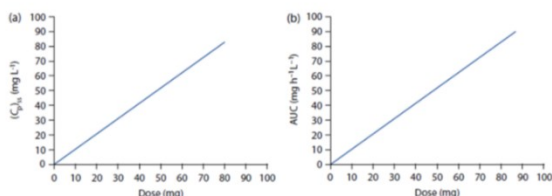


جلسه: ۲۲ (فارماکوکینتیک غیرخطی)	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۰۹/۱۳
استاد: دکتر صدرای	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان: شادمهر قربانی - پوریا فتحعلی پور	ویراستار: نیما خاتمی
	ویرایش پاستور: فرانک ابراهیمی، نیوشا امانی، یگانه بلادی، هاشم علوی، ملیکا یعقوبی



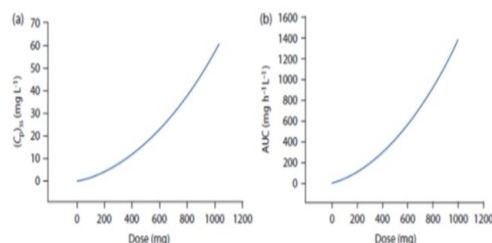
در مبحث فارماکوکینتیک دو روند داریم:

۱. روند خطی ۲. روند غیرخطی



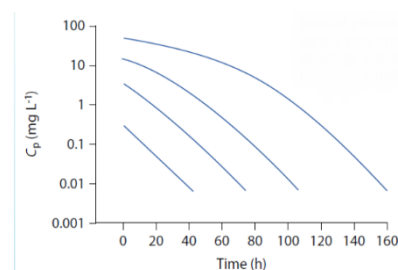
روندهای خطی را که در جلسات قبل مورد بررسی قرار دادیم. پارامترهایی مانند نیمه عمر حذف، ثابت سرعت حذف، حجم توزیع ظاهری و کلیرانس

تام، اگر با دوزهای مختلف و یا با روش های تجویز مختلف (تک دوز یا چنددوز) تغییر نکنند، دارای روند خطی (درجه ۱) هستند اما اگر به صورت وابسته به دوز یا وابسته به زمان عمل کنند، روند غیرخطی است. در روند خطی، سطح زیر منحنی (AUC) نمودار غلظت پلاسمایی در مقابل زمان و غلظت در زمان مشخصی از حالت Steady State با دوز رابطه مستقیم دارند.



مثال بارز روند غیرخطی، داروی فنی توئین است، این دارو حتی در دوزهای درمانی نیز کینتیک غیرخطی دارد. برای مثال هنگامی که دوز این دارو را از 300 mg به 450 mg افزایش می دهیم، CSS آن، ۱۰ برابر حالت قبل می شود.

اکثر داروهایی که ما می شناسیم، از کینتیک درجه یک و خطی پیروی می کنند و ممکن است باعث گمراهی ما در برخورد با سایر داروها شوند. در روند غیرخطی، رابطه میان AUC و دوز همچنین CSS و دوز، غیرخطی می شود. ارتباط معمولاً تقعر است و گاهی هم می تواند تحدب باشد.



با توجه به شکل مقابل همانگونه که در نمودار مشاهده می کنید ممکن است در غلظت ها و دوزهای کم از دارو، هنوز هم یک روند خطی میان دوز و AUC و CSS مشاهده شود اما با بالا بردن غلظت این روند خطی از بین می رود. این به این معناست که در دوزهای مختلف خطهای نشان دهنده روند، با هم موازی نیستند.

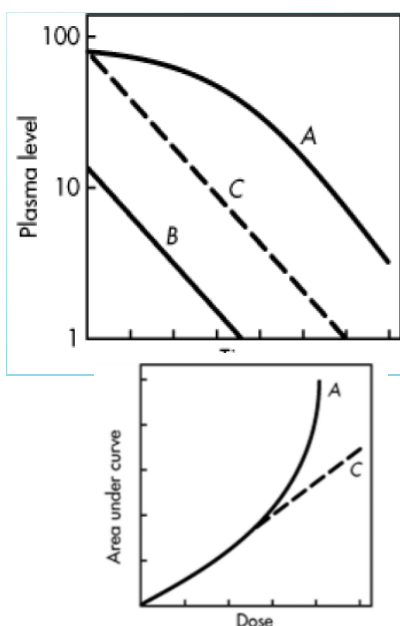
برای مثال در نمودار زیر اگر داروی ما از کینتیک خطی در همه دوزها پیروی می‌کرد باید نمودار B و C را می‌دیدیم. اما از آنجایی که داروی ما در دوزهای بالا کینتیک غیرخطی دارد نمودار A را مشاهده می‌کنیم. این نوع نمودار غیرخطی روش محاسبه مجزایی از خطی خواهد داشت.

دوز بالا = در ابتدای منحنی یک فاز حذفی کند داریم و با کاهش غلظت سرعت حذف بیشتر می‌شود. (Saturation Kinetics)

دوز پایین = از کینتیک درجه یک پیروی می‌کند زیرا کینتیک اشباع نداریم.

منحنی A = Saturated kinetics (غیرخطی)

منحنی C = Dose Independent Kinetics (خطی)



روش دیگر برای تشخیص کینتیک خطی از غیرخطی روش dose normalization است که

غلظت را تقسیم بر dose میکنند. اگر کینتیک خطی باشد همه روی هم منطبق میشوند. ولی اگر نشوند میگوییم non-linearity برقرار است. پس راه های بررسی:

۱. رسم غلظت در برابر دوز

۲. رسم AUC در برابر دوز

۳. Dose normalization.

جمع بندی:

Linear Pharmacokinetics	Non Linear Pharmacokinetics
Pharmacokinetic parameters for a drug would not change with change in dose	Pharmacokinetic parameters for a drug can change with change in dose.
Dose Independent	Dose dependent
First Order kinetics	Also called as Mixed order, Saturated kinetics, capacity limited
All semilog plots of C vs t for diff. doses are superimposable.	Not superimposable

خطی: first order kinetic-dose independent - نمودار semilog غلظت-زمان در دوزهای مختلف آن، superimposable است

غیرخطی: (به این کینتیک میکائیلیس منتن هم میگویند.) mixed order kinetic-dose dependent - اشباع شونده و limited capacity است. نمودار semilog غلظت-زمان در دوزهای مختلف آن، superimposable نیست. (همان مفهوم dose normalization)

✓ در دراز Poor metabolizer
هم هست دار

✓ در مرتبه ها این مسئله
منی هست دره

Table 33-1. Examples of Capacity-Limited Behavior for Various Pharmacokinetic Processes

PHARMACOKINETIC PROCESS/ PARAMETER	MECHANISM	EXAMPLES
Absorption	Saturable transport	Penicillins, riboflavin
	Intestinal metabolism	Prodrugs, salicylamide
Distribution	Plasma protein binding	Ceftriaxone, prednisolone
	CSF transport	Benzylpenicillins
	Tissue binding	Prednisolone
	Cellular uptake	Methicillin
	Hepatic uptake	Indocyanine green
Metabolism	Saturable metabolism	Phenytoin
	Product inhibition	Phenytoin
	Co-substrate depletion	Acetaminophen
	Plasma protein binding	Prednisolone
Elimination	Glomerular filtration	Naproxen
	Tubular secretion	Mezlocillin, PAH
	Tubular reabsorption	Cephapirin, riboflavin
	Biliary secretion	BSP, iodipamide
	Biliary recycling	Cimetidine, isotretinoin
Response	Saturable receptor binding	Phenytoin

بسیار حای میزانه سیده

۱- دوز بیشتر در دوز به هم
۲- سیستم آتسه ریش
سبازیم
riboflavin
۱
۲۵ → ۴۵ = ۲۰
مغز
دوره
۳۰ → ۴۵ = ۱۵
مغز
دوره
پس مغز

Handbook of basic pharmacokinetics

در جدول بالا در مورد ADME و حتی response اطلاعاتی را مطرح کرده است. مثال ها و مکانیسم هایی را قرار داده که چگونه کینتیک غیر خطی ایجاد می شود. طبق جدول فوق، در داروی فنی توئین هم response آن (فارماکودینامیک)، مکانیسم اتصال به گیرنده و ایجاد اثر به صورت اشباع شونده است و هم متابولیسم آن اشباع شونده می باشد و غیر خطی است و تولید محصول آن نیز ممکن است مهار شود (مهار تولید محصول آن هم غیر خطی است). (فارماکوکینتیک). کینتیک غیر خطی فنی توئین حتی در دوز های درمانی ملموس است. در مورد پنی سیلین و بسیاری از ویتامین ها مانند ریوفلاوین، نقل و انتقال آن ها و متابولیسم روده ای آن ها اشباع شونده است و جذب آن ها نیز باعث روند غیر خطی می شود. (۱)، (۲)

♦ جدول بالا و در صورت امکان فصل ۳۳ کتاب ریچل مطالعه شود.

♦ داروهایی که مکانیسم saturable دارند در تداخلات دارویی بسیار مهم هستند. مثلاً وقتی saturable transport داریم، اگر دارو را با غذا بدهیم ممکن است مسیر توسط غذا اشباع شود و transport داروی ما دچار اختلال شود.

مثال:

★ میزان جذب داروی آموکسی سیلین، با افزایش دوز، کاهش پیدا می کند.

★ از دیدگاه توزیع، plasma binding protein داروی دیزوپرامید (disopyramide) حتی در محدوده غلظت های درمانی اشباع می شود و سبب افزایش حجم توزیع با افزایش دوز می شود.

★ به دلیل renal excretion که تحت تاثیر active secretion (ترشح) و اشباع پذیر است، دیکلوکساسیلین (dicloxacillin) با افزایش دوز، دچار کاهش کلیرانس کلیوی می شود.

★ فنی توئین و اتانول، هر دو متابولیسم اشباع پذیر دارند که باعث می شود با افزایش دوز، کلیرانس کبدی آنها کاهش پیدا کند. پس با توجه به دارو و مسیرهای مختلف باید بتوانیم تاثیرات را پیش بینی کنیم و پارامترهای متفاوت را بررسی کنیم.

Cause	Drug
GI Absorption	
Absorption is carrier mediated.	Riboflavin, gabapentin, L-dopa, baclofen, ceftibuten
Drugs with low solubility in GI but relatively high dose	Chorothiazide, griseofulyin, danazol
Presystemic hepatic metabolism attains saturation	Propranolol

کینتیک داروی کم محلول در دستگاه گوارش معمولاً با افزایش دوز، غیر خطی می شود. مثال: کلرتیازید، گریزفلوین، دانازول. همچنین دارویی که اثر عبور اول کبدی یا کلیوی دارد، می تواند کینتیک غیر خطی داشته باشد. مانند: پروپرانولول.

این داروها نیاز به بررسی مونوگراف و راهنمایی دقیق برای نحوه مصرف دارند. برای مثال گریزئوفولین باید بعد از صبحانه چرب مصرف شود. C_{max} پروپرانولول بعد از غذاهای کربوهیدراتی، پروتئینی و چرب متفاوت است و به طور کلی با غذا حدود دو برابر می شود. پروتئین ها بیشترین تداخل را با این داروها دارند و غلظت حدود ۲-۳ برابر می شود.

عوامل موثر بر کینتیک غیر خطی در بخش توزیع:

۱. اتصالات اشباع پذیر دارو به پروتئین های پلاسمایی مانند: فنیل بوتازون، لیدوکائین، سالیسیلیک اسید، سفتریاکسون، دیازوکساید،

Distribution

Saturable plasma protein binding	Phenylbutazone, lidocaine, salicylic acid, ceftriaxone, diazoxide, phenytoin, warfarin, disopyramide
Cellular uptake	Methicillin (rabbit)
Tissue binding	Imiprimine (rat)
Saturable transport into or out of tissues	Methotrexate

فنی توئین، وارفارین و دیزوپرامید

۲. جذب سلولی: متی سلین (در خرگوش)

۳. اتصال دارو به بافت مانند: ایمپیریمین (در موش)

۴. نقل و انتقالات اشباع پذیر درون یا برون بافتی. مانند: متوتروکسات

Renal Elimination

Active secretion	Mezlocillin, para-aminohippuric acid
Tubular reabsorption	Riboflavin, ascorbic acid, cephalirin
Change in urine pH	Salicylic acid, dextroamphetamine

از دلایل دیگر کینتیک غیر خطی دفع کلیوی دارو است:

دفع از طریق ترشح فعال: مزلوسیلین، پارآمینوهیپوریک اسید

بازجذب توبولی: ریئوفلاوین، آسکوربیک اسید، سفاپیرین

تغییر در pH ادرار: سالیسیلیک اسید، دکستروآمفتامین

Metabolism	
Saturable metabolism	Phenytoin, salicylic acid, theophylline, valproic acid
Cofactor or enzyme limitation	Acetaminophen, alcohol
Enzyme induction	Carbamazepine
Altered hepatic blood flow	Propranolol, verapamil
Metabolite inhibition	Diazepam
Biliary Excretion	
Biliary secretion	Iodipamide, sulfobromophthalein sodium
Enterohepatic recycling	Cimetidine, isotretinoin

ترشح صفراوی هم می‌تواند کینتیک غیر خطی و هم Enterohepatic Recycling دهد. این حالت در مورد خیلی از داروها رخ می‌دهد یعنی در پروفایل کینتیک آن‌ها یک پروفایل ساده نمی‌بینیم و بعد از افت اولیه، یک افزایش غلظت و پیک دوم و حتی پیک سوم می‌بینیم. سپس یک کاهش غلظت مثل سایر داروها داریم. سایمتیدین مثال کلاسیک و مشهور این نوع کینتیک پیچیده می‌باشد. رانیتیدین نیز به همین صورت.

جریان خون کبدی ۳۰-۳۵ در صد با خوردن غذا افزایش پیدا می‌کند. مثلاً فراهمی زیستی پروپرانولول از ۵۰٪ به ۱۰۰٪ می‌رسد؛ زیرا جریان

خون کبدی افزایش یافته و کبد فرصت نمی‌کند دارو را متابولیزه کند. هنگام شوک جریان خون دستگاه گوارش به شدت کاهش می‌یابد. به همین علت اگر در آن حالت بیمار دارویی خورده باشد، جذب و ورود آن به گردش خون با یک lag time روبه‌روست.

فارماکوکینتیک در non-linear فارماکوکینتیک باعث ایجاد تغییرات وسیع‌تری (نسبت به linear) می‌شود.

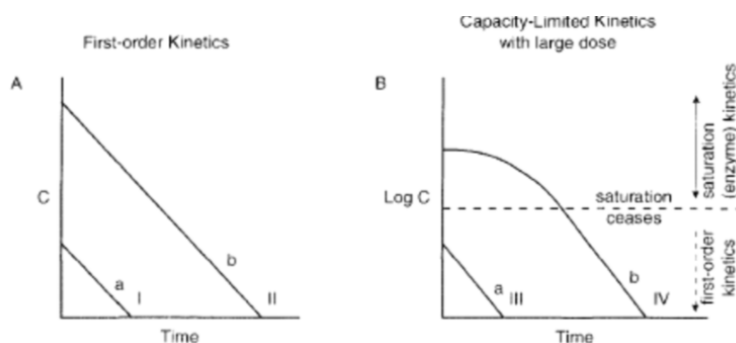
پس خیلی از داروها به علل مختلف و با مکانیسم‌های مختلف می‌توانند کینتیک غیر خطی داشته باشند. حال چگونه پارامترهای مختلف را در کینتیک غیر خطی محاسبه کنیم.

• در مواردی که آهسته رهش می‌باشد، با غذا، هم بدون غذا

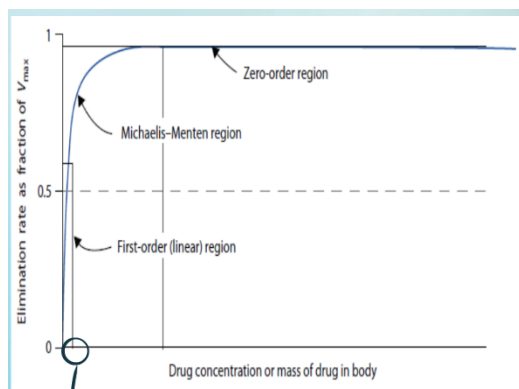
هم ارزی زرسی را انجام می‌دهیم

تعیین پارامترها در کینتیک غیرخطی:

شکل A، کینتیک خطی را نشان می‌دهد و اگر کینتیک غیرخطی باشد، شکل B بدست می‌آید. در حالت B، ما میتوانیم بخش خطی را مشخص و جدا کنیم و آن را با کینتیک درجه ۱ که در مباحث گذشته آموختیم، بررسی کنیم و سپس بخش اشباع شده و غیرخطی را بررسی میکنیم که برای این کار نیاز به اطلاعاتی داریم که توضیح داده خواهند شد.



$$V_{max} / K_m$$



$$K_m = \frac{V_{max}}{2}$$

صله
سرعت

از فیزیکیال فارماسی نمودار میکائلیس منتن را به یاد می آورید که در قسمت های اولیه شبیه درجه یک است. اکثر داروها هم عملاً پروفایل Capacity Limited دارند اما چون در غلظت های درمانی (در باکس کناری) مشخص شده هستند، عملاً از آن ها فرایند درجه یک می بینیم. مگر این که در غلظت های سمی، کینتیک غیرخطی ببینیم، اما وقتی دوز افزایش پیدا بد، ناحیه میکائیلیس منتن را داریم (قسمت دوم) و بعد که دوز خیلی افزایش یابد، شبیه فرایند درجه صفر می شود. معادلات را مرور میکنیم.

معادلات:

بر حسب نوع دارو سه حالت داریم:

حالت اول: اگر $C_p \ll K_m$ باشد، سرعت حذف دارو، یک فرایند درجه یک است و از C_p صرف نظر می شود. پس معادله ساده شده و

$$\frac{V_{max}}{K_m} \text{ را معادل } K' \text{ در نظر می گیریم.}$$

✓ لازم به ذکر است که K_m غلظتی است که در آن سرعت برابر با $\frac{V_{max}}{2}$ می باشد.

✓ اکثر داروها کینتیک درجه یک را نشان می دهند.

حالت دوم: اگر $C_p = K_m$ باشد، سرعت فرایند برابر با نصف V_{max} است.

حالت سوم: اگر $C_p \gg K_m$ باشد، آنزیم اشباع شده و مقدار K_m قابل صرف نظر کردن است و سرعت حذف یک مقدار ثابت و درجه صفر است، پس تغییرات غلظت به زمان برابر با V_{max} می شود.

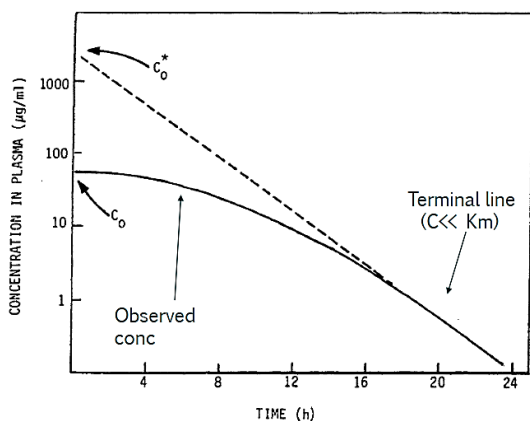
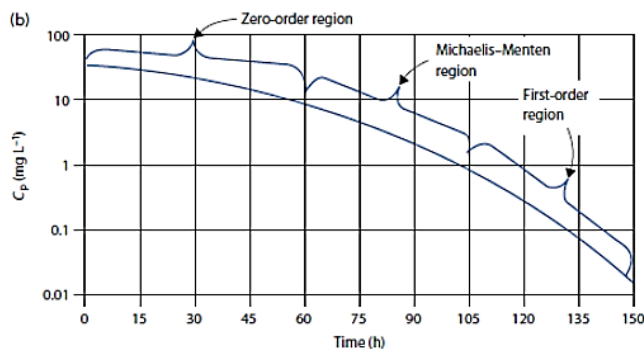
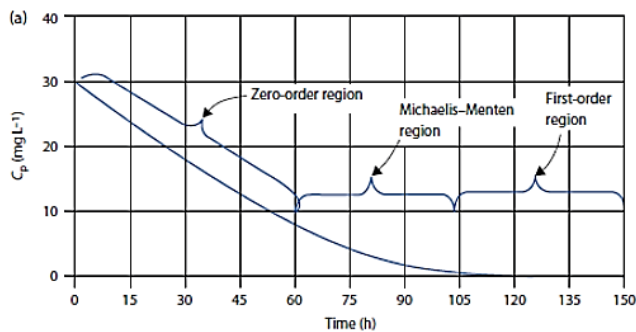
$C_p \ll K_m$	$C_p = K_m$	$C_p \gg K_m$
rate of drug elimination becomes a first-order process $-\frac{dC_p}{dt} = \frac{V_{max}C_p}{C_p + K_M} = \frac{V_{max}}{K_M}C_p$ $-\frac{dC_p}{dt} = k' C_p$	- Rate of process is = one half of its max. rate $-dc/dt = V_{max}/2$	- saturation of the enzymes occurs. - The value for K_M is negligible. - The rate of elimination proceeds at a constant rate $-\frac{dC_p}{dt} = \frac{V_{max}C_p}{C_p} = V_{max}$

اگر در فرمول $V = \frac{dC_p}{dt} = \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p}$ از C_0 تا C و از t_0 تا t آخر انتگرال بگیریم، معادله زیر به دست می آید:

$$V_{max} \times (t - t_0) = C_0 - C + K_m \times \ln \frac{C_0}{C}$$



جلسه: ۲۳ - فارماکوکینتیک غیر خطی (۲)	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۹/۱۳
استاد: دکتر صدرای	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان:	ویراستار: محمدحسین صلواتیها ویرایش پاستور: فرانک ابراهیمی، نبوشا امانی، یگانه بلادی، هاشم علوی، ملیکا یعقوبی



نمودار به دو شکل میلیمتری (نمودار بالایی) و نیمه لگاریتمی (نمودار پایین) نمایش داده شده است. این نمودارها غلظت‌های خونی هستند که در طی زمان از بیماران گرفته شده‌اند. نمودار را به صورت غلظت در مقابل زمان رسم می‌کنیم و مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده مصرف یک داروی غیرخطی در بیمار است. در این نمودارها سه منطقه کلی دیده می‌شود:

۱. منطقه درجه صفر

۲. منطقه Michaelis-Menten

۳. منطقه درجه یک

قسمت انتهایی نمودار به صورت خطی است. در این قسمت غلظت دارو بسیار کمتر از K_m است ($C_p \ll K_m$)؛ خطی مماس بر این بخش رسم کردیم تا محور y را قطع کند. به محل تلاقی این خط (terminal line) با محور y ؛ C_0^* و به محل تلاقی نمودار اصلی با محور C_0 می‌گویند. نمیتوان در واقعیت غلظت را در زمان صفر (C_0) را اندازه گیری نمود و کمی بعد از زمان صفر می‌توان C_0 را تعیین نمود. در نیم ساعت اول C_0 تقریباً تغییر نکرده است و اگر ۲۰-۳۰ دقیقه اول ما اولین نمونه گیری را داشته باشیم میتوانیم بعنوان C_0 در نظر بگیریم.

