت کبد برای متابولیزه کردن آن‌ها پایین است و مدت زمان اقامت دارو و بالا و پایین کردن غلظت زیاد تاثیر ندارد. این داروها را از لحاظ میزان حساسیت کلیرانس به تغییر **PB** به دو دسته تقسیم میکنند:

Capacity Limited, Binding Sensitive		
Phenytoin	0.03	90
Diazepam	0.03	98
Tolbutamide	0.02	98
Warfarin	0.003	99
Chlorpromazine	0.22	91-99
Clindamycin	0.23	94
Quinidine	0.27	82
Digitoxin	0.005	97

۱. دسته اول داروهایی هستند که **low ER** اند ولی **PB** بالایی دارند مثل فنی توئین و دیازپام. این داروها به شدت به تغییرات **pb** حساس اند مثلاً در وارفارین که **PB** آن ۹۹٪ است اگر **PB** ۱ درصد کاهش پیدا کند میزان داروی آزاد در خون ۱۰۰ درصد افزایش پیدا میکند (۱٪ دارو آزاد بود و حالا ۲٪ می شود) پس کلیرانس این داروها به میزان درصد اتصال پروتئینی بسیار حساس است و با کاهش اتصال پروتئینی، کلیرانس افزایش خواهد یافت به این دسته از داروها **capacity limited binding sensitive** میگوییم.

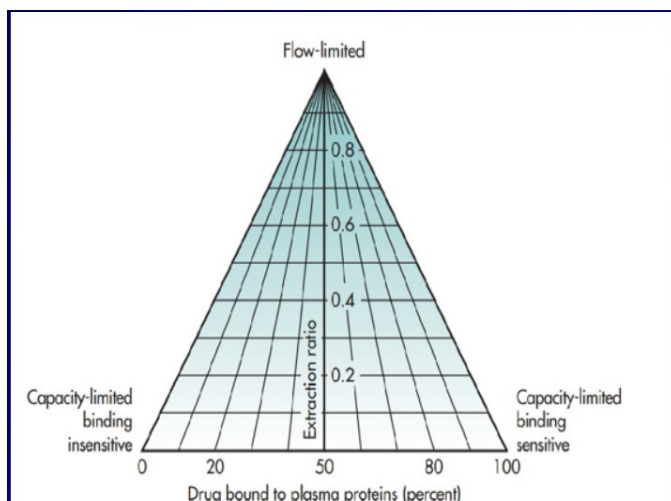
Capacity Limited, Binding Insensitive		
Theophylline	0.09	59
Hexobarbital	0.16	—
Amobarbital	0.03	61
Antipyrine	0.07	10
Chloramphenicol	0.28	60-80
Thiopental	0.28	72
Acetaminophen	0.43	5 ^a

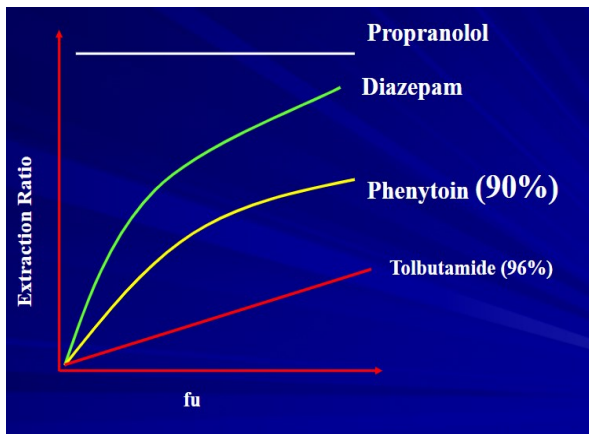
۲. دسته دوم داروهایی هستند که باز هم **low ER** هستند ولی اتصال پروتئینی آن‌ها بالا نیست مثل آنتی پیرین که ۱۰٪ اتصال پروتئینی دارد و اگر یک درصد کاهش پیدا کند میزان آزاد دارو از ۹۰ به ۹۱ درصد افزایش می‌یابد که تاثیری در میزان کلیرانس کبدی آن ندارد پس کلیرانس این دسته به تغییر **PB** دارو حساسیتی ندارد. به این دسته از داروها **Capacity limited binding insensitive** میگوییم.

این نمودار جمع بندی هر آنچه گفته شد است.

این دیاگرام نشان میدهد اگر دارویی **high ER** است (از ۰٫۸ به بالا) **flow limited** است و میزان کلیرانس آن ارتباطی به **pb** ندارد و دارو به قله ی کلیرانس نزدیک می‌شود.

اما هر چه به سمت **ER** کمتر می‌رویم میزان تاثیر گذاری اتصال پروتئینی بر کلیرانس افزایش می‌یابد. از یک سمت به سوی **capacity limited binding insensitive** و از سوی دیگر به سمت **capacity limited binding insensitive** نزدیک می‌شویم.





به عنوان مثال در نمودار مقابل اثر اتصال پروتئینی در ER های مختلف نشان داده می شود:

پروپرانولول: تاثیری ندارد

تولبوتامید: تاثیر خیلی کم

تصویر زیر داروها را از لحاظ حجم توزیع و کلیانس جایگذاری کرده است. همانطور که میبینید میزان داروها در قسمتی از شکل متراکم و قسمتی از شکل خالی است.

✓ چرا بخشی از گراف پر از دارو است و بخش دیگر دارو ندارد؟

از این گراف متوجه میشویم حجم توزیع و کلیانس یک دارو به تنهایی اهمیتی ندارد. اصولاً دنبال داروهایی با نیمه عمر حذف خیلی طولانی نیستیم چون ماندن دارو در بدن میتواند سمیت یا تداخل و عوارض طولانی مدت داشته باشد. پس در هنگام تولید دارو صرفاً داشتن اثرات فارماکولوژی کافی نیست و پارامترهای فارماکوکینتیکی بسیار اهمیت دارند، و اگر مولکولی دارای نیمه عمر حذف طولانی باشد از دسته ی داروهای مورد علاقه خارج می شود.

داروهایی که حجم توزیع زیاد و کلیانس کم داشته باشند نیمه عمر حذف بالایی خواهند داشت پس مطلوب در استفاده های کلینیکی نیستند. حجم توزیع و کلیانس از یکدیگر مستقل هستند و ارتباط بین این دو توسط نیمه عمر حذف یا ثابت سرعت حذف برقرار می شود.