معادله تغییرات غلظت در زمان در هر لحظه که از رابطه‌ی Michaelis-Menten پیروی میکند که به صورت زیر است (سرعت حذف داروی غیرخطی):

$$\text{elimination rate} = \frac{V_{max} \times C}{K_m + C}$$

برای بدست آوردن معادله‌ی نمودار غلظت در مقابل زمان، بدین ترتیب عمل میکنیم:

$$\frac{dX}{dt} = - \frac{V_{max} \times C}{K_m + C}$$

برای تبدیل به غلظت، دو طرف را تقسیم بر V_d می‌کنیم:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{max}}{K_m + C} \times C$$

V_{max}/V_d را برابر با V_{max}' در نظر می‌گیریم:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{max}' \times C}{K_m + C}$$

و در نهایت با یک جابجایی به فرمول زیر می‌رسیم:

$$-V_{max}' \times dt = \frac{K_m}{C} \times dC + dC$$

بعد از انتگرال گیری به فرمول زیر می‌رسیم:

$$\ln C = \frac{C_0 - C}{K_m} + \ln C_0 - \frac{V_{max}' \times t}{K_m}$$

این معادله برای نمودار غلظت زمان (خط پرنج) قابل استفاده است. در این

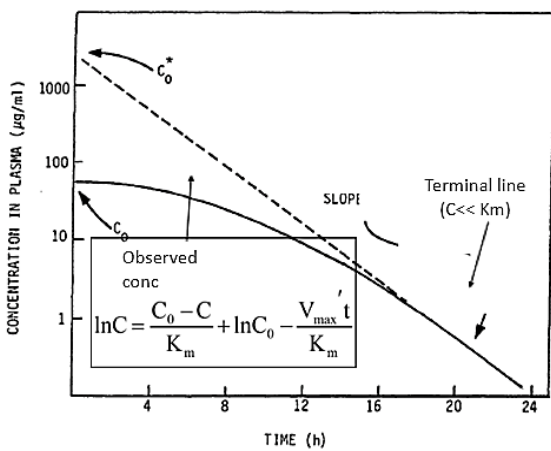
نمودار ضریب متغیر مستقل $-\frac{V_{max}}{K_m}$ و عرض از مبدا برابر با $\frac{C_0 - C}{K_m}$

است. $\ln C_0$

اگر $C \ll K_m$ باشد، در نتیجه می‌توان از مقدار C در مخرج معادله زیر

صرف نظر کرد:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{V_{max} \times C}{K_m}$$



مراحل بالا را دوباره در این قسمت هم انجام داده و بعد از تقسیم معادله بر V_d و انتگرال گیری به معادله زیر می‌رسیم:

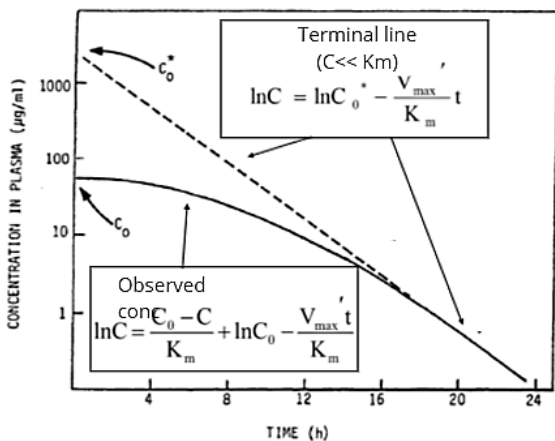
$$\ln C = \ln C_0^* - \frac{V_{max}'}{K_m} t$$

در این نمودار ضریب متغیر مستقل $-\frac{V_{max}}{K_m}$ و عرض از مبدا برابر با $\ln C_0^*$

است. پس بنابر فرمول بالا محل تلاقی نمودار با محور عمودی (عرض از مبدا)

برابر است با $\ln C_0^*$ و شیب خط برابر است با $-V_{max}'/K_m$ که با استفاده از

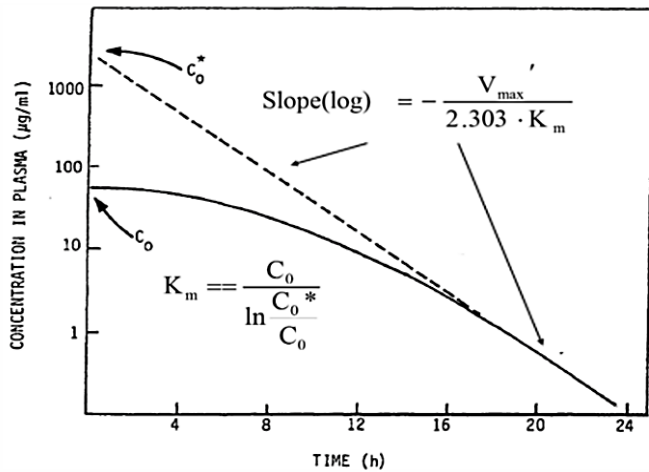
نمودار و این فرمول میتوان محاسبات را انجام داد.



از روابط بالا، معادله‌ی محاسبه K_m به دست می‌آید.

$$K_m = \frac{C_0}{\ln \frac{C_0^*}{C_0}}$$

* تکلیف امتیازی: استاد اثبات این فرمول را نگفتند اما گفتند که در صورت ارسال اثبات فرمول بالا و ارسال براشون، امتیاز مثبت تعلق خواهد گرفت.



• جمع بندی مطالب:

مرحله ۱: غلظت های بیمار یا داوطلب سالم را در برابر زمان رسم می‌کنیم.

مرحله ۲: تعیین غلظت C_0

مرحله ۳: امتداد خط extrapolate و تعیین میزان C_0^*

مرحله ۴: تعیین شیب خط انتهایی و محاسبه K_m

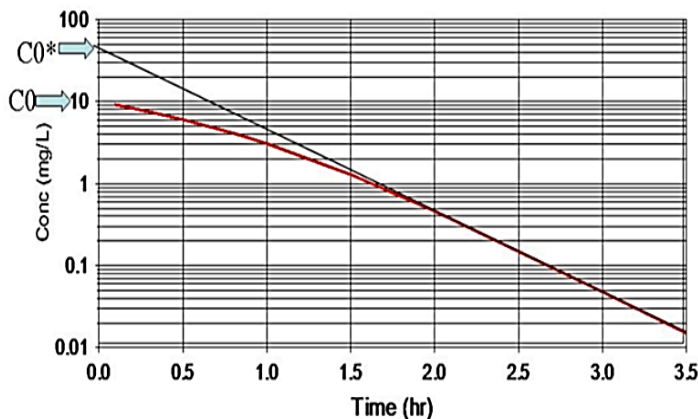
با توجه به فرمول ها و مراحل گفته شده می‌توان سایر مجهول ها را هم محاسبه کرد.

$$K_m = \frac{C_0}{\ln \frac{C_0^*}{C_0}}$$

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

$$V_{\max}' = -2.303 \cdot K_m \cdot \text{slope}$$

$$V_{\max} = V_{\max}' \cdot V_d$$



مثال: ۳۰۰ میلی گرم از یک دارو را برای یک فرد بیمار تجویز کردیم،

V_d , K_m , $V_{\max}$ را محاسبه کنید. اگر بخواهیم غلظت خونی

دارو در حالت پایا برابر ۲۰ میلی گرم بر لیتر باشد، چه دوزی از دارو

لازم است؟

نمودار قرمز مربوط به بیمار است، C_0 را از روی نمودار مشخص

می‌کنیم؛ همچنین C_0^* و شیب خط از روی نمودار قابل تشخیص

است. این مثال به صورت زیر حل شده:

From the figure the following were calculated: $C_0=10 \text{ mg/L}$, $C_0^*=45 \text{ mg/L}$,
and Slope (using the log) = -0.985

$$K_m = \frac{C_0}{\ln \left(\frac{C_0^*}{C_0} \right)} = \frac{10}{\ln \left(\frac{45}{10} \right)} = 6.65 \text{ mg/L}$$

$$V_m' = -\text{slope} \cdot K_m \cdot 2.303 = 0.985 \cdot 6.65 \cdot 2.303 = 15.1 \text{ mg/L/hr}$$

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0} = \frac{300}{10} = 30 \text{ L}$$

$$V_m = V_m' \cdot V_d = 15.1 \cdot 30 = 453 \text{ mg/hr}$$

اکثر سوالات استاد مانند مثال‌های حل شده می‌باشد و V_m و K_m را باید تعیین کنیم. (قرار دادن واحدها و تبدیل واحد از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است)

The dose required to produce a steady-state concentration of 20 mg/L in this patient:

* بخش چهارم مسئله: همانطور که می‌دانیم حذف و جذب داروها در حالت Steady state برابر است پس Dosing rate برابر است با:

$$\text{Dosing rate} = \frac{V_m C_{ss}}{K_m + C_{ss}} = \frac{453 \cdot 20}{6.65 + 20} = 340 \text{ mg/hr}$$

* برای بدست آوردن دوز روزانه باید dosing rate را در ۲۴ ساعت ضرب کرد.

$$\text{Daily Dose} = \text{Dosing rate} \cdot 24 = 8160 \text{ mg} = 8.16 \text{ gm}$$

در ادامه تعدادی اسلاید وجود دارد که به روش‌های

مختلف محاسبه داروهایی با کینتیک غیرخطی می‌پردازد. (به متن نوشته شده داخل هر اسلاید دقت شود)

Estimation of Michaelis–Menten parameters from two steady-state drug concentrations arising from two dosing rates

• در حالت Steady state:

At steady state:

Input rate = output rate

Dosing rate = Elimination rate

* F بخشی از دارو می‌باشد که جذب می‌شود و واحد ندارد.

$$R = \frac{V_{\max} C}{K_m + C}$$

* تاو یعنی فاصله دوزها

[جزوه ۹۶: در حقیقت اسلاید بالا بررسی در حالت multiple dose است.]

R is the input rate that is described as:

$$R = \frac{F \cdot D}{\tau}$$

در روش دیگر محاسبات، از دو معادله و دو مجهول استفاده میشود. به این ترتیب که مثلاً یک دوز از دارو به بیمار تجویز شده و غلظت پلاسمایی C_{ss1} را ایجاد کرده است. این غلظت کمتر از مقدار مطلوب بوده است. دوز دیگری تجویز شد و غلظتی معادل C_{ss2} ایجاد

$$\begin{aligned} R_1 &= \frac{V_{\max} C_{ss1}}{K_m + C_{ss1}} \Rightarrow V_{\max} C_{ss1} = R_1 \cdot K_m + R_1 \cdot C_{ss1} \\ R_2 &= \frac{V_{\max} C_{ss2}}{K_m + C_{ss2}} \Rightarrow V_{\max} C_{ss2} = R_2 \cdot K_m + R_2 \cdot C_{ss2} \end{aligned}$$

Two equations with two unknowns

کرد که بیش از مقدار مطلوب بود. با روش دو معادله و دو مجهول مقادیر پارامترهای فارماکوکینتیکی تعیین میگردد و می‌توان به کمک معادلات دوز مورد نظر برای ایجاد غلظت پلاسمایی مطلوب را محاسبه کرد.

مثال ۲: دوز ۳۰۰ میلی گرم فنی توئین به بیمار تجویز شده و غلظت پلاسمایی ۸mg/L ایجاد شده و اثربخش نبوده، دوز را به ۳۵۰

- RM is a 32 year old, 80kg male who is being seen in the Neurology Clinic. Prior to his last visit he had been taking 300mg of Phenytoin daily;
- however, because his seizures were poorly controlled and because his plasma concentration was only 8mg/L, his dose was increased to 350mg daily. Now he complains of minor CNS side effects and his reported plasma Phenytoin concentration is 20mg/L. Renal and hepatic function are normal.
- Assume that both of the reported plasma concentrations represent steady state and that the patient has complied with the prescribed dosing regimens.
- Calculate RM's apparent V_m and K_m and a new daily dose of Phenytoin that will result in a steady state level of about 15mg/L.

میلی گرم افزایش دادند و غلظت پلاسمایی دارو 20mg/L شده و عوارض دارویی ظاهر شده است. فرض این است که هردو غلظت پلاسمایی نشان دهنده C_{ss} باشند. V_m و K_m و دوز روزانه جدید دارو را درحالتی که C_{ss} حدود 15mg/L باشد محاسبه نمایید.

$$R1 * Km + R1 * C_{ss}(1) = Vm * C_{ss}(1)$$

$$R2 * Km + R2 * C_{ss}(2) = Vm * C_{ss}(2)$$

$$R1 = 300 \text{ mg/day}, C_{ss}(1) = 8 \text{ mg/L}$$

$$R2 = 350 \text{ mg/day}, C_{ss}(2) = 20 \text{ mg/L}$$

$$\left. \begin{aligned} 300 * Km + 300 * 8 &= Vm * 8 \\ 350 * Km + 350 * 20 &= Vm * 20 \end{aligned} \right\} \Rightarrow \begin{cases} 37.5 * Km + 300 = Vm & (1) \\ 17.5 * Km + 350 = Vm & (2) \end{cases}$$

Eqn (1)- Eqn(2):

$$20 * Km - 50 = 0 \quad Km = \frac{50}{20} = 2.5 \text{ mg/L}$$

Eqn (1):

$$Vm = 37.5 * Km + 300 = 37.5 * 2.5 + 300 = 393.75 \text{ mg/day}$$

با استفاده از V_m و K_m که بدست آوردیم ، dosing rate مناسب را بدست می آوریم. معمولاً در این داروها باتوجه به اینکه نمیتوان کپسول را نصف کرد یک سوسپانسیون کمکی با حجم مشخص وجود دارد تا بتوان dosing rate مناسب را برای بیمار تنظیم نمود.

Calculate RM's a new daily dose of Phenytoin that will result in a steady state level of about 15mg/L

$$\text{Dosing rate} = \frac{VmC_{ss}}{Km + C_{ss}} = \frac{393.75 * 15}{2.5 + 15} = 337.5 \text{ mg/day}$$

Observation Number	C (M/mL)	V (M/mL per min)	1/v	1/c
1	1	0.500	2.000	1.000
2	6	1.636	0.611	0.166
3	11	2.062	0.484	0.090
4	16	2.285	0.437	0.062
5	21	2.423	0.412	0.047
6	26	2.516	0.397	0.038
7	31	2.583	0.337	0.032
8	36	2.504	0.379	0.027
9	41	2.673	0.373	0.024
10	46	2.705	0.369	0.021

• Lineweaver-Burke plot

این متد که بیشتر در کارهای تحقیقاتی کاربرد دارد برای محاسبه ی V_m و K_m در دارویی که کینتیک خطی دارد استفاده میشود. این روش در کشت سلولی و تعیین ظرفیت آنزیم ها بسیار کاربرد دارد. غلظت های مختلف را حساب کرده و در سیستم می گذاریم سپس سرعت را در غلظت های مختلف می سنجیم، پس از آن معکوس سرعت را در برابر معکوس غلظت رسم می کنیم.

1) Lineweaver-Burke plot:

$$v = \frac{V_{\max} C}{K_M + C}$$

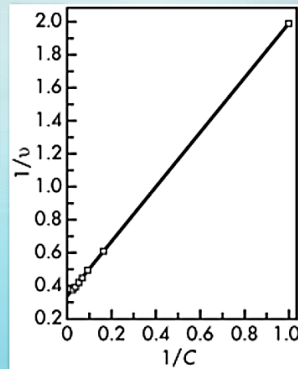
$$\frac{1}{v} = \left(\frac{K_M}{V_{\max}} \right) \frac{1}{C} + \left(\frac{1}{V_{\max}} \right)$$

- y-intercept = $1/V_{\max}$
the slope = $K_M/V_{\max}$

$$\frac{1}{V_{\max}} = 0.33 \text{ min mL}/\mu\text{mol}$$

$$V_{\max} = 3 \mu\text{mol/mL min}$$

- Disadvantage:
The points are clustered.



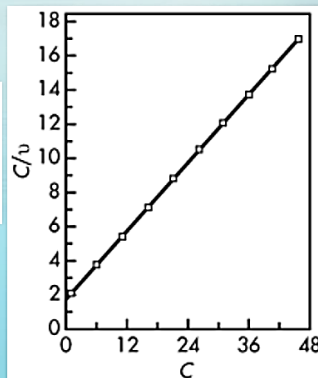
خطی بدست می‌آید که شیب آن برابر $\frac{K_m}{V_m}$ و عرض از مبدا آن برابر با $1/V_m$ است. مشکل این روش تراکم نقاط در بخش ابتدایی نمودار است که خطای زیادی را ایجاد می‌کند. امروزه متدهای بهتری وجود دارد (در کتاب بیوشیمی هارپر متدهای مختلف آورده شده است).

2) Plot of C/v versus C

$$v = \frac{V_{\max} C}{K_M + C}$$

$$\frac{C}{v} = \left(\frac{1}{V_{\max}} \right) C + \left(\frac{K_M}{V_{\max}} \right)$$

- Yield a straight line
- slope = $1/V_{\max}$
- Intercept = $K_M/V_{\max}$



Plot of C/v versus C

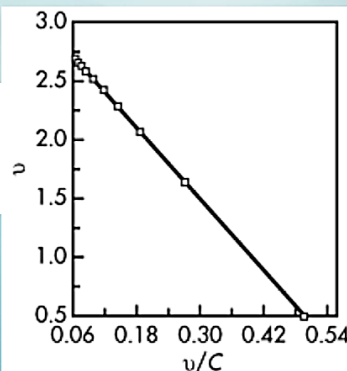
• در این روش مقدار $\frac{C}{v}$ (غلظت بر روی سرعت) را در برابر غلظت رسم کرده‌اند. در این حالت شیب خط $\frac{1}{V_{\max}}$ و عرض از مبدا برابر با $\frac{K_m}{V_{\max}}$ است.

3) Plot of v Vs v/C

$$v = \frac{V_{\max} C}{K_M + C}$$

$$v = \left(-K_M \right) \frac{v}{C} + V_{\max}$$

- slope = $-K_M$
- intercept = $V_{\max}$



Plot of V vs V/C

• سرعت در مقابل $\frac{V}{C}$ رسم می‌شود. شیب و عرض از مبدا در نمودار نشان داده شده است. (پراکندگی نسبت به روش اول کمتر، ولی نسبت به روش دوم بیشتر است).
✓ در کارهای آنزیماتیک کاربرد دارد.

4) From steady state plasm drug concentration:

$$R = \frac{V_{\max} C_{SS}}{K_M + C_{SS}}$$

- At steady state
- the rate of drug metabolism (v) = rate of drug input R (dose/day).
- Inverting above equation:

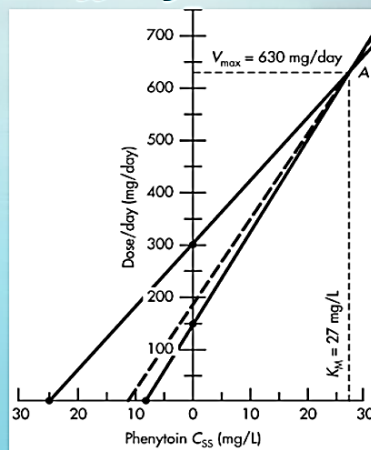
$$\frac{1}{R} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{C_{SS}} + \frac{1}{V_{\max}}$$

From steady state plasm drug concentration

• plot of R vs C_{ss} (روش نمودار)

A plot of R versus C_{ss} is plotted

1. Mark points for R of 300 mg/day and C_{ss} of 25.1 mg/L as shown. Connect with a straight line.
2. Mark points for R of 150 mg/day and C_{ss} of 8.6 mg/L as shown. Connect with a straight line.
3. Where lines from the first two steps cross is called point A.
4. From point A, read V_{max} on the y axis and K_M on the x axis.



در این روش نمودار را رسم می‌کنیم. غلظت پایا را بر روی سمت چپ محور افقی و میزان دوز روزانه را بر روی محور عمودی نشان می‌دهیم. محل تلاقی نمودارها را به دو محور عمود می‌کنیم. بر روی محور Y مقدار V_{max} و روی محور X مقدار K_M را می‌خوانیم. در نمودار زیر دو دوز مختلف ۳۰۰ و ۱۵۰ تجویز شده است. در هر حالت دوز روی محور افقی و غلظت پلاسمایی که ایجاد میشود روی محور عمودی مشخص میشود و محل تلاقی نمودارهای حاصل پارامترهای کینتیکی را مشخص می‌کند.

Direct method •

از این معادله به جای ۲ معادله ۲ مجهول استفاده می‌کنند که با بدست آوردن K_M و جای گذاری آن در فرمول ها، معادله حل خواهد شد.

C_1 = غلظت حالت یکنواختی بعد از دوز اول

C_2 = غلظت حالت یکنواختی بعد از دوز دوم

R_1 = dosing rate اولیه

R_2 = dosing rate ثانویه

- Used when only two dose levels

$$R_1 = \frac{V_{max} C_1}{K_M + C_1}$$

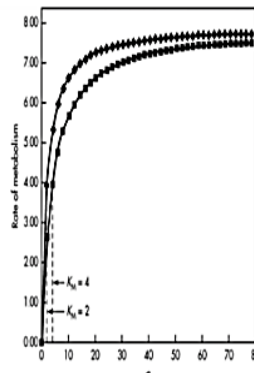
$$R_2 = \frac{V_{max} C_2}{K_M + C_2}$$

- Combining Two Equations:

$$K_M = \frac{R_2 - R_1}{(R_1/C_1) - (R_2/C_2)}$$

Interpretation of K_M and V_{max}

- Diagram showing the rate of metabolism
- when V_{max} is constant (8 g/mL/hr)
- K_M is changed
- $K_M = 2$ g/mL for top curve
- $K_M = 4$ g/mL for bottom curve
- Note the rate of metabolism is faster for the lower K_M , but saturation starts at lower concentration.



K_M و V_{max} به ما ایده می‌دهد که دوز مناسب برای بیمار را چگونه تنظیم کنیم. در مثال روبه رو نصف V_{max} برابر 313 mg/day است پس وقتی 300mg تجویز شده غلظت 8.6mg/L بدست آمده که خیلی کمتر از K_M است و نشان می‌دهد در محدوده مناسبی قرار داریم. اگر خیلی نزدیک K_M باشیم خطر افزایش ناگهانی غلظت وجود دارد.

۱. هر چه V_{max} بیشتر باشد، دست ما برای افزایش دوز بازتر است (اندکس درمانی بالاتر خواهد بود و این یعنی دیرتر به محدوده اشباع یا کینتیک غیرخطی می‌رسیم).

۲. هر چه K_M بیشتر باشد، یعنی affinity فرایند به داروی ما کمتر است و ما به دوز بیشتری نیاز داریم.

در نمودار بالا بحث V_{max} مطرح شده است. در V_{max} برابر اگر K_M کوچکتر باشد، متابولیسم سریعتر بوده است.

اتفاقات مختلفی در بدن می افتد و معادلات مختلفی بر همین اساس ایجاد می شود؛ به عنوان مثال:

۱. ورود دارو با کینتیک درجه صفر و حذف نیز با درجه صفر باشد.
۲. هم ورود و هم خروج دارو با کینتیک درجه یک باشند.
۳. ورود با کینتیک درجه صفر و خروج با کینتیک Michaelis-Menten. ورود با کینتیک درجه صفر به معنای مستقل از غلظت و مدل روتین آن انفوزیون می باشد.
۴. جذب دارو به صورت کینتیک درجه یک و حذف آن بصورت nonlinear باشد. (کینتیک غیرخطی در تجویز خوراکی)

- **Zero-Order Input and Nonlinear Elimination**
- The usual example of zero-order input is constant IV infusion.
- If the drug is given by constant IV infusion and is eliminated only by nonlinear pharmacokinetics, then the following equation describes the rate of change of the plasma drug concentration:

$$\frac{dC_p}{dt} = \underbrace{\left(\frac{k_0}{V_D} \right)}_{\text{Zero-Order Input}} - \underbrace{\left(\frac{V'_{\max} C_p}{K_M + C_p} \right)}_{\text{Non-linear Elimination}}$$

تا الان هرچه گفته شد IV bolus بود. حال کینتیک غیر خطی در انفوزیون بررسی می شود که خیلی تفاوتی با قبل ندارد و فقط $\frac{K_0}{V_d}$ که ناشی از انفوزیون است به معادله اضافه شده است.

First-Order Absorption and Nonlinear Elimination

input extravascularly (eg, orally), absorbed by first-order absorption
Eliminated only by nonlinear pharmacokinetics :

$$\frac{dC_p}{dt} = \underbrace{k_a C_{GI} e^{-k_e t}}_{\text{First-Order Absorption}} - \underbrace{\left(\frac{V'_{\max} C_p}{K_M + C_p} \right)}_{\text{Nonlinear Elimination}}$$

- k_a is the first-order absorption rate constant
- drug is eliminated by parallel pathways consisting of both linear and nonlinear pharmacokinetics:

$$\frac{dC_p}{dt} = k_a C_{GI} e^{-k_e t} - \frac{V'_{\max} C_p}{K_M + C_p} - k C_p$$

- k is the first-order elimination rate constant.

بررسی کینتیک غیرخطی در تجویز خوراکی:

(گفتند فقط بدانیم قابلیت حل مسئله با همچین فرمول هایی وجود دارد ولی محاسبه از ما نمی خواهند!)

در سیستم خوراکی همان فرمول وریدی را داریم صرفاً یک input خوراکی به آن اضافه می شود و فاز حذف و جذب جدا از هم هستند

حالتی که هم حالت خطی و هم غیرخطی را در فرایند حذف داریم:

* www.boomer.org یک سایت فارماکوکینتیک بسیار خوب

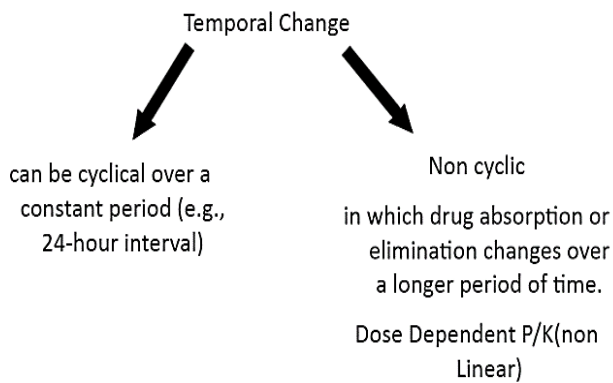
است و قابلیت محاسباتی زیادی دارد.

Chronopharmacokinetics

کینتیک غیرخطی بعضی داروها time dependent است. یعنی بدلیل ریتم های شبانه روزی و circadian بدن، زمان تجویز شدن آنها روی اثرشان تاثیر می گذارد. مثلاً روز تجویز شود یا شب تجویز شود نیمه عمر متفاوت می باشد. مسئله القا و مهار آنزیمی در ارتباط با یک دارو است یعنی یک دارویی که ما می دهیم در ابتدا یک کینتیک دارد و پس از دو تا سه هفته کینتیک آن تغییر می کند. بعضی وقت ها تغییرات به صورت non Cyclic یا Cyclic صورت می گیرد. در خودالقای ها هم این بحث مطرح می باشد.

مثال: بیمار یک روز پس از مصرف ماده خوراکی مشخص، افزایش متابولیسم را داشته که کینتیک خطی را ایجاد کرده و روز بعد با حذف آن ماده مشخص و کاهش متابولیسم، کینتیک غیرخطی مشاهده شده است و به این موضوع variation های درون فردی گفته می شود.

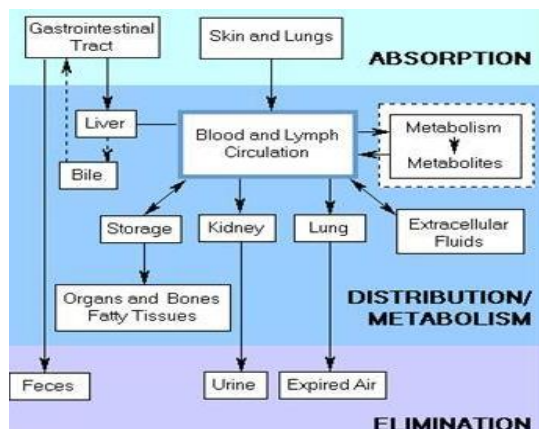
مثال دارویی: بعضی از داروهای آنتی کنسر



Definition

Chronopharmacokinetics deals with the study of the temporal changes in absorption, distribution, metabolism and elimination and thus takes into account the influence of time of administration on these different steps.

تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۹/۱۵	جلسه: ۲۴ - متابولیسم (۱)
مستول گروه: نیما خاتمی	استاد: دکتر صدرای
ویراستار: محمدحسین صلواتیها	نویسندگان: رها سوداگری، بهراد آفرین، مونا ابوطالب زاده



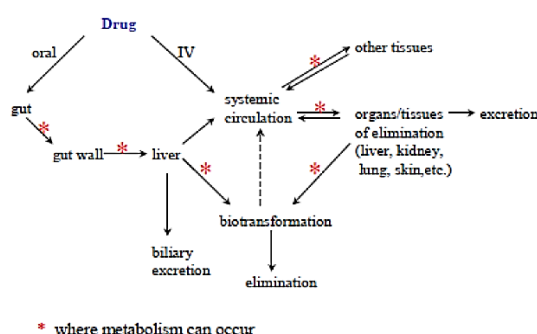
در این جلسه به بررسی کینتیک متابولیت‌ها و اهمیت آن در درمان می‌پردازیم.

حذف دارو:

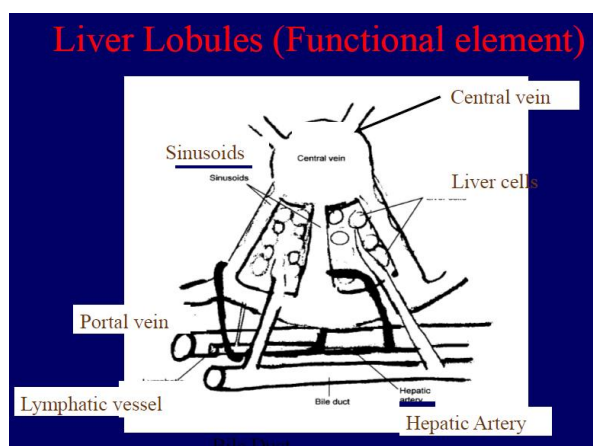
پس از ورود مواد (غذا، دارو یا سم) به بدن، بدن تلاش برای ایجاد بهینه‌ترین سیستم می‌کند. اگر این ماده، غذا باشد، آن را به اجزای کوچک‌تر و قابل استفاده تبدیل می‌کند؛ اگر دارو یا سم باشد، آن را از بدن حذف خواهد کرد. در این راستا متابولیسم به ما کمک خواهد کرد.

همانطور که در شکل زیر قابل مشاهده است، در تمامی بخش‌های بدن، مسیرهای متابولیسمی وجود دارد؛ مانند: کلیه، صفرا، روده (مثلاً دیواره روده)، ریه و غیره. به عبارتی، در هر قسمتی از بدن که در آن میتوکندری حضور داشته باشد، متابولیسم نیز قابل مشاهده است. با این حال، برخی اعضا به عنوان اندام متابولیسمی شناخته می‌شوند، مانند کبد و کلیه.

Typical first-order rate processes governing the life of a drug



با توجه به شکل، هنگامی که یک دارو وارد روده می‌شود، بخشی از آن در طی متابولیسم از بین می‌رود. علاوه بر کبد، در دیواره روده نیز اثر عبور اول متابولیسمی (Frist past metabolism) را می‌بینیم. دارویی با Fraction قابل جذب کوچک (حدود ۲۷-۳۰٪) با طی مراحل مختلف جذب و عبور از جدار روده و ورود به کبد، به میزان ۷۰٪ متابولیزه خواهد شد و این نوع دارو فراهمی زیستی محدود دارد. با توجه به تصویر، مکاهایی که در آن‌ها متابولیسم دیده می‌شود، عبارتند از: روده و دیواره روده، کبد، گردش عمومی خون، کلیه، پوست، ریه و دیگر بافت‌ها



با توجه به تصویر مقابل از لوپول‌های کبدی (که واکنش‌های متابولیسمی در آن صورت می‌گیرد)، سینوزوئیدهای کبدی (حفره‌ها) قابل مشاهده می‌باشند. دورتادور دیواره سینوزوئیدهای کبدی، میتوکندری‌ها و عوامل متابولیزه‌کننده وجود دارد. هر سینوزوئید کبدی در ارتباط با ۱. ورید باب ۲. عروق لنفاوی ۳. شریان‌های کبدی است، بنابراین خون رسانی بالایی داشته و متابولیسم در آن‌ها با ظرفیت بالا صورت می‌گیرد.

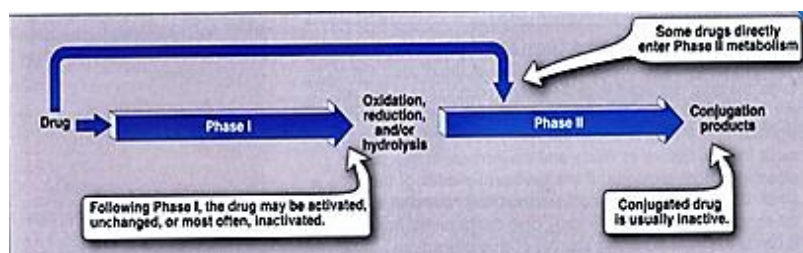
در حالت عادی، حدوداً ۱۰۵۰ ml/min خون از طریق ورید باب و ۳۰۰ ml/min خون از طریق شریان کبدی وارد کبد شده و از سمت دیگر آن (سیاهرگ‌های کبدی) خارج می‌شود، کبد با توجه به وزن و جریان خون عبوری، می‌تواند داروها را به میزان قابل توجهی متابولیزه کند.

لوپول‌های کبدی، خون را از ورید باب و شریان کبدی دریافت کرده و سپس خون ورودی به کبد، وارد فضای سینوزوئیدی هپاتوسیت‌ها می‌شود. تامین خون ورید باب به وسیله عوامل مختلفی که جریان را در دستگاه گوارش تعیین می‌کنند، کنترل می‌شود. جریان خون کبدی برای فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی، تقریباً برابر با ۱۴۵۰ ml/min یا ۸۷ L/hr می‌باشد. برای دارویی که کلیرانس کامل کبدی دارد، حدوداً ۸۷ L در هر ساعت از خون پاک خواهد شد. بنابراین تمامی دارو متابولیزه شده و هیچ دارویی وارد جریان عمومی خون نمی‌شود.

متابولیسم:

داروها و سموم برای بدن بیماران بیگانه است. داروها در ریه، خون، کبد و کلیه و... دستخوش متابولیسم می‌شوند. کبد، مسیر ابتدایی برای متابولیسم داروها است.

* اسلاید: بدن در تلاش برای تبدیل داروها به فرم غیرفعال تر و افزایش انحلال پذیری داروها می‌باشد تا بتواند راحت تر آن‌ها را حذف کند. برخی داروها به صورت prodrug و غیرفعال هستند و برای شروع عملکرد، نیاز به فعال شدن دارند، این فعال شدن به وسیله کبد اتفاق می‌افتد.



- انواع واکنش‌های متابولیسمی:

(۱) فاز ۱ (MFO system):

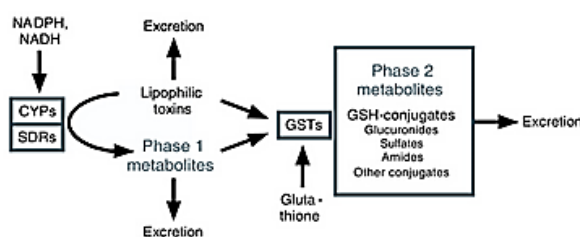
- توسط سیستم‌های آنزیمی انجام می‌شود. مانند: Cyp450 موجود در شبکه آندوپلاسمی زیر سلول‌های کبدی و الکل/آلدهید دهیدروژناز
- دارو بعد از این مرحله، ممکن است فعال، غیرفعال یا دست نخورده باشد.
- در حین فرایند اکسایش/کاهش (طی زنجیره انتقال الکترون) گروه پلار به دارو اضافه می‌شود.
- واکنش‌ها شامل: هیدروکسیلاسیون حلقه آروماتیک، اکسیداسیون زنجیره جانبی، دامیناسیون و N-اکسیداسیون می‌شود.
- فرآیندهای القای آنزیمی و تداخلات دارویی را مطرح می‌کند.

(۲) فاز ۲:

- فرآیند مزدوج شدن (conjugation) بر روی مولکول‌ها
- متابولیت‌های ناشی از این فاز، معمولاً غیرفعال هستند.
- واکنش‌ها شامل: گلوکوریناسیون به وسیله UGT، sulfation به وسیله سولفوترانسفرازها، glutathione conjugation می‌شوند.

(۳) فاز ۳:

- شامل ترنسپورترها می‌شود.
- انواع ترنسپورترها: P glycoprotein و MRP که مسئول بیرون انداختن مواد از سلول‌ها می‌باشند.



* یادگیری این تصویر طبق گفته‌های استاد ضروری نیست.

هدف متابولیسم: معمولاً متابولیسم در راستای محلول در آب کردن داروها برای دفع راحت‌تر از طریق کلیه‌ها صورت می‌گیرد.

گاهی واکنش‌های فاز ۱ برای محلول در آب شدن داروها کفایت نمی‌کند، در این صورت فاز ۲ به دنبال فاز ۱ صورت می‌گیرد تا دفع دارو از کلیه‌ها انجام شود.

برخی داروها با ساختار شیمیایی خاص، مستقیماً فاز ۲ روی آن‌ها اعمال می‌شود و دارو تا حد مناسب برای دفع، محلول در آب می‌شود.

یک دارو معمولاً بیش از یک متابولیت دارد، حتی گاهی تا ۲۰ متابولیت برای یک دارو شناخته می‌شود که ۲-۵ تای آن‌ها متابولیت اصلی و بقیه متابولیت‌های فرعی و جزئی هستند. بدلیل سیستم پیچیده‌ای که در بدن داریم، واکنش‌های زیادی از جوانب مختلف بر روی یک مولکول انجام می‌شود، بنابراین تعداد زیاد متابولیت برای یک دارو قابل توجه است. با این حال، متابولیت‌های اصلی، متابولیت‌هایی با فراوانی بالای ۱-۵٪ هستند.

داروهای محلول در چربی، نمی‌توانند از طریق کلیه‌ها دفع شوند، زیرا این‌ها از طریق توپول دیستال، بازجذب می‌شوند. داروهای لیپوفیل ابتدا باید در کبد به وسیله یک یا دو فاز، متابولیسم شده و به داروهای محلول در آب تبدیل شوند؛ سپس از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. متابولیسم فاز ۱ و فاز ۲، با صرف انرژی صورت می‌گیرد.

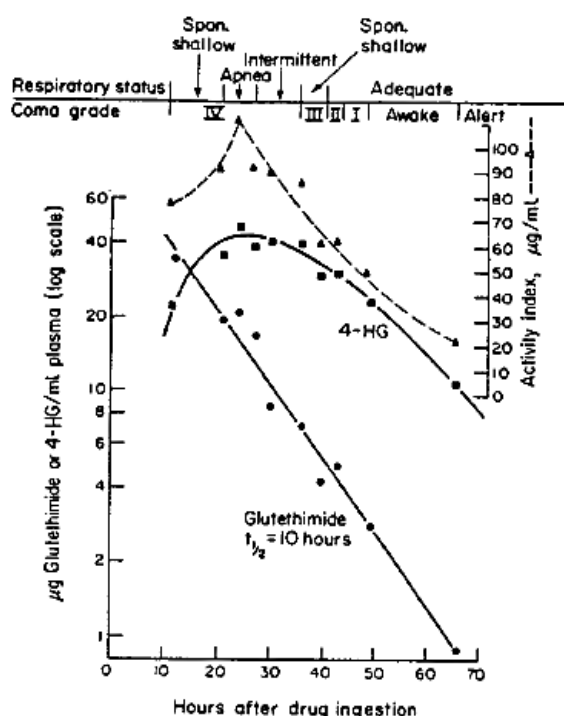
در مبحث Non-linear صحبت شد که در غلظت‌های بسیار کمتر از K_m ، داروها از فرآیند درجه یک پیروی می‌کنند، اکثر داروها نیز در غلظت‌های بسیار پایین‌تر از K_m عمل می‌کنند، بنابراین اکثر فرآیندها، درجه یک می‌باشند. درحالی‌که برای دارویی مانند فنی‌توئین که در غلظت‌های درمانی، بالای K_m قرار دارد، فرآیند اشباع شدن فاز ۱ و فاز ۲ و مسائل کینتیک غیرخطی مطرح است.

توضیح نمودار رو به رو:

محور افقی بیانگر زمان می‌باشد و محور عمودی دارای دو Scale است:

۱- Scale سمت چپ: لگاریتمی برای غلظت دارو در پلاسما ۲- Scale سمت راست:

برای غلظت متابولیت در پلاسما



نقاط دایره‌ای شکل، غلظت دارو و نقاط مربع شکل، غلظت متابولیت را نشان می‌دهند. خطوط نقطه چین و نقاط مثلث شکل نیز برای محور سمت راست، index فعالیت دارو می‌باشد.

عملکرد فعالیت فرد مورد آزمون در Scale بالا ثبت شده است.

این دارو به صورت وریدی تزریق شده و با نیمه عمر ۱۰ ساعت، به صورت خطی حذف خواهد شد. متابولیت این دارو، بسیار بطئی‌تر حذف می‌شود و در زمان $t = 70\text{hr}$ هنوز غلظت بالایی از متابولیت در بدن فرد وجود دارد. بیشترین عارضه جانبی دارو (آپنه) نیز با حداکثر غلظت متابولیت در خون فرد، منطبق است. در نتیجه متابولیت‌ها به خودی خود می‌توانند عارضه ایجاد کنند. متغیرهای مربوط به متابولیت‌ها بسیار زیاد بوده و ممکن است مدیریت بیمار را با مشکلاتی مواجه کند.

انواع اثر متابولیسم بر داروها:

(۱) حدود ۷۰٪ داروها، داروی فعال به متابولیت غیرفعال تبدیل شده و حذف خواهند شد.

مثال: فنوباربیتال طی هیدروکسیلاسیون به هیدروکسی فنوباربیتال تبدیل می‌شود.

(۲) گاهی داروی فعال به متابولیت فعال خود تبدیل می‌شود.

مثال: پروکائین آمید طی مسیر استیلاسیون به N-استیل پروکائین آمید تبدیل می‌شود.

(۳) داروی غیرفعال به فرم فعال خود تبدیل می‌شد. (prodrug)

مثال: کدئین طی دمتیلاسیون به مورفین تبدیل می‌شود.

(۴) گاهی داروی فعال به متابولیت‌های reactive تبدیل می‌شود که

مواد حدواسطی هستند که ممکن است عوارض ناخواسته ای را بروز دهند.

مثال: تبدیل استامینوفن به متابولیت reactive خود

Active Drug to Inactive Metabolite

Phenobarbital $\xrightarrow{\text{hydroxylation}}$ Hydroxyphenobarbital

Active Drug to Active Metabolite

Procainamide $\xrightarrow{\text{acetylation}}$ N-acetylprocainamide

Inactive Drug to Active Metabolite

Codeine $\xrightarrow{\text{demethylation}}$ Morphine

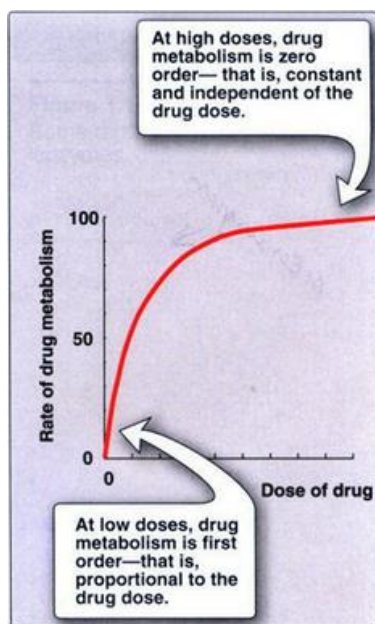
Active Drug to Reactive Metabolite

Acetaminophen $\xrightarrow{\quad}$ Reactive metabolite

Examples of Therapeutically Important Drugs That Give Rise to Active Metabolites

DRUG	METABOLITE	DRUG	METABOLITE
Acetylsalicylic acid	Salicylic acid	Isosorbide dinitrate	Isosorbide 5-mononitrate
Amitriptyline	Nortriptyline	Merperidine	Normeperidine
Carbamazepine	Carbamazepine-10,11-epoxide	Morphine	Morphine-6-glucuronide
Chlordiazepoxide	Desmethychlor-diazepoxide	Prazepam	Desmethyl-diazepam
Codeine	Morphine	Prednisone	Prednisolone
Diazepam	Desmethyldiazepam	Primidone	Phenobarbital
Enalapril	Enalaprilat	Procalnamide	N-acetylprocalnamide
Encainide	O-desmethylen-cainide	Sulindac	Sulindac sulfide
Fluoxetine	Norfluoxetine	Verapamil	norverapamil
Imipramine	Desipramine	Zidovudine	Zidovudine triphosphate

در جدول بالا، داروها و متابولیت‌های فعال آن‌ها را ملاحظه می‌کنید. بسیاری از متابولیت‌های فعال، اکنون به عنوان دارو مطرح هستند. برای مثال، Nortriptyline، متابولیت فعال Amitriptyline می‌باشد که یک متیل کمتر دارد. Nortriptyline، با یک متیل کمتر، قابلیت عبور از سد خونی-مغزی را نداشته و در مواردی که مقصودمان عارضه CNS کمتر هست، می‌توان از Nortriptyline استفاده کرد. برای مثال در بیماری وسواس، Nortriptyline را به Amitriptyline ترجیح می‌دهند. بنابراین برخی متابولیت‌های فعال یک دارو، نسبت به داروی اولیه، ارجحیت دارند.



❖ کینتیک واکنش‌های متابولیسمی درجه صفر:

کینتیک برخی داروها مانند high dose آسپیرین، اتانول و فنی‌توئین از کینتیک درجه صفر پیروی می‌کند. غلظت درمانی این داروها بالاتر از K_m بوده و $V = V_{max}$ می‌باشد. مسیر متابولیسمی این داروها، توسط غلظت بالای داروی آزاد، اشباع می‌شود، بنابراین سرعت نیز ثابت است.

❖ کینتیک واکنش‌های متابولیسمی درجه یک:

اکثر داروها، غلظت‌های زیر K_m داشته و از کینتیک درجه یک پیروی می‌کنند. سرعت متابولیسم، با غلظت داروی آزاد و ثابت سرعت بخش متابولیزه شونده در ارتباط است. در کینتیک درجه یک، متابولیسم آنزیماتیک داروها عموماً از قاعده Michaelis-Menton پیروی می‌کند:

$$V = \frac{V_{max}[C]}{K_m + [C]}$$

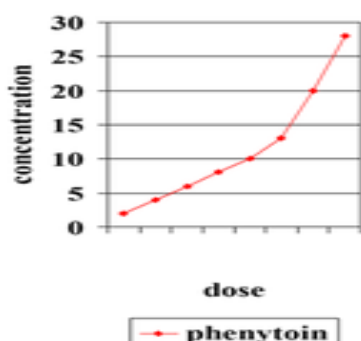
V : سرعت متابولیسم دارو / V_{max} : حداکثر سرعت متابولیسم / K_m : ثابت مکائیلیس-منتن / $[C]$: غلظت دارو
در بسیاری از موارد غلظت دارو در مقابل K_m بسیار کوچک و قابل صرف نظر می‌باشد. پس داریم:

$$V = \frac{V_{max}[C]}{K_m}$$

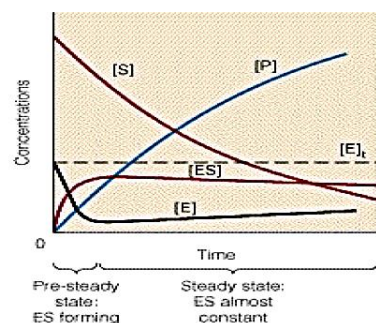
میزان متابولیسم دارو متناسب با غلظت داروی آزاد است، کسری ثابت در واحد زمان متابولیزه می‌شود.

❖ Michaelis-Menton kinetic:

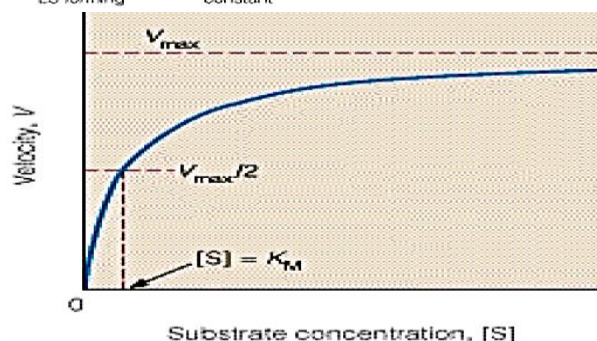
در صورت اشباع‌شدن آنزیم‌های دخیل در متابولیسم (کینتیک درجه صفر)، غلظت داروی آزاد افزایش یافته و به غلظت‌های سمی (toxic) نزدیک خواهد شد. تغییرات غلظت دارو تا اشباع آنزیم‌ها، از کینتیک



خطی پیروی می‌کند. سپس آنزیم‌های مسئول متابولیسم و دفع، اشباع شده و در نتیجه افزایش غیرمتناسب سطح دارو را شاهد خواهیم بود.

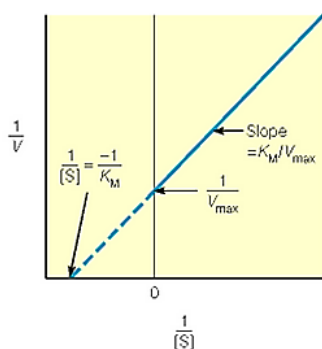


کینتیک آنزیم در وضعیت یک‌نواختی، حالت مشخصی دارد. به طور معمول سوپسترا وارد شده، آنزیم واکنش داده، در نهایت محصول ایجاد می‌شود. در انتهای واکنش نیز آنزیم، دست نخورده باقی می‌ماند.



K_m از جنس غلظت می‌باشد. اکثر داروها در باکس کوچک سمت چپ یعنی کینتیک درجه یک قرار دارند، برخی از داروها نیز در بالاتر هستند یعنی از کینتیک درجه صفر تعبیت می‌کنند. متابولیسم، یک فرآیند اشباع‌پذیر است. در صورتی که تداخل‌های دارویی، در بخش بعد از قسمت باکس کوچک سمت چپ صورت گیرد، خطرناک خواهد بود.

A Lineweaver-Burk plot



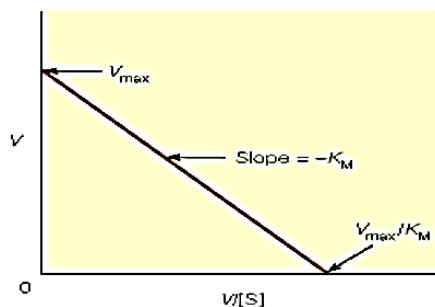
❖ معادله Michaelis-Menton

$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

❖ Lineweaver-Burk plot

راجع به نمودار رو به رو نیز قبلاً بحث شده است:

❖ معادله Eadie-Hofstee: متدی برای تعیین V_{max} و K_m متابولیت‌ها و آنزیم‌های مرتبط با آن.



$$V = V_{max} - \frac{K_m V}{[S]}$$

نمودار معادله فوق به صورت رو به رو است.

کلیرانس کبدی:

حجمی از خون که در واحد زمان به وسیله کبد از دارو پاک می‌شود. واحد آن حجم بر زمان می‌باشد (بطور مثال: ml/min که براساس نوع دارو ممکن است متفاوت باشد). هر ارگان حذفی بدن نیز کلیرانس مخصوص دارد (مثلاً کلیرانس کبدی (Cl_H) یا کلیرانس کلیوی (Cl_R) که دو ارگان حذفی اصلی بدن هستند). برای هر دارو، کلیرانس توتال وجود دارد. کلیرانس توتال، در واقع مجموع کلیرانس‌های ارگان‌های حذفی بدن است. در نتیجه به صورت تقریبی می‌توان فرمول زیر را برای کلیرانس توتال نوشت:

$$Cl_{total} = Cl_R + Cl_H$$

بنابراین، کلیرانس کبدی برابر است با:

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

بر اساس قوانین متابولیت (برای اکثر دارو ها کینتیک درجه یک) معادلات و قوانینی وجود دارد که در تنظیم دوز بیماران قابل استفاده خواهد بود. نیمه عمر حذف کلی داروها، به نیمه عمر دارو در ارگان های حذفی وابسته است. ثابت سرعت حذف کلی داروها برابر است با مجموع ثابت سرعت حذف کلیوی (K_r) و ثابت سرعت متابولیسم کبدی (K_m). در صورتی که دارو علاوه بر کبد، در شیر (A) یا صفرا (B) یا غیره (N) نیز

ترشح شود، K_m یا ثابت سرعت متابولیسم به صورت مقابل محاسبه می شود:

$$k = k_r + k_m + k_{other}$$

$$k_m = k_{mA} + k_{mB} + k_{mC} + \dots + k_{mN}$$

$$k_r = f_r \cdot k$$

همچنین K_r برابر است با Fraction ای از دارو که توسط کلیه ها حذف می شود ضرب در

$$\text{ثابت سرعت حذف کلی } (K_r = f_r \times K)$$

بنابراین برای متابولیسم کبدی نیز داریم:

$$K_m = f_m \times K$$

- f_r را توسط داده های ادراری تعیین و سپس K_r را محاسبه می کنیم. در نهایت با تفاضل K و K_r ، مقدار K_m به دست می آید.

Nitroglycerine

- Morphine:

($f_r = 0.04$, $Cl_{total} = 1800 \text{ ml/min}$, $F = 0.24$)

- Flutamide:

($Cl_{total} = 9180 \text{ ml/min}$, 250 mg , 50 ng/ml)

*** استاد گفتند در اسلاید دو داروی مورفین و فلوتامید به عنوان مثال آورده شده ؛ پاسخ آن از کتاب شارگل پیدا کنید.

EXAMPLES ▶▶▶

1. Morphine clearance, Cl_r , for a 75-kg male patient is 1800 mL/min. After an oral dose, 4% of the drug is excreted unchanged in the urine ($f_e = 0.04$). The fraction of drug absorbed after an oral dose of morphine sulfate is 24% ($F = 0.24$). Hepatic blood flow is about 1500 mL/min. Does morphine have any extra-hepatic metabolism?

Solution

Since $f_e = 0.04$, renal clearance $Cl_r = 0.04 Cl_T$ and nonrenal clearance $Cl_{nr} = (1 - 0.04) Cl_T = 0.96 Cl_T$. Therefore, $Cl_{nr} = 0.96 \times 1800 \text{ mL/min} = 1728 \text{ mL/min}$. Since hepatic blood flow is about 1500 mL/min, the drug appears to be metabolized faster than the rate of hepatic blood flow. Thus, at least some of the drug must be metabolized outside the liver. The low fraction of drug absorbed after an oral dose indicates that much of the drug is metabolized before reaching the systemic circulation.

2. Flutamide (Eulexin®, Schering), used to treat prostate cancer, is rapidly metabolized in humans to an active metabolite, α -hydroxyflutamide. The steady-state level is 51 ng/mL (range 24–78 ng/mL) after oral multiple doses of 250 mg of flutamide given 3 times daily or every 8 hours (manufacturer's approved label)*. Calculate the total body clearance and hepatic clearance assuming that flutamide is 90% metabolized, and is completely (100%) absorbed.

Solution

From Chapters 7 and 9, total body clearance, Cl_T , can be calculated by

$$Cl_T = \frac{FD_0}{C_{av\tau}}$$

$$Cl_T = \frac{250 \times 1,000,000}{51 \times 8}$$

$$= 6.127 \times 10^5 \text{ mL/h}$$

$$= 10,200 \text{ mL/min}$$

$$Cl_{nr} = 10,200 \text{ mL/min} \times 0.9$$

$$= 9180 \text{ mL/min}$$

The Cl_{nr} of flutamide is far greater than the rate of hepatic blood flow (about 1500 mL/min), indicating extensive extrahepatic clearance.

عوامل موثر بر کلیرانس کبدی :

۱- جریان خون (Blood flow)

۲- متابولیسم کبدی دارو (Hepatic drug metabolism)

۳- اتصال به پروتئین (Protein binding)

* چه زمانی جریان خون مهم است؟ همانطور که از اثر غذا به یاد دارید، جریان خون کبدی در صورت مصرف غذا تا ۳۵٪ افزایش می یابد. هنگامی که خون با سرعت بیشتری به بافت کبد می رسد، داروی دست نخورده تری از کبد عبور خواهد کرد و فراهمی زیستی دارو در خون افزایش می یابد. برای مثال فراهمی زیستی داروی پروپرانولول کم و حدود ۳۰٪ می باشد. اگر با غذا مصرف شود، C_{max} از حدود ۵۰ ng/ml به ۱۰۰ ng/ml افزایش خواهد یافت. یعنی هنگام مصرف پروپرانولول با معده خالی، ۵۰ ng/ml دارو، در کبد متابولیزه و برداشت خواهد شد. بنابراین در مواقعی که جریان خون، خیلی زیاد (اثر غذا یا برخی داروها) و یا به صورت جدی بسیار کم شود (مانند شوک هایپوولمیک در اثر

خونریزی زیاد)، خون‌رسانی به دستگاه گوارش و احشای بدن تغییر خواهد کرد و در واقع بدن خون را بیشتر به سمت اعضای رئیسه از جمله قلب و مغز و دیگر اعضای اصلی هدایت کرده و میزان خون احشایی به حداقل میرسد. برای مثال در شوک هایپوولمیک، خون‌رسانی به دستگاه گوارش بسیار کم خواهد شد و در این موارد، تاخیر در ورود دارو به خون و بنابراین تاخیر در کلیرانس کبدی دارو را خواهیم داشت.

✚ کلیرانس ذاتی (Intrinsic clearance):

تعیین کننده توانایی و قابلیت یک عضو، برای برداشت دارو با توجه به ساختار شیمیایی دارو و دیگر موارد میباشد. کلیرانس ذاتی در واقع بیانگر میزان فعالیت سیستم آنزیمی متابولیزه کننده دارو می‌باشد و فرمول آن عبارتند از (واحد آن، همانند جریان خون، زمان/ حجم میباشد):

$$Cl_{int} = \frac{V_{max}}{K_m}$$

کلیرانس ذاتی کبد: توانایی ذاتی کبد برای کلیرانس داروی آزاد (Unbound) از مایع بین سلولی توسط متابولیسم کبدی یا ترشح و دفع صفراوی است. فرمول کلیرانس کبدی کاملاً مشابه میکائیلیس-منتن میباشد و عبارتند از:

$$Cl_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} = E_H \cdot Q_H$$

Q_H : جریان خون کبدی / f_u : درصد آزاد (Unbound) در پلاسما / Cl_{int} : کلیرانس ذاتی / E_H : Extraction ratio

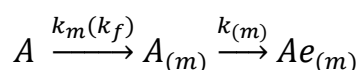
به کمک معادله بالا، میزان E_H از فرمول زیر به دست می‌آید:

$$E_H = \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}}$$

مدل Well stirred، تاثیر جریان خون کبدی، فعالیت آنزیمی و میزان اتصال پروتئینی را بر کلیرانس کبدی دارو ها نشان می‌دهد. (البته به این موارد در بخش کلیرانس و حذف کبدی اشاره شده است، و این توضیحات بیشتر جنبه یادآوری دارد).

مرحله Rate-limiting:

روند کینتیک تبدیل دارو به متابولیت و سپس حذف متابولیت در زیر آورده شده است:



A : میزان زنبوتیک در بدن

A_m : میزان متابولیت در بدن

$Ae_{(m)}$: میزان متابولیت حذف شده (متابولیت موجود در ادرار)

$k_m(k_f)$: ثابت سرعت درجه یک برای تبدیل دارو به متابولیت

$k_{(m)}$: ثابت سرعت حذف درجه یک برای متابولیت

دیفرانسیل روند بالا به این صورت است:

$$\frac{dA_{(m)}}{dt} = k_m \cdot A - k_{(m)} \cdot A_{(m)}$$

$$k = K_f + K_{other} \quad A = D \times e^{-kt}$$

و در نهایت با جا به جایی که روی فرمول ها انجام میدهم، برای مقدار متابولیت در بدن (A_m)، فرمول زیر به دست می‌آید:

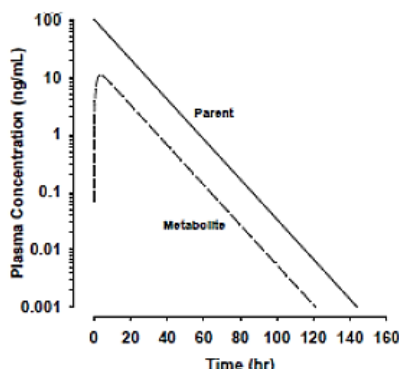
$$A_m = \frac{K_f \times D}{K_m - K} (e^{-Kt} - e^{-K_m t})$$

فرمول فوق، بسیار شبیه معادله درجه یک غیرخطی است که در آن جا به جای K_f ، K_a وجود داشت، در مخرج نیز K_m داریم که ترم دوم نمایی نیز K_m است؛ در واقع اگرچه شبیه هستند ولی یکسری تفاوت های جزئی نیز دارند. نحوه حل مسائل نیز به همان صورت است :

مقدار های دارو طی زمان نمونه گیری شده و متابولیت آن ها تعیین مقدار میشوند. برای محاسبه K و K_m نیز، با روش Residual ابتدا میزان K تعیین شده و سپس، K_f و K_m محاسبه میشوند.

: Formation rate-limited

اگر $K_m(K_f) \ll K(m)$ (یعنی K تشکیل متابولیت (حذف داروی اصلی)، از K حذف متابولیت کوچک تر باشد)، آن گاه اصطلاحاً گفته میشود که متابولیت، Formation rate-limited می باشد. در این شرایط که K ایجاد متابولیت از K حذف آن کوچک تر است، معادله شبیه به مدل یک بخشی غیر عروقی بوده و عملاً نیمه عمر داروی اصلی از نیمه عمر متابولیت طولانی تر است؛ یعنی هر متابولیتی که ایجاد میشود، بلافاصله شروع به حذف شدن می کند. در اینگونه موارد، تنها می توانیم روند حذف متابولیت را به صورت موازی با داروی اصلی ببینیم (یعنی غلظت متابولیت و داروی اصلی

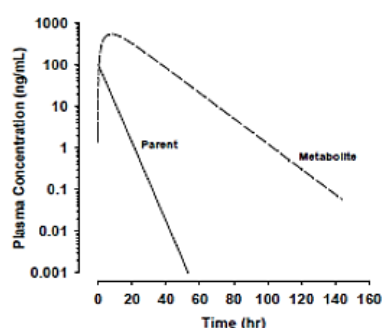


به صورت موازی با هم کاهش می یابد). به طور معمول تمامی داروهایی که محلول و به سرعت حذف می شوند، به صورت Formation rate-limited هستند و اگر با تجویز داروی اصلی، متابولیت را تعیین مقدار کنیم، K تعیین شده با K حذف داروی اصلی یکسان می شود، مگر اینکه داروی متابولیت تهیه شده را به صورت جدا بدهیم، تا بتوانیم نیمه عمر متابولیت را تعیین کنیم. (در اسلاید های ۱.۲۹.۱، ۱.۳۱.۱ و ۱.۳۱.۲ حرف استاد با اسلاید و اسلاید ها با هم تناقض دارند. جزوه ۹۶ هم در قسمتی اشتباه نوشته شده که با توجه به مفهوم و به کمک جزوه ۹۵ سعی شد حالت صحیح نوشته شود).

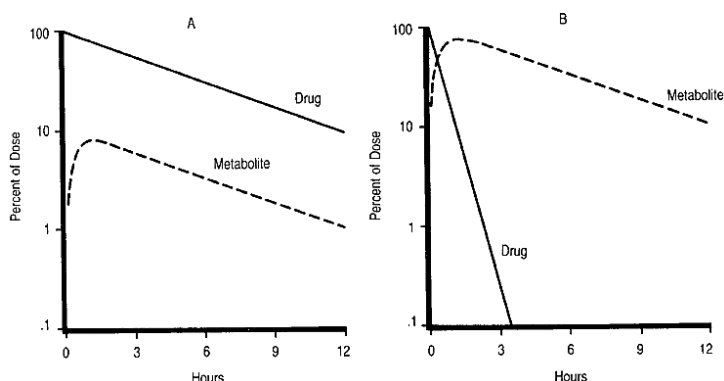
اسلاید: نیمه عمر متابولیت را نمی توان از روی نمودار غلظت متابولیت در مقابل زمان بدست آورد.

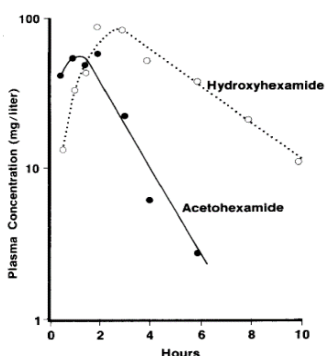
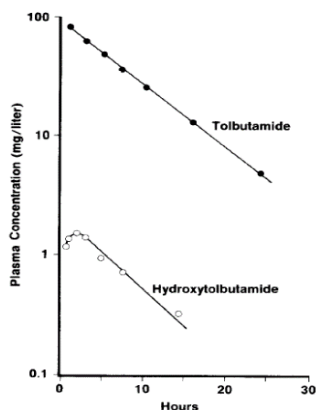
: Elimination rate-limited

مواردی نیز وجود دارند که در آن ها $K_m(K_f) \gg K(m)$ حذف سراسری (حذف داروی اصلی و یا تشکیل متابولیت) از K حذف متابولیت بزرگ تر میباشد که به آن Elimination rate-limited می گویند و در این حالت، نیمه عمر داروی اصلی، کوتاه تر از نیمه عمر متابولیت است. در این موارد معمولاً مشکلاتی داریم به این صورت که متابولیت به نحوی در بدن بیمار تجمع یافته، سمیت ایجاد می کند و غلظت متابولیت و داروی اصلی، به صورت موازی با هم کاهش نمی یابد. اگر به خاطر داشته باشید در مثال اولی که گفته شد (گلویتیماید و ۴ هیدروکسی گلویتیماید)، ۴ هیدروکسی گلویتیماید به همین حالت بود.



در نمودارهای مقابل نیز مجدداً مقادیر مختلف ۰.۲ و ۲ برای K و K_m ، دو حالت مختلف Formation و Elimination rate-limited را ایجاد کرده اند.





• مقایسه تولبوتامید و هیدروکسی تولبوتامید :

- مثالی از فرآیند Formation rate-limiting می باشد.
- غلظت‌های تولبوتامید و هیدروکسی تولبوتامید در پلاسما پس از تزریق وریدی بولوس ۱ گرم.
- غلظت تولبوتامید و متابولیت آن به طور موازی کاهش می یابد.
- حجم توزیع تولبوتامید و هیدروکسی تولبوتامید مشابه است.

• مقایسه استوهگزامید و هیدروکسی هگزامید :

- مثالی از فرآیند Elimination rate-limiting می باشد.
- غلظت‌های پلاسمائی استوهگزامید و متابولیت آن پس از تجویز ۱ گرم استوهگزامید خوراکی.
- دقت کنید که هیدروکسی هگزامید چه غلظت‌های بالاتری دارد و اگر فعال باشد، باید آن را مورد توجه قرار داد.

روابط غلظت پلاسمایی دارو-متابولیت :

تقریباً همان محاسباتی که برای تغییرات مقدار داروی اصلی در بدن وجود داشت، برای غلظت پلاسمایی متابولیت نیز صادق است. (طبق گفته استاد فعلاً با این فرمول حل مسئله انجام نمی شود).

$$\frac{dA_{(m)}}{dt} = CL_m \cdot C - CL_{(m)} \cdot C_{(m)}$$

CL_m (CL_f) : کلیرانس تشکیل (Formation) متابولیت

$CL_{(m)}$: کلیرانس حذف (Elimination) متابولیت

$C_{(m)}$: غلظت متابولیت

از ادغام رابطه فوق نتیجه میگیریم :

AUC :

$$\frac{AUC_{(m)}}{AUC} = \frac{CL_m}{CL_{(m)}}$$

با توجه به $CL_m = f_m \cdot Cl$ داریم :

$$\frac{AUC_{(m)}}{AUC} = f_m \cdot \frac{Cl}{CL_{(m)}}$$

محاسبه f_m : (با فرض $F=1$)

$$f_m = \frac{Ae_m}{Dose}$$



جلسه بیست و پنجم – متابولیسم (۲)	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۹/۱۵
استاد: دکتر صدرای	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان: نیکی تهرانی – نیوشا محمدخانی – علی جعفری	ویراستار: محمدحسین قربانی

این مبحث به مهارکننده (inhibitors) و القاکننده (inducers) های سیستم متابولیسمی کبد می‌پردازد که به مهارکننده‌ها و القاکننده‌های جدی اصطلاحاً **Probe** گفته می‌شود. این probe ها معیاری برای سنجش دیگر داروها محسوب می‌شوند؛ مانند فنی توئین (القاکننده)، سایمتدین (مهارکننده)، ریفامپین (القاکننده)، کاربامازپین (القاکننده). این داروها در بحث تداخلات دارویی بسیار اهمیت دارند و بر همین اساس آن‌ها را به دو دسته تقسیم می‌کنیم:

۱. داروهای القاکننده متابولیسم (inducers):

یکسری از داروها مانند فنوباربیتال، کاربامازپین و ETOH (اتانول)، سنتز آنزیم های مربوط به برخی مسیرهای سایتوکرومی را افزایش می‌دهند. نتایج حاصل از این افزایش Biotransformation می‌تواند به طور مشخص rate متابولیسم (active یا inactive کردن داروهایی که در این مسیر را متابولیزه می‌شوند) را افزایش دهد.

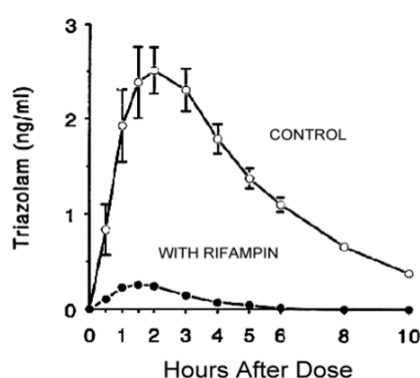
۲. داروهای مهارکننده (inhibitors):

مهار سایتوکرومی (هم مهار رقابتی و هم مهار غیر رقابتی) یکی از عوامل مهم در بروز تداخلات دارویی می‌باشد که به طور مشخصی سطح دارو (داروی متابولیزه نشده) را در بدن افزایش می‌دهد و برخی داروها مانند سایمتدین در این راستا عمل می‌کنند.

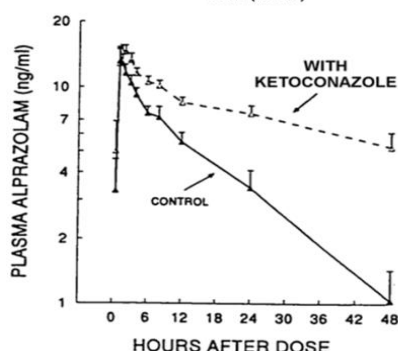
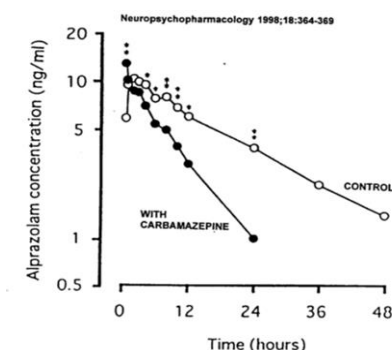
نکته: برخی واکنش‌های متابولیسمی نیز non-P450 هستند؛ بدین معنا که بوسیله این آنزیم‌های سایتوکرومی انجام نمی‌گیرند؛ مانند هیدرولیز، amine oxidation و alcohol dehydrogenation که در این مبحث کمتر به آن‌ها پرداخته می‌شود.

داروهای زیادی می‌توانند فعالیت آنزیمی کبد را در طول زمان افزایش دهند و به یاد داشته باشید که برخی از داروها، علاوه بر القای داروهای دیگر، خودالقایی نیز ایجاد می‌کنند: بعنوان مثال فنوباربیتال متابولیسم خود، فنی توئین، وارفارین و تعداد دیگری از داروها را induce می‌کند. برخی عادات مانند سیگار کشیدن می‌تواند بر روی متابولیسم برخی دارو تاثیر گذار باشد؛ برای مثال متابولیسم تتوفیلین را ۱٫۶ برابر افزایش می‌دهد. حتی برخی غذاها (برای مثال در کباب خورها!) می‌توانند آنزیم‌های متابولیسمی را induce کنند. با وجود این عوامل ممکن است نیاز باشد dosing rate داروهای تحت اثر این مسیرها متابولیسمی افزایش یابد تا دوز درمانی موثر دارو در خون نگه داشته شود (یعنی برای maintenance دوز درمانی دارو نیاز باشد دوز تجویزی را افزایش دهیم).

به عنوان مثال، **Glutethimide** یک القاکننده CYP450 می‌باشد که سبب تبدیل کدئین به مورفین می‌شود (طی این conversion پرودراگ کدئین به متابولیت فعال خود یعنی مورفین، تبدیل می‌شود). در مطالعات in vivo افزایش ۱۰-۳۰٪ این واکنش متابولیسمی همراه glutethimide مشاهده شده است و این یعنی فعالیت کدئین و به طبع آن، عارضه دپرسیون تنفسی (با در نظرگیری پرودراگ بودن و افزایش سینرژیستیک عوارض در این تداخلات) تقریباً ۳۰٪ افزایش می‌یابد.



در نمودار مقابل مشاهده می‌کنید که سطح زیر منحنی داروی تریازولام در حالت عادی با در حالت مصرف همزمان ریفامپین (القاکننده آنزیمی) چقدر تفاوت دارد؛ بدین شکل که AUC آن در حالت مصرف با ریفامپین به ۰٫۱ کاهش پیدا کرده است و انگار فرد دارویی مصرف نکرده است! پس باید مراقب تداخلات دارویی به واسطه القا یا مهار آنزیمی باشیم.



در نمودار غلظت-زمان داروی آلپرازولام، به تفاوت سطح زیر نمودار در دو حالت شاهد (بدون تداخل مصرف با کاربامازپین) و همراه با مصرف کاربامازپین دقت کنید: نیمه عمر دارو طولانی است و در حالت عادی، پس از گذشت ۴۸ ساعت، غلظت آن هنوز اندکی بالای یک نانوگرم بر میلی لیتر می باشد، اما در حالتی که با کاربامازپین مصرف شده، پس از گذشت ۲۴ ساعت، غلظت دارو به یک نانوگرم بر میلی لیتر رسیده است.

نتیجه می گیریم همراهی آن با یک دارو inducer تا چه حد می تواند اثر آن را کاهش دهد و یا برعکس، مصرف با یک داروی مهارکننده مانند کتوکونازول می تواند چقدر غلظت و ماندگاری دارو در بدن را افزایش دهد (به نمودار مصرف به همراه کتوکونازول توجه کنید که پس از گذشت ۴۸ ساعت، هنوز ۶-۷ ng/ml از دارو در خون باقیست).

Cytochrome P450-3A

Inhibitors

Ketoconazole

Cimetidine

Macrolides

Grapefruit juice

Inducers

Barbiturates

Rifampin

Carbamazepine

در شکل مقابل تعدادی از مهارکننده و القاکننده های سیستم سیتوکرومی P450-3A را مشاهده می کنید.

توجه: FDA توصیه کرده که نسبت به این تداخلات بسیار هشیار باشید و همچنین در مواردی مانند مصرف داروهای با therapeutic index کوچک و یا مصرف inducer و inhibitor های قوی (potent)، می بایست به امکان بروز این تداخلات توجه ویژه ای داشته باشیم.

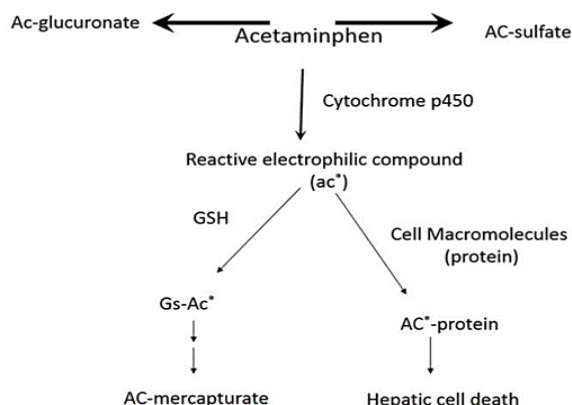
مثال: داروی (Ebastine (EBA, antihistamine) و آنالوگ های آن مانند ترفنادین، به علت تداخلات شدید (به طوری که یک مورد مرگ نیز با آن دیده شد) با داروهای مانند اریترومايسين (ERY) از بازار جمع شدند. (steady state plasma concentration داروی EBA، اگر همزمان با اریترومايسين مصرف گردد، یک افزایش ۲-۳ برابری دارد و همچنین سبب افزایش CTc interval در حدود 10 ms می شود).

در جداول زیر، داروهای مهارکننده و القاکننده براساس مسیرهایی که مهار می کنند، دسته بندی شده اند. برخی داروها می توانند بیش از یک مسیر را مهار یا القا کنند، مثل فنوباریتال و کاربامازپین (القاکننده) و سایمتیدین (مهارکننده تمام مسیرها به جز 2C19). برخی داروها نیز یک مسیر را بصورت اختصاصی یک مسیر را القا یا مهار می کنند. مثل ایزونیازید (القا کننده). (استاد از روی جدول خواندند)

خانواده سیتوکروم p450	مهار کننده ها	دارو های که متابولیسم آنها مهار می شود
1A2	سایمتیدین، فلوروکینولون ها، عصاره گریپ فورت، ایزونیازید	استامینوفن، کلوزاپین، هالوپریدول، تنوفیلین، ضد افسردگی سه حلقه ای
2C9	آمیودارون، کلرامفنیکل، سایمتیدین، ایزونیازید، مترونیدازول، مهار کننده های انتخابی بازجذب سروتونین	باربیتورات ها، کلرامفنیکل، ایوپروفن، فنی تونین، استروئید ها، تولبوتامید
2C19	آمبروازول، SSRIs	فنی تونین، توپیرامات
2D6	آمیودارون، سایمتیدین، کینیدین، SSRIs	ضد افسردگی ها، فلوکائینید، لیدوکائین، مگزیتلین
3A4	آمیودارون، ضدقارچ های آزولی، سایمتیدین، کلاریترومایسین، سیکلوسپورین، اریترومايسين، فلوروکینولون ها، عصاره گریپ فروت، SSRIs، کینین	آنتی آریتمی، ضد افسردگی، ضد قارچ آزولی، بنزودیازپین ها، بلوک کننده های کانال کلسیمی، سیکلوسپورین، اریترومايسين، نفازودون، ریفامپین، سیلدنافیل، SSRIs، تاموکسیفن، ترازودون

خانواده سیتوکروم P450	القاء کننده های مهم	داروهای که متابولیسم آنها القا می شود.
1A2	بنزو-ا-پیرن، کاربامازپین، فنوباریتال	استامینوفن، کلوزاپین، هالوپریدول، تنوفیلین
2C9	باربیتورات ها، فنی تونین، ریفامپین	باربیتورات ها، کلرامفنیکل، وارفارین، ایوپروفن
2C19	کاربامازپین، فنوباریتال، فنی تونین	ضد افسردگی سه حلقه ای، فنی تونین، توپیرامات
2E1	اتانول، ایزونیازید	استامینوفن، اتانول، هالوتان
3A4	باربیتورات ها، کاربامازپین، کورتیکوستروئید، فنی تونین، ریفامپین	ضد آریتمی ها، ضد افسردگی ها، ضد قارچ های آزولی، بنزودیازپین، بلوک کننده کلسیمی، سیکلوسپورین، اریترومايسين، استروژن ها، نفازودون، ریفامپین، تاموکسیفن، ترازودون، مهار کننده های پمپ پروتون

متابولیسم سمی:



متابولیسم دارو مترادف با غیرفعال شدن آن نیست و از مثال های بارز این موضوع داروی استامینوفن می باشد که در دوزهای طبیعی، با سولفات و گلوکرونات، کنژوگه می شود (فاز دوم) و در دوزهای بالا وارد واکنش فاز اول می شود و سمیت ایجاد می کند، بدین شکل که در فاز یک به مواد واکنش دهنده الکتروفیلیک تبدیل شده و در نهایت مسبب مرگ سلول های کبدی می گردد. پس در دوز کم مشکلی با استامینوفن نداریم اما در دوز بالا نگران مشکل کبدی می شویم.

کلیرانس صفراوی (biliary excretion):

حذف داروها از طریق صفرا، از مکانیسم های کلیرانس و حذف داروها از بدن محسوب می شود. فاکتورهای متعددی می توانند در آن تاثیرگذار باشند. از جمله عوامل فیزیکی و شیمیایی موثر میتوان به موارد زیر اشاره کرد:

○ وزن مولکولی: برای حذف از مسیر صفراوی باید در محدوده ۴۰۰-۵۰۰ باشد

○ پلاریته بالا

○ Protein binding کم (تقریباً نداشته باشد)

عوامل فیزیولوژیک موثر: گونه، سن، جنس (♀)، بارداری (♀) {علامت سوال یعنی قطعی نیست}

عوامل فارماکولوژیک موثر: القاکننده های آنزیمی میکروزومال، hepatotoxicants، chlorotoxicants

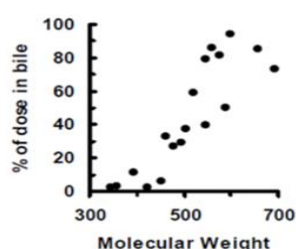
➤ نکات مربوط به کلیرانس صفراوی:

○ یک پروسه فعال می باشد و با دخالت ترانسپورتر صورت می گیرد (P-گلیکوپروتئین های فاز ۳ در پروسه آن شرکت می کند و مطرح است)

○ از آنجا که جسم باید پلار باشد، معمولاً متابولیت های مزدوج و کنژوگه شده از این مسیر به خوبی حذف می شوند چراکه conjugation

وزن مولکولی را به بالای ۲۵۰-۳۰۰ می رساند که برای این نوع حذف الزامیست. توجه شود که مسیر و مکانیسم جداگانه ای برای ترشح و

دفع اسیدها، بازها، مواد غیر یونیزه در صفرا وجود دارد.



شکل مقابل نشانگر ارتباط وزن مولکولی با میزان درصد کلیرانس صفراوی در سفالوسپورین می باشد که

تقریباً یک روند خطی رو به بالا دارد (ارتباط مستقیم - MW بیشتر = درصد کلیرانس صفراوی بیشتر)

a. Classification of Agents

Class	Bile:Plasma Ratio	Examples
A	~1	Na ⁺ , K ⁺ , CL ⁻ , glucose
B	10-1000	bile acids, bilirubin, xenobiotics
C	<1	cholesterol, phospholipids, sucrose, albumin

Cholephil: An agent whose bile:plasma ratio >1

همانطور که در جدول مقابل مشاهده می کنید، نسبت مقدار ماده در صفرا به مقدار

ماده در پلاسما، شاخص خوبی برای طبقه بندی مواد می باشد. در موادی که این

دو مقدار مشابه یکدیگر باشند (نسبت = ۱ که class A است) ترشح صفراوی در

آنها تقریباً صورت نمی گیرد؛ مانند: Na⁺, K⁺, Cl⁻ و گلوکز.

مواد کولفیل (**Cholephilic compounds**) یا همان موادی که از طریق صفرا

دفع می شوند، در class B قرار می گیرند. Class C نیز متعلق به موادی می باشد

که در حالت عادی از طریق صفرا دفع نمی شوند و حتی اگر قرار باشد با درصد

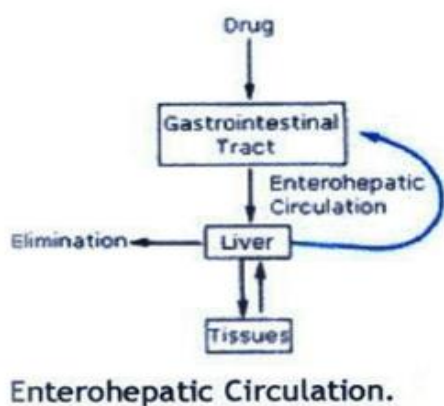
بالایی دفع شوند، منجر به ایجاد سنگ های صفراوی از جنس خود می شوند (کلسترولی، فسفولیپیدی، سوکروز، آلبومین).

نمونه‌هایی از زنبیوتیک‌ها که به صفرا دفع می‌شوند و تحت تاثیر سیکل انتروپاتیک قرار می‌گیرند:

Compound	Species in bile
Cefoperazone	unknown
Estradiol	conjugates
Valproic acid	glucuronide
Chloramphenicol	glucuronide
Digitoxin	conjugates
Spironolactone	metabolites
Imipramine	parent and desmethyl

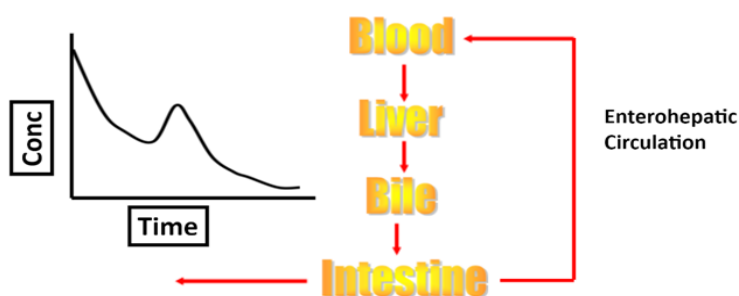
سیکل انتروپاتیک :

نمک‌های صفراوی تولید شده در کبد به هضم غذا کمک می‌کنند. صفرايي که در دوازدهه ترشح می‌شود تحت متابولیسم باکتری‌ها قرار می‌گیرد و مولکول‌های قطبی و غیر قطبی را تشکیل می‌دهد. ۹۵٪ از اسیدهای صفراوی در ایلئوم دوباره جذب می‌شوند، هر نمک صفراوی حدوداً نزدیک ۲۰ بار چرخه انتروپاتیک را طی می‌کند تا در نهایت دفع شود.



برخی از داروها نیز تحت سیکل انتروپاتیک قرار می‌گیرند که منجر به exposure طولانی‌مدت و تولید متابولیت‌های سمی بالقوه در طی عبورهای متعدد از این مسیر می‌شود. این سیکل موجب ایجاد پیک دوگانه در نمودار غلظت-زمان می‌شود و نه تنها در مورد داروهای خوراکی، بلکه برای یکسری داروهای تزریقی وریدی مانند رانیتیدین نیز ممکن است اتفاق بیفتد. تنظیم کینتیک داروهای که تحت تاثیر سیکل انتروپاتیک قرار می‌گیرند کار راحتی نخواهد بود. (شکل زیر)

Some drugs are being actively excreted into bile



پس به یاد داشته باشید کینتیک متابولیت‌ها باید جدا از کینتیک ماده اصلی و اولیه تنظیم و کنترل شود، زیرا شاخص‌های مربوط به خودشان را دارند و اگر بخواهیم کینتیک آن‌ها را مورد مطالعه قرار دهیم، باید بصورت جداگانه یا نشان دار، آن‌ها را تجویز و پارامترهای مربوط به آن‌ها را تعیین کنیم (حجم توزیع، کلیرانس و...).

▪ روش‌های مختلف بررسی متابولیت‌ها (روش‌های متداول کمی سازی تشکیل متابولیت):

- مقدار متابولیت بازیابی شده از ادرار طی یک بازه زمانی
- مقدار متابولیت بازیابی شده از مایعات مختلف بیولوژیکی (مطالعه C14)
- نسبت مولار در حالت steady state متابولیت به AUC ماده اولیه در پلاسما
- نسبت مولار متابولیت به غلظت ماده اولیه در زمانهای از پیش تعریف شده در حالت steady state

Factors influencing metabolism

Intrinsic factors

- Genetic polymorphism
- Disease states (eg. hepatic impairment)
- Gender
- Age

Extrinsic factors

- Smoking
- Diet
- Alcohol consumption
- Coadministered drugs

■ فاکتورهای مختلف موثر در متابولیسم داروها :

سن - بیماری‌های مختلف - تفاوت‌های بین گونه‌ای - جنسیت - بارداری - عوامل محیطی - دوز دارو - القای آنزیم - مهار آنزیم - رژیم غذایی - وراثت و ژنتیک - عوامل فارماکوژنیک و فارماکوژنومیک

حال به بررسی جداگانه برخی از این فاکتورها می‌پردازیم.

(موارد intrinsic غیرقابل اجتناب و تغییرند، در حالی که موارد extrinsic را می‌توان تغییر داده و کنترل کرد؛ برای مثال می‌توان در صورت نیاز دستور پرهیز از سیگار برای بیمار تجویز کرد).

✓ سن :

○ بسیار جوان : “not fully metabolically competent” - تحت اللفظی یعنی اختلالات متابولیکی این سن بیشتر مربوط به تکامل سیستم متابولیک و پارامترهای مربوط به آن است.

در نوزادان : سمیت کلرامفنیکل که به نام سندرم gray baby شناخته می‌شود و به دلیل ضعف گلوکوکورتیکوئیداسیون (معمولا به علت نبود یا کمبود آنزیم در فاز ۲ صورت می‌گیرد).

جنین : اختلال تکامل فقط در زیر خانواده CYP3A (در کل دارای متابولیسم ضعیف).

○ سالمندان : در افراد مسن اختلالات متابولیک می‌تواند ناشی از چند مشکل باشد:

۱. پلی فارماسی (چند دارودرمانی): به طور متوسط ۱۰ دارو در هر بیمار (امکانات health care) و دیگر استراتژی‌های تجویز

۲. کاهش متابولیسم و فعالیت در سالمندان

۳. کاهش القای آنزیم

۴. استفاده از استراتژی دوز-تشدیدی در تنظیم دوز داروها (dose-escalation strategy)

سالمندان به تنظیم دوز نیاز دارند. به همین منظور FDA یک beers list برای بررسی تداخلات ناشی از متابولیسم دارد.

✓ بیماری‌ها :

بر حسب نوع بیماری (کبدی مانند هپاتیت، نارسایی حاد و یا مزمن، سرطان کبد و کلیوی مانند نفریت، قلبی-عروقی و غیره) و اینکه اگر اندام مورد نظر مسئول حذف دارو است، توان کلیرانس آن را دارد یا خیر، می‌بایست تنظیم دوز تخصصی دارو صورت گیرد. امروزه بخصوص در clinical pharmacy، به این موارد توجه ویژه ای می‌شود؛ زیرا با عدم توجه کافی به این موارد در تنظیم دوز، ممکن است صدمات زیادی به بیمار وارد شود.

✓ تفاوت‌های گونه‌ها :

تفاوت‌های موجود بین گونه‌های مختلف تحت تاثیر دارو از جمله موارد مهم محسوب می‌گردد. (inter and intra species variation) عموماً برای پیش بینی متابولیسم از مدل‌های حیوانی استفاده شده و سپس به انسان تعمیم داده می‌شوند؛ اما در این بین تفاوت‌هایی میان انسان و حیوان از نظر متابولیک وجود دارد، به عنوان مثال انسان‌ها دارای یک ایزوفرم CYP2D6 (CYP2D6) هستند، درحالیکه موش‌ها هر شش ایزوفرم CYP2D6 را دارند. همچنین در فاز ۲ گربه بیشتر سولفات‌ها شدن (کمبود UDP-GT) و در فاز ۲ خوک بیشتر گلوکوکورتیکوئید شدن (کمبود سولفو ترانسفراز) صورت می‌گیرد و ممکن است مسیرهای متابولیسمی آن‌ها برای یک داروی پیش فرض، با یکدیگر متفاوت باشد.

✓ جنسیت:

گزارش مهمی مبنی بر اهمیت بالینی آن تا به حال منتشر نشده است؛ اما در برخی تحقیقات، تفاوت هایی میان پارامترهای فارماکوکینتیکی در مرد و زن دیده شده است. بعنوان مثال، همان طور که در کروئوفارماکوکینتیک در مبحث فارماکوکینتیک غیرخطی هم اشاره شد، باتوجه به سیکل قاعدگی در خانمها، اختلافاتی که احتمالاً از نظر هورمونی است (چرخه قاعدگی می تواند PK در خانمها را تحت تأثیر قرار دهد) ممکن است بین دو جنس دیده شود. از دیگر تفاوت های میان male و female در یافته های تحقیقاتی مربوط به این حیطه، می توانیم به فرآیند N-دمتیلایسون اریترومایسین ($F > M$) و اکسیداسیون پروپرانولول ($M > F$) اشاره کنیم.

✓ بارداری:

در بارداری، علاوه بر مقداری تغییر در V_d به دلیل افزایش مایع بین سلولی در مادر، خود بافت جفت نیز در تنظیم دوز داروها مسئله قابل توجهی است. (در بحث فارماکوکینتیک بطور کامل توضیح داده می شود). به طور مثال در مادرهای سیگاری، CYP1A family در جفت بالا می باشد و عواقب آن برای جنین یا نوزاد می تواند بسیار سنگین، از جمله مواردی مانند تراژونیسیته، سرطان زایی و سمیت کبدی باشد. همچنین شدت القا و یا مهار در مسیرهای متابولیسمی ممکن است دستخوش تغییر گردد و به طبع آن مجبور به کاهش و یا افزایش دوز برخی داروها باشیم (profound induction)؛ مانند افزایش دوز داروهای ضدصرع.

✓ فاکتورهای محیطی:

مثال: دود سیگار که منجر به تولید PAH'S (Polycyclic aromatic hydrocarbon) می گردد و این مواد موجب القای CYP1A2 شده و سپس توسط همین سیستم سیتوکرومی به مواد سرطان زا متابولیزه می شوند. این مواد کارسینوژنیک نیز در نهایت منجر به بروز سرطان (ریه و روده بزرگ) می شوند. البته ایجاد همبستگی چندان ساده نیست. (چگونگی ربط دادن عوامل محیطی با پروسه پیچیده سرطان زایی دشوار است و مدت زمان زیادی طول می کشد تا این عوامل تاثیر بارزی در این زمینه بگذارند).

✓ دوز دارو:

برای مثال در استامینوفن که درمورد آن صحبت کردیم (کلاسیک). همچنین درمواردی مجبور هستیم دوز دارو را افزایش دهیم: مثلاً افزایش دوز آموکسی سیلین برای درمان *Salmonella typhi*، تا ۳ گرم در روز نیز می تواند باشد. برای ارزیابی دوز در این موارد می بایست نمودار دوز/سمیت را رسم و بررسی نماییم.

✓ مهار آنزیمی:

تقریباً هر آنزیمی که در متابولیسم نقش دارد از جمله 3A4 و 2D6 می تواند تحت تاثیر "مهار آنزیمی" قرار گیرد، بدین طریق تعداد زیادی از داروها تحت تأثیر قرار می گیرند.

✓ القای آنزیمی:

القای آنزیم به معنای آنزیم بیشتر است و یک فرآیند "انطباقی" بر اساس exposure است. بررسی در سطح مولکولی نشان می دهد که آنزیم بیشتر بوسیله تنظیم ژن در راستای افزایش رونویسی و تولید mRNA (که منجر به تولید آنزیم های سیتوکرومی می شود)، تولید می گردد و تنظیم بیان ژن نیز با اتصال القاکننده به گیرنده مربوط به خود، فرستادن سیگنال به عوامل تنظیم بیان ژن و اتصال این عوامل (در اینجا repressor) به قسمت regulatory ژن می باشد. (تنظیم بیان ژن می تواند در سطوح قبل یا pre، بعد یا post و یا حین transcription انجام گیرد). برخی مسیرهای سیتوکرومی بویژه ایزوآنزیم های P-450 3A4 که در متابولیسم بخش عمده ای از داروها نقش دارند، بسیار inducible می باشند، درحالی که 2D6 به این اندازه قابل القا نیست. همچنین 2E1 نیز القایی می باشد. بدین وسیله تعداد زیادی دارو و حلال تحت تأثیر قرار می گیرند و بنابراین نوع ایزوآنزیم های دخیل در متابولیسم دارو نیز بسیار اهمیت دارد تا بفهمیم تداخل صورت می گیرد یا نه.

✓ رژیم غذایی :

به عنوان مثال آب گریپ فروت (شامل بیوفلاوینوئیدها، به عنوان مثال naringin) شدیداً و بطور عمده مهارکننده مسیرهای متابولیسمی در فاز یک می باشد که تداخلات آن موجب بروز اثرات و عوارض بالینی می گردد. از زمان پی بردن به این مطلب، بیش از ۵۰۰۰ مطالعه بر روی آب مرکبات و به طور عمده روی گریپ فروت صورت گرفته است و توصیه کلی داروسازان به بیماران، مصرف داروها به همراه آب است؛ زیرا با شیر، آب گریپ فروت و برخی دیگر از مایعات تداخل ایجاد می شود. یکی از دلایل حذف **ترفنادین** از لیست داروهای آنتی هیستامین نیز همین تداخل بود. {اسلاید: مقاله assess Austin Statesman Article را به طور جدی ارزیابی کنید}

✓ وراثت و ژنتیک (تأثیر تغییر توالی DNA بر پاسخ دارو) :

اختلافات بین فردی یا نژادی نقش مهمی در عملکرد مسیرهای متابولیسمی دارد. معمولاً هر ژنی که بیش از یک درصد در جامعه شیوع داشته باشد اصطلاحاً گفته می شود که "پلی مورفیسم ژنتیک" دارد. به عنوان مثال: سطح پایین تر P450 و یا non-functional P450 و یا سطح بالاتر P450. بر این اساس متابولیسم دارو می تواند به چندین دسته تقسیم شود، مانند poor metabolizer (موجب بروز سمیت می گردد) – fast metabolizer / intermediate – (موجب شکست در دارودرمانی می گردد) – rapid fast – very fast و... که بطور کلی می بایست مسئله ژنتیک در دارودرمانی مطرح گردد.

✓ فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیکس : این مبحث بطور مفصل بررسی خواهد شد و در اینجا کلیاتی را یادآوری می کنیم.

فارماکوژنومیکس (variability و تفاوت های بین فردی) در چند حیطه به طور جدی خود را نشان می دهد: متابولیسم داروها، ترانسپورت داروها، رسپتورها و آنزیم هایی که هدف نهایی دارو می باشند. اثرگذاری این عامل بر روی آن ها می تواند نتایجی همانند بروز عوارض جانبی، عدم موفقیت درمان و تداخلات دارویی را به همراه داشته باشد؛ همچنین فاکتورهای دیگری نیز بصورت کمپلکس میتوانند تحت تأثیر قرار بگیرند (محیط، مهار و القا، غذا و...). باید در این موارد، تعیین اثر شده و مورد توجه قرار بگیرند.

ترجمه اسلاید جمع بندی به شرح زیر می باشد:

فاکتورهایی که بر کلیرانس کبدی موثر می باشند :

A. تحویل دارو به محل های حذف دارو در کبد، ممکن است برای برخی از داروها rate-limiting باشد که حذف وابسته به جریان (در این حالت بیشتر دارو در خون، طی اولین عبور دارو از اندام، از بین می رود) نام دارد و این داروها اصطلاحاً high excretion نامیده می شوند.

B. میزان داروی بایند شده به پروتئین در پلاسما

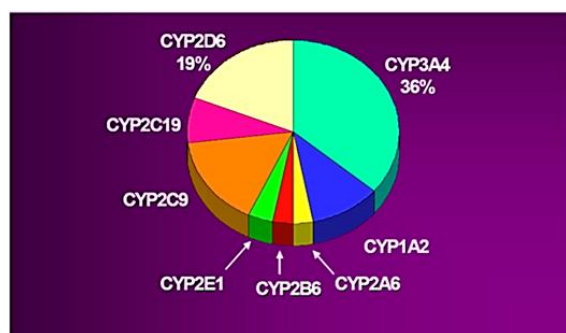
C. Blood flow (بر روی کلیرانس داروهای با high excretion ratio موثر می باشد)

D. تغییرات در کلیرانس intrinsic (بعنوان مثال القای آنزیم و بیماری کبدی بر روی داروهای با low excretion ratio تأثیر می گذارد)

حال مثال های بیشتری را درمورد عوامل موثر بر کلیرانس کبدی بررسی می کنیم:

- عوامل اجتماعی : دود تنباکو باعث القا برخی از ایزوفرم های آنزیمی متابولیزه کننده داروی میکروزومی کبدی می شود (CYP1A1، CYP1A2 و احتمالاً CYP2E1). همچنین استفاده مداوم از اتانول باعث القا CYP2E1 می شود.
- ملاحظات غذایی : آب گریپ فروت حاوی مواد شیمیایی مهارکننده های قوی CYP3A4 مستقر در سلول های دیواره روده ای است. سبزیجات cruciferous مانند جوانه های بروکسل، کلم، گل کلم و هیدروکربن های موجود در گوشت های گریل شده با ذغال می توانند باعث القا CYP1A2 شوند. کلسیم موجود در محصولات لبنی می تواند با داروهای از جمله تتراسایکلین ها و آنتی بیوتیک های فلوروکینولون، ایجاد شلات کند.

- سن : در نوزادان متابولیسم کبدی و حذف از طریق ادرار به دلیل عدم تکامل کاهش یافته است؛ درحالیکه در سالمندان پارامترهایی مانند جذب، متابولیسم، V_d و دفع کلیوی تفاوت‌هایی دارند.
- ژنتیک : تاثیر پلی‌مورفیسم ژنتیکی نیز بر CYP2D6, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C9 و N-استیل ترانسفراز منجر به اختلافات قابل توجه بین افراد در توانایی متابولیسم دارو می‌شود (البته دارو باید سوبسترای یکی از ایزوفرم‌های سیتوکروم P450 فوق باشد. برخی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی با نژاد افراد مرتبط است. به عنوان مثال، ۵٪-۱۰٪ از مردم قفقاز CYP2D6 poor metabolizer هستند. در مقابل، فراوانی در جمعیت آسیایی حدود ۱٪-۲٪ است. از طرف دیگر، میزان متابولیسم کننده‌های ضعیف داروهای CYP2C19 در جمعیت‌های آسیایی حدود ۲۰٪ است، اما در جمعیت‌های قفقاز فقط حدود ۴٪ است.

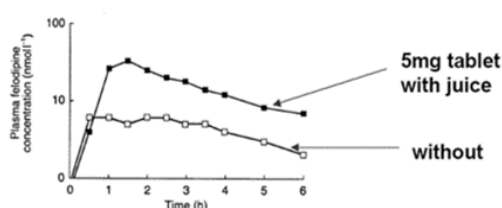


شکل مقابل درصد‌های مختلف ایزوآنزیم‌های P450 را نشان می‌دهد و همانطور که مشاهده می‌کنید، 3A4 بزرگترین سهم (۳۶٪) را دارد و سپس 2D6 (۱۹٪)، 2C9 و 2C19 مجموعاً حدود ۲۵٪ و بقیه آنها به ترتیب در متابولیسم نقش دارند.

در جدول زیر نیز تغییرات و variability افراد مختلف در ایزوآنزیم‌ها را نشان می‌دهد که تا چند برابر می‌تواند تغییر کنند.

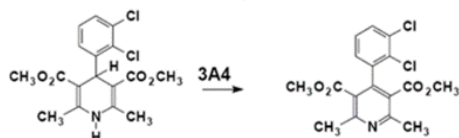
Human Liver Drug CYPs

CYP enzyme	Level (%total)	Extent of variability
1A2	~ 13	~40-fold
1B1	<1	
2A6	~4	~30 - 100-fold
2B6	<1	~50-fold
2C	~18	25-100-fold
2D6	Up to 2.5	>1000-fold
2E1	Up to 7	~20-fold
2F1		
2J2		
3A4	Up to 28	~20-fold
4A, 4B		



➤ تاثیر grapefruit juice بر روی غلظت پلاسمایی Felodipine:

با تاثیر گریپ فروت بر روی سیتوکرومی 3A4 مشاهده می‌کنید که C_{max} از حدود ۹-۱۰ به ۴۰-۵۰ افزایش پیدا می‌کند که می‌تواند برای بیمار مخاطره برانگیز باشد (محور عمودی نیمه لگاریتمی است).



کمپانی Roche در سال ۲۰۰۲ دستگاهی کوچک (اندازه کف دست) به نام AmpliChip را عرضه کرد که با استفاده از آن پلی‌مورفیسم ایزوآنزیم‌های 2D6 را می‌توان تعیین کرد. همانطور که در جدول صفحه بعد مشاهده می‌کنید، آلل‌هایی برای 2D6 وجود دارند که این دستگاه آلل‌های نامبرده در جدول را می‌تواند بسنجد (2D6 بیش از ۸۰ آلل دارد). فعالیت ۱ و ۲ نرمال، ۴ و ۵ فعالیتی ندارند، ۱۰ و ۱۷ و ۴۱ کاهش فعالیت دارند. همچنین به میزان آلل‌ها در نژادهای مختلف دقت کنید (چینی‌ها و ژاپنی‌ها ۳۹-۷۰٪ آلل ۱۰، نژاد قفقازی ۱۲-۲۳٪ آلل ۴ و نژاد سیاهپوستان آفریقایی-آمریکایی ۱۵-۳۴٪ آلل ۱۷ را دارند). حال سوال پیش می‌آید که چه درصدی از هر نژاد آلل نرمال دارند (جمع درصد‌های ۱ و ۲): چینی-ژاپنی حدود ۵۰٪ (در چین البته کمتر است با حدود ۴۳٪) - قفقازی (شامل ایران): ۵۵٪ - و...

Population Differences for CYP2D6							
Allele	Predicted Enzymatic Activity	Japan	China	Caucasian EU	Caucasian US	Black American	Black African
*1	Normal	42-43%	23%	33-37%	37-40%	29-34%	28-56%
*2	Normal	9-13%	20%	22-33%	26-34%	20-27%	11-45%
*4	None	<1%	0-1%	12-23%	18-23%	7-9%	1-7%
*5	None	5-6%	6%	2-7%	2-4%	6-7%	1-6%
*10	Reduced	39-41%	50-70%	1-2%	4-8%	3-8%	3-9%
*17	Reduced	*	*	<1%	*	15-26%	9-34%
*41	Reduced	*	*	20%	*	*	*

Percentages represent ranges of allelic frequencies reported in published studies

در افرادی که آلل نرمال را ندارند، 2D6 آن‌ها فعالیت ندارد و بنابراین دارو متابولیزه نشده و غلظت دارو در خون بالا می‌رود و بروز عوارض را شاهد هستیم یا اگر دارو بصورت پرودراگ باشد که باید توسط 2D6 فعال شود، دارو فعال نمی‌شود.

✓ جمع بندی سیتوکرومی P450 که بخش عمده ای از متابولیسم در فاز یک را تشکیل می‌دهد:

این نمودار آنزیم‌های سیتوکرومی را در انسان بررسی می‌کند (گفتیم که در حیوانات تفاوت‌هایی وجود دارد) و این سیتوکروم را به ۳ خانواده و به دنبال آن چندین subfamily, member و در نهایت آلل تقسیم می‌کند (این نمودار تا member کامل است ولی همه ال‌ها را نیاورده). همانطور که پیش‌تر اشاره کردیم، آلل‌ها در روند متابولیسم نقش پررنگی دارند و هر آنزیم می‌تواند تعداد زیادی آلل داشته باشد. در مقالات این آلل‌ها را بدین شکل نشان می‌دهند: نرمال (معمولاً *1) و یا غیرفعال و reduced (*2 or *3).

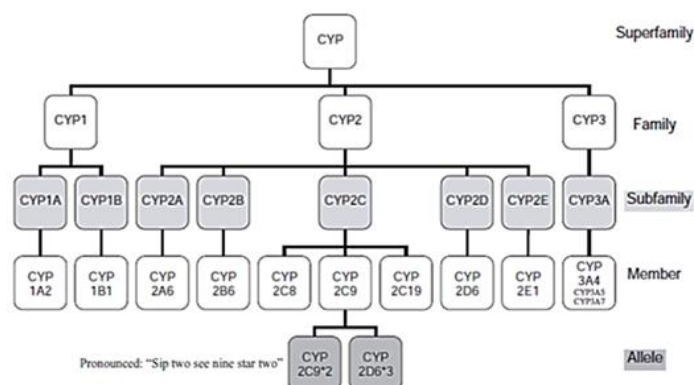


Figure 3.5 Relationships and nomenclature of cytochrome P450 members important for human drug metabolism.

36 BIOTRANSFORMATIONS IN DRUG METABOLISM

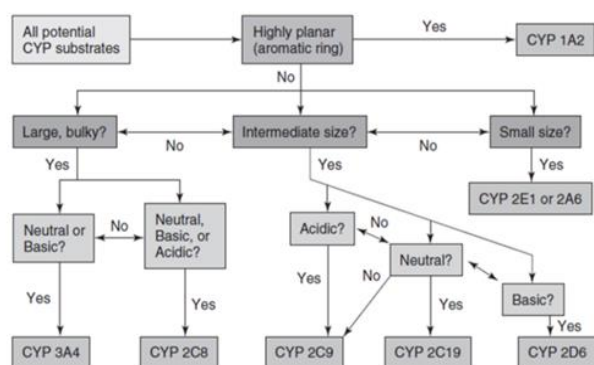


Figure 3.22 Decision tree for prediction of dominant cytochrome P450 isoform based on substrate physicochemical features.

در این نمودار نشان داده می‌شود که داروها، باتوجه به سایز و شکل فضاییشان، مستعد یکی از این آنزیم‌ها می‌شوند (پس شیمی دارویی و ساختار شیمیایی داروها نیز در متابولیسم دارو موثرند):

سایز کوچک: 2A6, 2E1

مسطح و دارای حلقه آروماتیک: 1A2

بزرگ و حجیم: اگر قلیایی یا خنثی 3A4، اگر قلیایی، خنثی، اسیدی 2C8

سایز متوسط: اسیدی: 2C9 قلیایی: 2D6 خنثی: 2C19

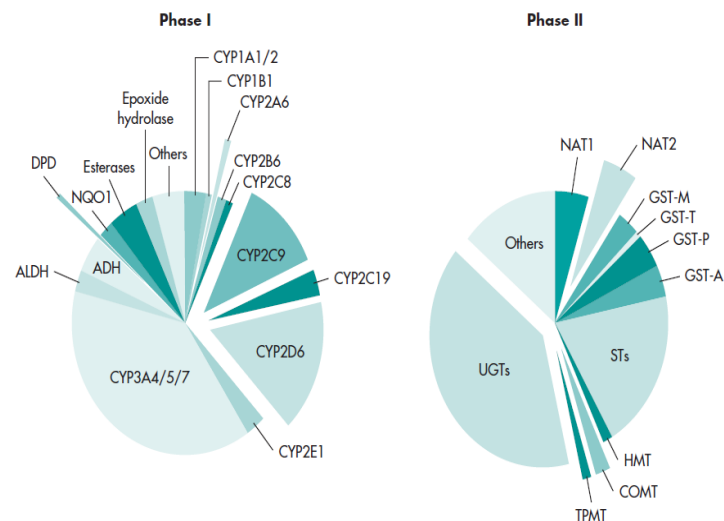
TABLE 13-1 Clinically Important Genetic Polymorphisms of Drug Metabolism and Transporters That Influence Drug Response

Enzyme	Drug	Drug Effect/Side Effect	FDA Label Information ^a (Pharmacogenetics Knowledge Base, 2014)
CYP2C9	Warfarin	Hemorrhage	Actionable
	Tolbutamide	Hypoglycemia	-
	Phenytoin	Phenytoin toxicity	-
	Glipizide	Hypoglycemia	-
	Losartan	Decreased antihypertensive effect	-
CYP2D6	Antiarrhythmics	Proarrhythmic and other toxic effects in poor metabolizers	-
	Antidepressants	Inefficacy in ultrarapid metabolizers	Actionable/Information*
	Antipsychotics	Tardive dyskinesia	Actionable/Information*
	Eliglustat	Inefficacy in ultrarapid metabolizers	Testing recommended
	Opioids	Inefficacy of codeine as analgesic, narcotic side effects, dependence	Actionable
	Pimozide	Toxicity with high dose in poor metabolizers	Testing recommended
	Tetrabenazine	Toxicity with high dose in poor metabolizers or inefficacy in ultrarapid metabolizers	Testing recommended
	Warfarin	Higher risk of hemorrhage	-
	β -Adrenoceptor antagonists	Increased blockade	Actionable/Information*
CYP2C19	Omeprazole	Higher cure rates when given with clarithromycin	Information
	Diazepam	Prolonged sedation	Actionable
	Clopidogrel	Inefficacy in poor metabolizers	Testing recommended
Dihydropyrimidine dehydrogenase	Fluorouracil	Myelotoxicity, neurotoxicity	Actionable
Plasma pseudo-cholinesterase	Succinylcholine	Prolonged apnea	-
N-acetyltransferase	Sulfonamides	Hypersensitivity	-
	Amonafide	Myelotoxicity	-
	Procainamide	Drug-induced lupus erythematosus	-
	Hydralazine	Drug-induced lupus erythematosus	Information
	Isoniazid	Drug-induced lupus erythematosus	Information
Thiopurine methyltransferase	Mercaptopurine	Myelotoxicity	Testing recommended
	Thioguanine	Myelotoxicity	Actionable
	Azathioprine	Myelotoxicity	Testing recommended
UDP-Glucuronosyltransferase	Irinotecan	Diarrhea, Myelotoxicity	Actionable
Multidrug-resistance gene (<i>MDR1</i>)	Digoxin	Increased concentrations of digoxin in plasma	-
Organic anion transporter protein (<i>SLCO1B1</i>)	Simvastatin	Myopathy	-

TABLE 13-2 Examples of Polymorphisms Affecting Drug Receptors and Enzymes Showing Frequency of Occurrence

Enzyme/Receptor	Frequency of Polymorphism	Drug	Drug Effect/Side Effect
CYP2C9	14%–28% (heterozygotes)	Warfarin	Hemorrhage
		Tolbutamide	Hypoglycemia
	0.2%–1% (homozygotes)	Phenytoin	Phenytoin toxicity
		Glipizide	Hypoglycemia
		Losartan	Decreased antihypertensive effect
CYP2D6	5%–10% (poor metabolizers)	Antiarrhythmics	Proarrhythmic and other toxic effects
			Toxicity in poor metabolizers
	1%–10% (ultrarapid metabolizers)	Antidepressants	Inefficacy in ultrarapid metabolizers
		Antipsychotics	Tardive dyskinesia
		Opioids	Inefficacy of codeine as analgesic, narcotic side effects, dependence
		Warfarin	Higher risk of hemorrhage
		β -Adrenoceptor antagonists	Increased—blockade
CYP2C19	3%–6% (whites)	Omeprazole	Higher cure rates when given with clarithromycin
	8%–23% (Asians)	Diazepam	Prolonged sedation
Dihydropyrimidine dehydrogenase	0.1%	Fluorouracil	Myelotoxicity, Neurotoxicity
Plasma pseudo-cholinesterase	1.5%	Succinylcholine	Prolonged apnea

N-acetyltransferase	40%–70% (whites) 10%–20% (Asians)	Sulphonamides Amonafide Procainamide, hydralazine, isoniazid	Hypersensitivity Myelotoxicity (rapid acetylators) Drug-induced lupus erythematosus
Thiopurine methyltransferase	0.3%	Mercaptopurine, thioguanine, azathioprine	Myelotoxicity
UDP-glucuronosyltransferase	10%–15%	Irinotecan	Diarrhea, myelosuppression
ACE		Enalapril, lisinapril captopril	Renoprotective effect, cardiac indexes, blood pressure
Potassium channels		Quinidine	Drug-induced QT syndrome
HERG		Cisapride	Drug-induced torsade de pointes
KvLQT1		Terfenadine disopyramide	Drug-induced long-QT syndrome
VKORC		Warfarin	Over-anticoagulation
Epidermal growth factor receptor (EGFR)		Gefitinib	Certain polymorphs susceptible
HKCNE2		Mefloquine clarithromycin	Drug-induced arrhythmia



Frequently Asked Questions

»»»What are the differences between pharmacogenetics and pharmacogenomics? How are PGx and PGt used to improve healthcare?

»»»What is the difference between a mutation, polymorphism, SNP, and haplotype? Why are these distinctions important for individualizing drug therapy? What types of genes are important to drug therapy? How would variability in these genes impact drug therapy?

»»»How common and clinically relevant are metabolic polymorphisms?

»»»How can genetic information be used to improve drug therapy for individuals and/or groups of patients?



فارماکوژنتیک:

جلسه: بیست و ششم - فارماکوژنتیک	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۱۰/۳۰
استاد: دکتر سیما صدرای	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان: رها حبیبی، شادمهر قربانی	ویراستار: شکیبا اکرامی
	ویراستاری ۱۴۰۰: فرانک ابراهیمی، نیوشا امانی، یگانه بلادی، هاشم علوی، ملیکا یعقوبی

به بررسی متغیرهای ژنتیک که در پاسخ دارویی تاثیر می گذارند، فارماکوژنتیک می گویند.

- در سال ۲۰۱۴، FDA به عنوان یک مقطع زمانی جدید با عنوان Personalized Medicine به این قضیه پرداخته است.
- در سال ۲۰۱۴، اعلام شد که هشت مورد از ۴۱ داروی جدید تأیید شده، دارای نوعی داده ژنتیکی یا biomarker با توجه به اثربخشی، ایمنی یا فارماکوکینتیک می باشند.

Personalized Medicine

نام جدید آن Precision medicine است.

در واقع روش درمانی است که به صورت individual و فرد به فرد برای تنظیم دوز بهتر، safe تر و با عوارض کمتر صورت می گیرد.

- از بین افرادی که دارو را دریافت می کنند:
 - (۱) عده ای راضی هستند و درمان می شوند.
 - (۲) عده ای درمان نمی شوند.
 - (۳) عده ای حتی دچار عوارض سمی می شوند.
- می توان بسیاری از این اختلافها در افراد را ناشی از فارماکوژنتیک دانست.
- باتوجه به شکل زیر، در فارماکوژنتیک افراد به چند دسته تقسیم می شوند:
 - حالت سبز: دارو برای آنها safe و effective است. اکثر افراد در این حالت قرار می گیرند.
 - حالت آبی: دارو safe ولی not effective است.
 - حالت نارنجی: دارو unsafe ولی effective می باشد.
 - حالت قرمز: دارو unsafe و not effective است.
- پلی مورفیسم های ژنتیکی در دو محل دیده می شوند:

(۱) فارماکوکینتیک:

- هرچا پروتئین داشته باشیم؛ چون ترجمه ژنی داریم، پلی مورفیسم هم مشاهده می شود.
- در Transporter ها
- در Plasma protein binding
- تمام روندهای متابولیسیمی. مثال:

جهش در ژن CYP2D6، در بروز پاسخ به کدئین خود را نشان می دهد.

جهش در NAT2 می تواند باعث بروز پاسخ ایمنی به هیدرالازین و پروکائین امید شود.

(۲) فارماکودینامیک:

- رسپتورها و کانال های یونی

- آنزیم‌ها
- مولکول‌های ایمنی
- مثال:

جهش در ژن ALOX5 می‌تواند باعث عدم پاسخ به مهارکننده ۵-لیپوآکسیژناز شود.

تومور ژن EGFR می‌تواند موجب Tumor regression response شود.

- توضیح اسلاید ۷ (به دلیل عدم وضوح تصویر در ادامه آورده نشده است):

این اسلاید جزو مفهوم‌های اصلی ژنوتیپ و فنوتیپ می‌باشد.

در گذشته برای درمان افراد مختلف دوز یکسانی از دارو (مثلاً ۱۰۰ میلی گرم) تجویز می‌شد امروزه مشخص شده است که افراد فنوتیپ‌های مختلف و نیاز به دوزهای متفاوت دارند.

❖ فنوتایپ:

بروز بیرونی را فنوتیپ می‌گویند که شامل تقسیم‌بندی زیر می‌باشد:

- ۱) Ultrarapid metabolizers
- ۲) Extensive metabolizers
- ۳) Intermediate metabolizers
- ۴) Poor metabolizers

برای مثال در فرد poor metabolizer، تجویز دوز 100mg چون نمی‌تواند دارو را دفع کند، زیاد است و باید دوز 10mg تجویز شود. یا تجویز دوز 100mg برای کسی که متابولیسم زیادی دارد (Ultrarapid metabolizers) موثر نیست و اثری بر او ندارد و باید برای او 500mg دارو تجویز شود.

❖ ژنوتیپ:

اصل مهم در این مبحث ژنوتیپ می‌باشد. به طور مثال:

۱. در افراد سالم معمولاً هر دو ژن سالم و فعال هستند.

۲. فرد Poor metabolizers: یا یکی از دو ژن را ندارد یا هر دو ژن غیرفعال هستند. پس باید دوز دارو برای آن‌ها کاهش یابد.

۳. فرد Intermediate metabolizers: ۲ ژن کم‌کار دارد. یکی از کروموزوم‌های آن‌ها فاقد ژن است. (هتروژن). در این افراد هم کاهش دوز نیاز است.

۴. فرد Extensive metabolizers: نرمال هستند. معمولاً دو تا ژن آن سالم و active می‌باشد یا حداقل یک ژن آن‌ها فعال است و معمولاً هم، همان ژن Dominant می‌باشد پس ما فردی را می‌بینیم که تجویز 100mg دارو برایش مناسب است و جز متوسط جامعه است.

۵. فرد Ultrarapid metabolizers: بیان ژن بیشتری وجود دارد و باید دوز دارو را زیاد کرد.

- سکانس DNA، در پاسخ دارو تاثیرگذار است و فارماکوژنومیک را شکل می‌دهد.
- عوارض جانبی، شکست روند درمان و تداخلات دارویی می‌تواند به سکانس DNA و فارماکوژنتیک مرتبط باشد.
- مونوژنیک: اگر فقط یک ژن، عامل تغییر ژنی یا آللی باشد.
- پلی‌ژنیک: اگر دو یا چند ژن، عامل تغییر ژنی یا آللی باشد.
- پلی‌مورفیسم: هنگامی که بروز یک مونوژن در جامعه، بیش از ۱٪ باشد (اگر از ۱۰۰ نفر ۱ نفر ژن خاص تغییر یافته را در پاسخ به دارو بروز بدهد، این دارو در این ژن پلی‌مورفیسم دارد)

- تصویر بعدی، چارت CYP450 superfamily در انسان می‌باشد که از آنزیم‌های مهم متابولیسم است و دارای سه family اصلی است.

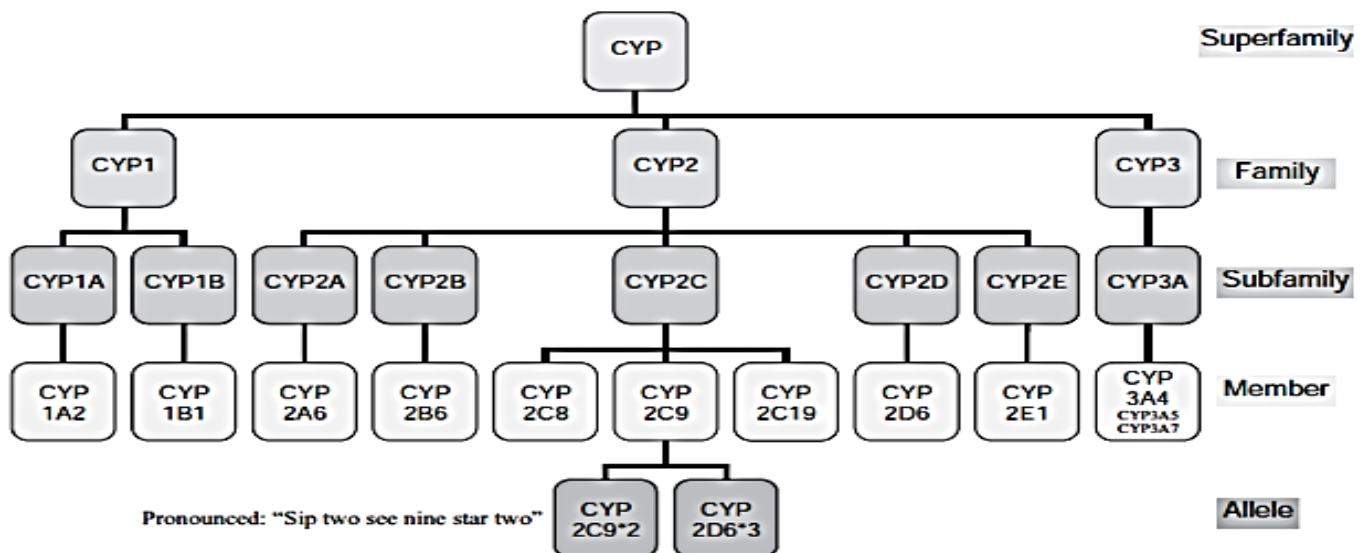
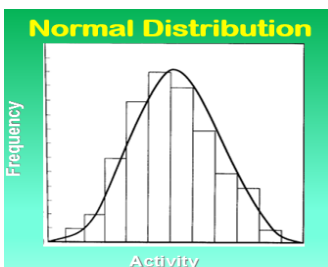


Figure 3.5 Relationships and nomenclature of cytochrome P450 members important for human drug metabolism.

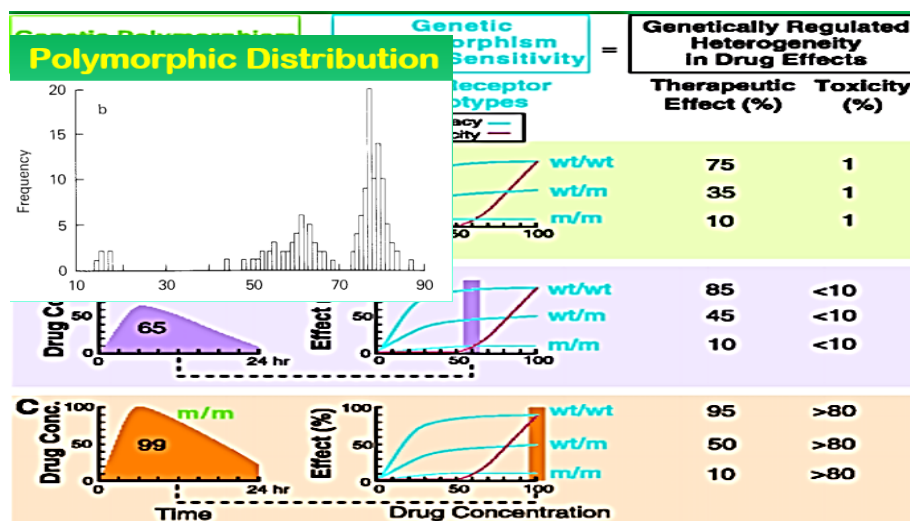
- هر family خود به چند subfamily تقسیم می‌شود. هر کدام از subfamily ها یکسری member دارند که هر کدام از آن ها یکسری آلل خاص دارند.
- دقت شود که در تصویر، محل ال 2D6*3 غلط است و باید CYP2C9*3 به جایش گذاشته شود.
- در واقع آلل‌ها هستند که فارماکوژنتیک را می‌سازند. به طور مثال: CYP2C9*3, CYP2C9*2.
- در افراد مختلف معمولاً تا قسمت member مشترک است و تفاوت معمولاً در آلل‌ها است.
- معمولاً ۱*، حالت base می‌باشد و آلل نرمال است و در مورد ۲* و ۳* در ادامه بحث می‌شود.
- تغییرات به علت SNP (single nucleotide polymorphism) می‌باشد؛ یعنی تغییری در یک سکانس DNA مثلاً تبدیل شدن آدنین به سیتوزین، گوانین یا تیمین که گاهی مشکلاتی را ایجاد می‌کند.
- تصویر زیر تمام آنزیم‌های درگیر در فاز یک و فاز دو متابولیسم را نشان می‌دهد. همه این‌ها می‌تواند ژنتیک پلی مورفیسم ایجاد کنند به این مفهوم که با تغییرات آلل‌هایشان، حالت غیرفعال یا کم‌فعال پیدا کنند و افراد انواع فنوتیپ‌ها را بروز بدهند.
- در این تصویر آنزیم‌هایی که درصد بیشتری در متابولیسم و سهم بیشتری از چارت دارند، دارای اهمیت زیاد می‌باشند.

❖ Normal distribution:



- اگر پلی مورفیسم نداشته باشیم حالت Normal distribution یا توزیع نرمال را می‌بینیم.
- در این طیف، آنزیم‌های افراد طیفی از فعالیت دارد و این طیف پیوسته است.
- نمودار به صورت زنگوله‌ای است.

❖ Polymorphic distribution:



- اگر پلی مورفیزم وجود داشته باشد، دیگر نمودار پیوسته نیست و polymorphic distribution نامیده می شود.
- در این حالت، توزیع نرمال وجود ندارد و پراکنده است.
- معمولاً دو یا سه قله هم خواهیم داشت (frequency تعداد افرادی که فعالیت ژنی متفاوت دارند)
- ❖ در ادامه به بررسی و توضیح اسلاید شماره ۱۷

می پردازیم. این اسلاید بسیار مهم است.

- در این تصویر، سه ستون وجود دارد:

۱. فارماکوکینتیک (نمودارهای سمت چپ)

۲. فارماکودینامیک (نمودارهای وسط)

۳. اثر درمانی و سمیت (ستون راست)

- در بررسی بخش های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، سه نوع ژنوتایپ داریم:

۱. wild type/wild type: wt/wt

۲. wild type/mutant: wt/m

۳. mutant/mutant: m/m

➤ بررسی نمودارهای فارماکوکینتیک (سمت چپ):

- سطح زیر این نمودارها نشان دهنده C_{max} است.

- نمودار سبز رنگ: هر دو ژن فرد طبیعی است (wt/wt) و فرد متابولیسم نرمال دارد و سطح زیر نمودار ۳۰٪ می باشد.

- نمودار بنفش رنگ: فرد هتروژن (wt/m) است و یک ژن طبیعی و در دیگری موتاسیون رخ داده است. متابولیسم کندتر است و سطح زیر نمودار ۶۵٪ می باشد.

- نمودار نارنجی رنگ: در ۲ ژن فرد موتاسیون رخ داده (m/m) و سطح زیر نمودار ۹۹٪ می باشد؛ یعنی با دوز یکسان، دارو در بدن فرد متابولیسم نمی شود.

- تقسیم بندی نمودارهای سمت چپ A, B, C بر اساس فارماکوکینتیک است، و نمودارهای سمت راست هم نشان دهنده فارماکودینامیک هستند.

➤ بررسی نمودارهای فارماکودینامیک (نمودارهای وسط) و اثرات درمانی و سمیت (سمت راست):

- الزامات موتاسیون فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک همراه هم نیست و باید مستقل از هم بررسی شوند ولی چون اغلب با هم همراهی دارند، آن ها را با هم بررسی می کنیم.

- در نمودارهای وسط:

(۱) محور افقی: دوز دارو

(۲) محور عمودی: مقدار پاسخ و effect

- خط قرمز نشان دهنده Toxicity است که در اینجا خط قرمز وابسته به فارماکودینامیک لحاظ نشده است و فقط شروع بروز سمیت از یک دوز به بالا در افراد بروز می کند.
- در اینجا هر کدام از نمودارهای A و B و C در وسط دارای سه خط آبی هستند (m/m ، wt/m ، wt/wt)
- کسی که رسپتورش دچار موتاسیون شده باشد هر چقدر هم که دوز دارو بالا باشد (مثل شکل C) هیچ پاسخی بروز نمی کند.
- همچنین A نمودار فردی است که با افزایش دوز پاسخ بروز می کند تا به E_{max} برسد و هتروژن (wt/m) هم حدواسط می باشد.
- (A) در ستون سبز رنگ، محدوده غلظتی که دارو در بدن ایجاد می کند ۳۰٪ بوده و در صورتی که فرد از نظر دینامیکی نرمال باشد (wt/wt) ۷۵٪ دارو اثربخش بوده و در صورت هتروژن بودن، ۳۵٪ اثربخشی و در صورتی که هر دو موتاژن باشد، فقط ۱۰٪ اثربخشی داریم. در این محدوده سمیت بسیار کم است.
- (B) ستون بنفش رنگ، محدوده غلظتی ۶۵٪ را ایجاد می کند و اثربخشی دارو در فردی که نرمال است (wt/wt) ۸۵ درصد و در فرد هتروژن ۴۵٪ و در فرد m/m، ۱۰٪ است. سمیت در هر سه مورد، کمتر از ۱۰٪ می باشد.
- (C) ستون نارنجی رنگ، غلظت خیلی بالاتری از دارو به میزان ۹۹٪ در بدن فرد ایجاد می کند و سمیت ناشی از آن، بالای ۸۰ درصد است. اثر بخشی مشاهده شده از دارو در فرد نرمال، طبیعی است (۹۵ درصد ولی سمیت خیلی بالا) و در کل اثربخشی در افراد نرمال یا wt/m نسبت به حالت های قبل به میزان کمتری افزایش یافته و در مورد فردی که موتاسیون کامل برایش صورت گرفته (m/m) اثربخشی به دلیل عدم فعالیت رسپتور هیچ تغییری نکرده است و این حالت بدترین حالت است که می تواند ایجاد شود (اثربخشی کمتر ۱۰ درصد)، سمیت بالا (بالای ۸۰ درصد).
- این ۱۰ درصد effect در حالت m/m در همه گروه ها یکسان است و کسی که موتاسیون رسپتور دارد قرار نیست پاسخی به دارو بدهد ولی از آن طرف toxicity و عوارض در حالت C به شدت بالا است.
- در نتیجه افرادی که به ما مراجعه می کنند، می تواند ۹ حالت داشته باشند و اگر بتوانیم ژن های این افراد را تعیین کنیم مشخص می شود که این فرد قرار است به درمان پاسخ بدهد یا نه؟ و یا اینکه فرد قرار است عارضه بدهد یا نه؟
- گاهی اوقات از بازخوردهای مریض می توانیم متوجه بشویم که فرد جز کدام دسته است.
- در ادامه به مثال هایی از این توضیحات داده شده می پردازیم:

❖ Atypical plasma cholinesterase:

- اولین بار در سال ۱۹۵۱ مطرح شد.
- سوکسینیل کولین به عنوان شل کننده عضلانی مطرح می باشد و اثر فلج کننده اش در فرد نرمال به خاطر ریکاوری عضلانی سریع معمولا بین ۲-۶ دقیقه طول می کشد ولی در افرادی که atypical plasma cholinesterase و یا سودوکولین استراز باشند، این قضیه رخ نمی دهد و فلج می تواند تا چند ساعت باقی بماند.
- افینیتی آتیپیکال ها یک صدم تیپیکال ها است.
- در هر ۲۵۰۰ نفر، ۱ نفر دچار این مشکل می شود.

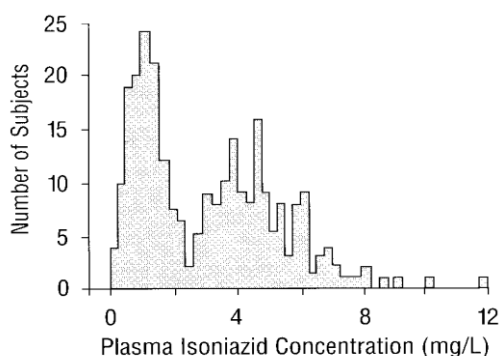
❖ G6PD:

- کمبود این فاکتور روی خیلی از داروها تاثیر دارد.
- مهم ترین داروها: سولفامتوکسازول، نالیدیکسیک اسید، نیتروfurانتوبین، پریماکین، استانیلید، متیلن بلو، نفتالن، سولفاستامید، سولفانیلامید و سولفاپیریدین
- سولفامتوکسازول را حتی افراد می توانند بدون نسخه تهیه کنند.
- افراد G6PD، ممکن است در اثر مصرف هر یک از داروهای فوق دچار همولیز (آنمی همولیتیک) شوند.

- بروز آن در ایرانیان، ۸٪ است. (حدوداً از هر ۱۰ نفر، ۱ نفر G6PD است).

❖ N-acetyl transferase activity

- نمودار آن به صورت پلی مورفیسم است.
- از لحاظ فارماکوژنتیک نژاد ما قفقازی است.
- حدود ۶۰ درصد قفقازی‌ها slow acetylator هستند.
- ژاپنی‌ها و چینی‌ها ۴۰ درصد homo fast و حدود ۲۰ درصد slow acetylator هستند.



- در منطقه شمال ایران و ترکمن‌ها، شیوع شبیه نژاد ژاپنی‌ها و چینی‌هاست.
- داروهای مهم که از این مسیر متابولیزه می‌شوند عبارتند از:

۱. هیدرازین‌ها: ایزونیاژید (مهمترین)، هیدرالازین، فنیلازین، استیل هیدرازین و هیدرازین

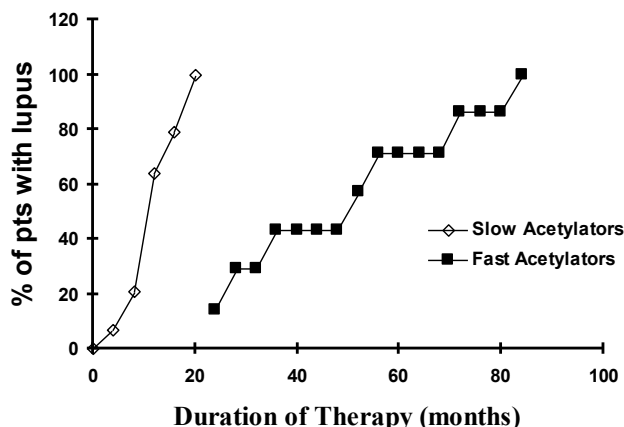
۲. مواد کارسینوژن

۳. آریل آمین‌ها: داپسون، پروکایین آمید، سولفامتازین، سولفاپیریدین، آمینو گلوکوتامید، بنزیدین، بتا-نفیل آمین و ۴-آمینوبای فیل

۴. داروهای تبدیل‌شونده به آمین: سولفاسالازین، کلورازپام، نیترازپام و کافئین

- سولفاسالازین: این دارو در IBD مصرف می‌شود. در افراد slow acetylator، عوارضی مثل سیانوز، همولیز، رتیکولوسایتوسیس موقت ممکن است بروز کند.

- سندروم لوپوس: به دنبال مصرف پروکایین آمید رخ می‌دهد در slow acetylator ها طی ۲۰ ماه و در افراد homo fast طی ۸۰ ماه بروز پیدا می‌کند.



- حساسیت به سولفانامید در slow acetylator ها بیشتر است.
- سولفامتوکسازول تحت تاثیر این آنزیم و تعداد زیادی آنزیم دیگر است.
- در نهایت مواد حاصل از متابولیسم آن به صورت کووالان به ماکرومولکول‌ها متصل شده و عارضه hypersensitivity می‌دهد.

❖ CYP2D6

- ۸۰ آلل مختلف دارد و می‌تواند در آن SNP رخ دهد.
- علت ایجاد افراد rapid metabolizer، gene duplication است.
- حالت‌های بسیار زیادی دارد و ممکن است آلل‌ها فعالیت عادی، کاهش‌یافته، بیشتر از حد، غیر فعال و ... داشته باشند.
- فنوتیپ‌های آن:

۱) poor Metabolizers (PM)

- آنزیم، فاقد عملکرد است.
- ریسک بالای عوارض جانبی مثل: over sedation، کاهش فشارخون وضعیتی، اثرات اتونومیک
- ۷-۱۰ درصد در قفقازی‌ها

۲) Intermediate metabolizers (IM)

- کاهش عملکرد آنزیم به علت نبود آلل (ها)
- ۱۰-۱۵ درصد در قفقازی‌ها

۳) Extensive Metabolizers (EM)

- یک یا دو آلل نرمال دارد.
- ۷۳ - ۸۲ درصد در قفقازی‌ها

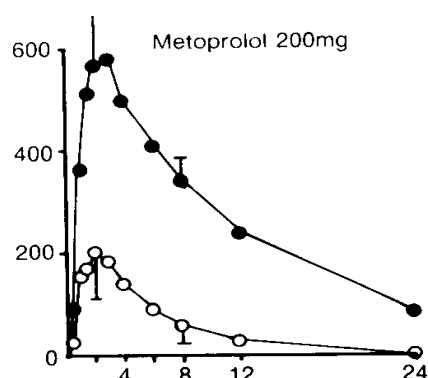
۴) Rapid Metabolizer

۵) Ultrarapid Metabolizers (UM)

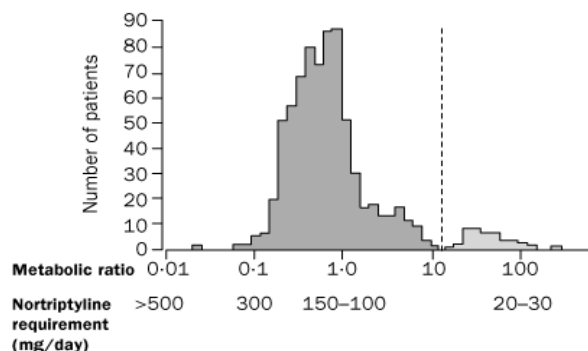
- Multiple gene copies آلل‌های عملکردی
- برای دوزهای استاندارد، فاقد اثربخشی است.
- برعکس در پرودراگ‌ها (متابولیز برای تولید فرم فعال) مثل کدئین دارای اثرات سریع در فعال شدن دارو است.
- ۱-۲ درصد در قفقازی‌ها

- حالات آلل‌های مختلف:

- CYP2D6*4 = defective splicing, inactive
- CYP2D6*2xn = gene duplication, 2x active
- CYP2D6*5 = gene deletion, no enzyme
- CYP2D6*17 = 3bases, dec substrate affinity
- CYP2D6*10 = unstable enzyme
- معمولاً در جمعیت‌ها برای بررسی پلی‌مورفیسم، ۲ دارو (در اینجا Debrisoquine و دکسترومتورفان) را به عنوان probe تجویز و روند متابولیزه شدن آن را بررسی می‌کنند. سپس نقشه ژنی پلی‌مورفیسم را تعیین می‌کنند.
- افراد مورد مطالعه باید زیاد و حدود ۴۰۰ نفر باشند.
- نمونه خونی یا ادراری بررسی می‌شود و مقدار متابولیزه شدن تعیین می‌شود.
- متابولیسم ۲۵-۳۰٪ داروهای کلیدی در درمان به وسیله CYP2D6 متابولیسم می‌شوند. این داروها عبارتند از:
 - دکسترومتورفان (به عنوان probe استفاده شده)
 - بتابلاکرها
 - آنتی‌آریتمیک‌ها
 - ضدافسردگی‌ها و آنتی‌سایکوتیک‌ها
 - مشتقات مورفین مانند کدئین، اکسی کدون و...
- ضدافسردگی‌ها، مهمترین دسته هستند. چون در بقیه داروها اثر دارو سریع مشخص می‌شود و میتوان آن را مدیریت کرد ولی در ضدافسردگی‌ها، معمولاً ۱ ماه بروز نتایج طول می‌کشد و تشخیص دوز بدون دانستن پلی‌مورفیسم سخت است.
- لیست کامل‌تری از داروهایی که به کمک این آنزیم متابولیزه می‌شوند، عبارتند از: آلپرنولول، کدئین، flecainide، متوپرولول، پروپافنون، آمی‌تریپتیلین، دس‌ایپرامین، فلوکستین، نورتریپتیلین، بوفورالول، encainide، گوانوکسان، پاروکستین، پروپرانولول، clomipramine، اتیل‌مورفین، ایمی‌پیرامین و فن‌فورمین
- نمودار زیر، غلظت پلاسمایی متوپرولول را در دو دسته افراد PM (دایره توپُر) و EM (دایره توخالی) نشان می‌دهد. در افراد PM غلظت پلاسمایی متوپرولول بسیار بالاتر از افراد EM است.



- دوز نورتریپتیلین، در افراد با CYP2D6 متفاوت باید متمایز از یکدیگر باشد. افراد با CYP2D6 نرمال دوز 100-300mg/day را مصرف کرده و افراد کمتری دوز بالای 500 یا کمتر از 30 دریافت می‌کنند.
- فارماکودینامیک نورتریپتیلین در تصویر بعدی قابل مشاهده است. در نمودار با شکل لوزی (دارای 13 ژن عملکردی 2D6) غلظت‌های دارو پایین است که به دلیل متابولیسم سریع است.



- تصویر روبرو نشان می‌دهد که ۱۰-هیدروکسی نورتریپتیلین در همین افراد با متابولیسم سریع، بیشترین غلظت پلاسمایی را ایجاد می‌کند.

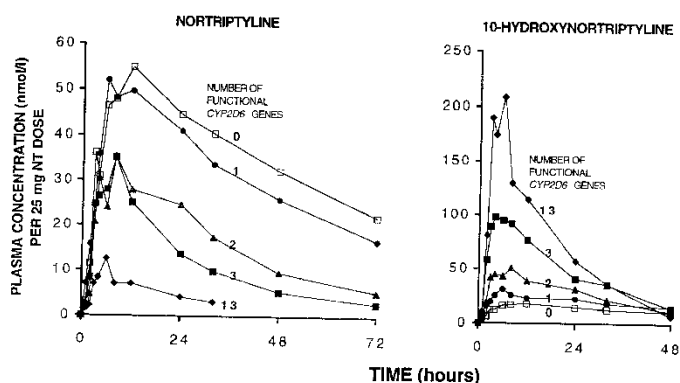


Fig. 1. Mean plasma concentrations of nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline in different genotype groups after a single oral dose of nortriptyline. For subjects with 3 and 13 functional genes, plasma concentrations are adjusted to the 25 mg dose by means of division of the values by 2. The numerals close to the curves represent the number of functional CYP2D6 genes in each genotype group.

❖ کدئین: 2D6 در o-demethylation کدئین و تبدیل آن به مورفین دخالت می‌کند.

ویراستار ۱۴۰۰: اسلایدهای بخشی که با هایلایت طوسی در زیر مشخص شده تا این لحظه توسط استاد آپلود نشده، لذا نمودارهای موجود نیست و صرفاً توضیحات استاد آورده می‌شود. پیشنهاد می‌شود حتماً به اسلایدهایی که استاد قرار هست در نوید آپلود کنن مراجعه کنید.

TPMT (تیوپورین متیل ترانسفراز):

- نمودار آن به صورت پلی مورفیسم و دوقله ای است.
- در داروهایی مانند تیوپورین و کموتراپی مطرح است.
- A.C.G یا T که کنار $1^*/3^*$ مینویسند به معنای نوکلئوتید آن پلی مورفیسم است که سکونس کرده اند.
- ۱۳ ای که در موتاسیونش آدنوزین یا گوانیدین دیده میشود فعالیتش کم شده است.
- ۳۳ آدنوزین یا سیتوزین کلا فاقد فعالیت است.
- هموزن ۲۲ مثل ۳۳ یا ۳۲ یا ۳ AG یا 3 AA هم فاقد فعالیت اند. پس دادن دارویی مثل تیوپورین به کسی که در یکی از این گروه ها باشد، صرفاً ایجاد عوارض بدون هیچ اثری است.

در اسلاید دیگری اثر سیگار بررسی شده است. اگر مادر سیگاری باشد در حالت عادی ۲۵۰ گرم وزن بچه کم میشود. ولی اگر یک فاز یکی یا فاز دویی موتاسیون داشته باشد ۶۰۰ الی ۷۰۰ گرم بچه اش وزن کمتر دارد.

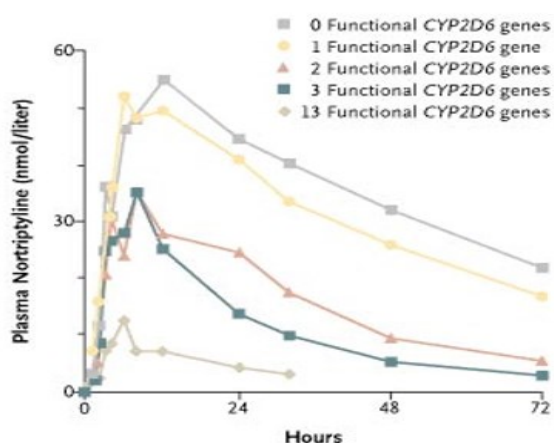
علت بعضی مقاوت‌ها به داروها میتواند آنزیم هایی مثل متیل گوانین DNA متیل ترانسفراز (MGMT) باشد.

(اسلایدهارو استاد میگن دقیق بخونید)

❖ تاموکسیفن (در کلاس ۱۴۰۰ گفته نشد):

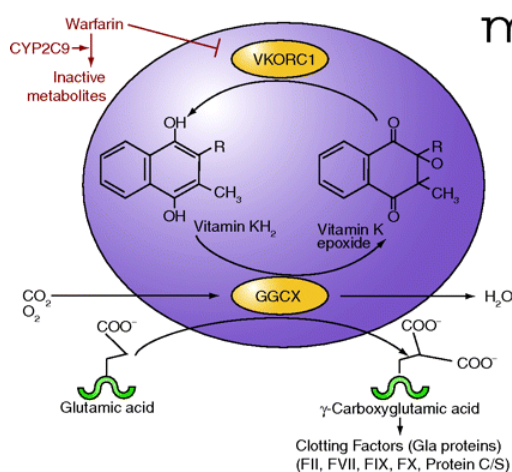
- نوعی SERM است و برای ادجوانت درمانی در ER/PR و سرطان سینه استفاده می‌شود.
- به کمک CYP2D6 به فرم فعال خود یعنی Endoxifen تبدیل می‌شود.
- Endoxifen، ۱۰۰ برابر تاثیر گذارتر از ترکیب اولیه است.

وارفارين:



- وارفارين توسط متابولیسم به وسیله آنزیم CYP2C9 غیرفعال می‌شود.
- مسیرهای مهم چرخه اکسید و احیای وارفارين و موثر بر فارماکوکینتیک:
 - (۱) VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex 1)
 - (۲) CYP2C9
 - (۳) GGX (gamma-glutamyl carboxylase): دارای اهمیت کمتر
- وارفارين به صورت مزمن به عنوان ضدانعقاد مورد استفاده می‌گیرد که این مصرف مزمن، نشان دهنده اهمیت بررسی پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با آن است.

- برای مانیتورینگ آن از INR استفاده می‌شود.
- دارای دو انانتیومر R و S است که انانتیومر S آن فعال است و برای ما دارای اهمیت است.
- وارفارين عموماً به صورت راسمیک در ترکیبات وجود دارد.
- متابولیسم اصلی انانتیومر S وارفارين توسط CYP2C9 انجام می‌شود و سایر آنزیم‌ها
- های کبدی بیشتر بر روی R موثر هستند.



- پروتئین بایندینگ وارفارين ۹۹ درصد است و در صورت تغییر حتی ۱٪ میزان داروی آزاد، تغییرات زیادی بر بدن می‌گذارد و می‌تواند اثرات سمی داشته باشد.
- ABCB1ها (ATP binding cassette) ترنسپورتر هستند که در صورت اثر بر انانتیومرهای وارفارين منجر به حذف آن‌ها از طریق صفرا یا کلیه می‌شوند. در واقع نقش بیرون‌برنده و دفع وارفارين را دارند. این ترنسپورترهای ABCB1 نیز فارماکوکینتیک دارند.
- مکانیسم وارفارين و نقش‌های GGX و VKORC1 در تعدیل فرآیند جلوگیری از انعقاد در تصویر روبرو آورده شده است.

- اثرات فارماکولوژیک وارفارین با مهار VKORC1 بروز می‌یابد. VKORC1 آنزیمی از چرخه ویتامین K است که باعث تولید مجدد ویتامین K کاهش یافته شده و میزانش را کنترل می‌کند.

- متابولیسم در S-وارفارین از طریق حمله CYP2C9 به کربن‌های ۶ و ۷ انجام می‌شود.

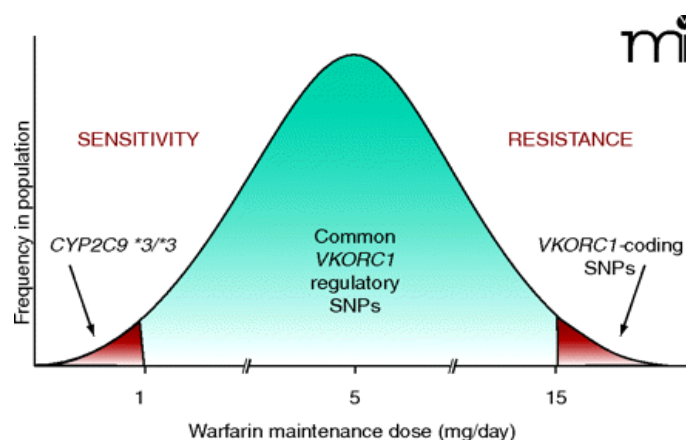
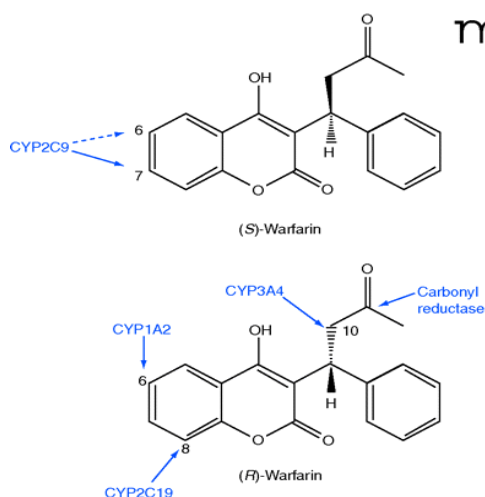
- در حالیکه R-وارفارین دارای محل‌های متنوع متابولیسمی است.

- فعالیت‌های (Liabilities) ژنتیکی که منجر به حساسیت یا مقاومت به وارفارین می‌شود:

- بروز جهش در کدینگ در VKORC1 منجر به مقاومت به وارفارین می‌شود که نیازمند دوز روزانه اضافه‌تر تا 15mg/day می‌اشد.

- موتاسیون‌ها در ژن CYP2C9 خصوصا هوموژنوسیتی در آلل CYP2C9*3 منجر

به حساسیت به دارو می‌شود که دوزهای کمتر از 1mg/day برای رسیدن به اثرات درمانی ضد انعقادها در این صورت کافی است.



- توضیح اسلاید 63 (این اسلاید در کلاس به طور کامل تدریس نشد). انواع مقاومت به وارفارین و تغییرات آمینواسیدی رخ داده در ژن VKORC1 را می‌توانید در جدول زیر ببینید.

نوع مقاومت دوز روزانه آمینواسید جایگزین آمینواسید اولیه

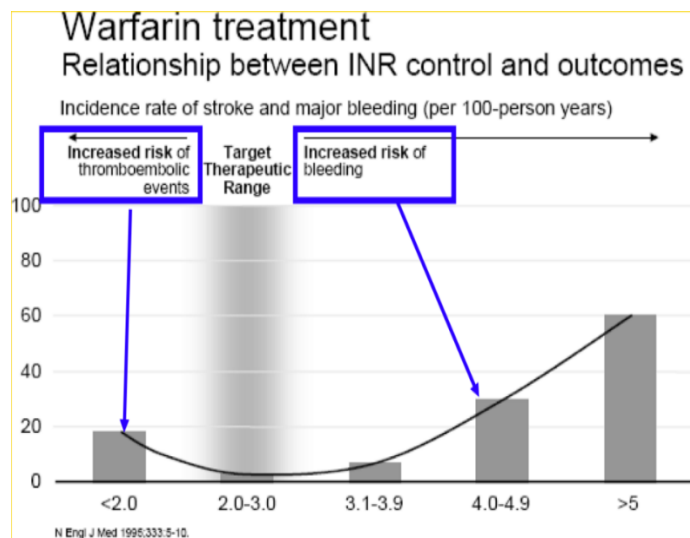
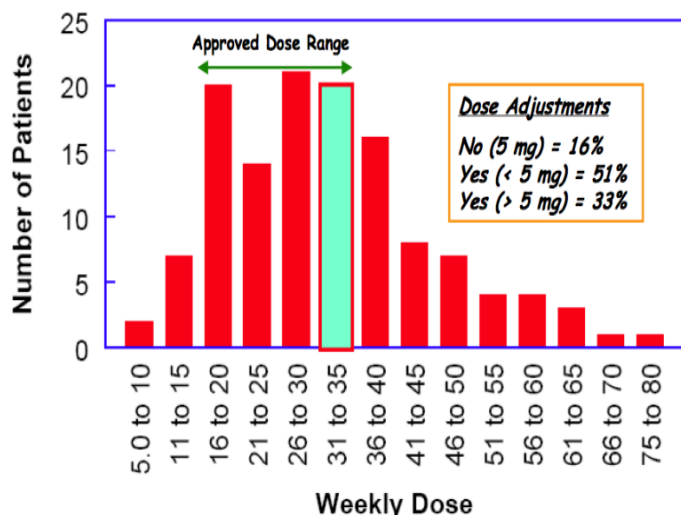
Moderate	14mg	Leu	Val ²⁹
Moderate	16mg	Ser	Ala ⁴¹
Major	32-36mg	Gly	Arg ⁵⁸
Major	27-35mg	Met	Val ⁶⁶
Severe	45mg	Arg	Leu ¹²⁸
Severe	45mg	Ala	Val ⁴⁵

- رتبه اول در موارد مرگ حاصل از مصرف دارو به علت عوارض جانبی است.

- از مهمترین داروهای منجر به مرگ، می‌توان داروهای اوژانسی بیمارستان‌ها که منجر به خونریزی می‌شوند را نام برد.

- به طور کلی خونریزی‌های شدید در حدود ۲ تا ۱۶ درصد موارد را شامل می‌شود.

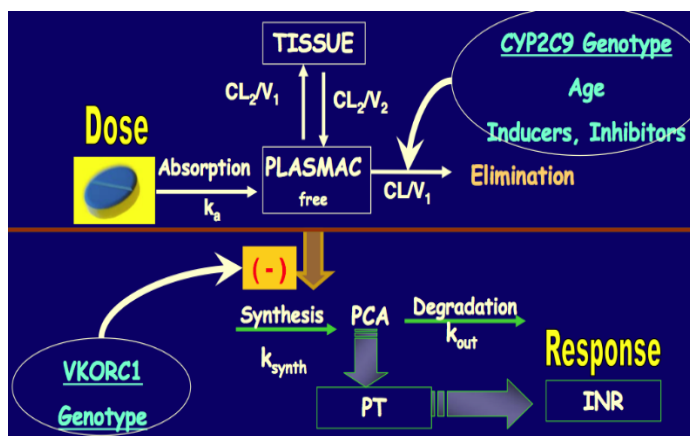
- میزان حوادث خونریزی‌های جزئی در آزمایش‌های کنترل تصادفی داروهای ضد انعقاد جدید تا ۲۹ درصد در سال گزارش شده است.
- مثال: مدیر کارخانه‌ای از خونریزی مغزی پس از ضربه سر در فوتبال فوت کرد. جراح مغز و اعصاب بیان کرد که احتمالاً اثرات وارفارین باعث این اتفاق شده است و این حادثه برای هرکسی می‌تواند اتفاق بیفتد.
- سه اسلایدی (67 و 68 و 69) که در ادامه آورده شده است توسط استاد به صورت تیتروار بیان شد و توضیحی برای آن‌ها ارائه نشده است.
- بحرانی بودن تعیین دوز نگهدارنده صحیح برای وارفارین و ارتباط بین نتایج و کنترل INR بر درمان با وارفارین:



- سطح وارفارین به دو آنزیم VKORC1 (در دینامیک) و CYP2C9 (در کینتیک) وابسته است. اثر VKORC1 در اثر ایزومر S مهمتر از R است.

-1639 G>A	AA	AG	GG
Caucasians (N=297)	19%	56%	25%
Spanish (N=105)	32%	40%	28%
Chinese (N=104)	80%	18%	2%
African Americans (N=159)	0%	21%	79%

Asians may need a lower dose



- براساس این که فرد چه ژنوتیپی از CYP2C9 و VKORC1 دارد و به کمک جدول سمت چپ بالا، می‌توان دوز مورد نیاز و اثربخش وارفارین را برای او انتخاب کرد.

CYP2C9 genotype							
VKORC1 genotype		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
	GG	6	5	4	4	3.5	3
	GA	5	4	3	3	2.5	2
	AA	3	2.5	2	2	2	1.5

Kim MJ, Huang S-M, Meyer U, Rahman, A, Lesko LJ, 21

- در تصویر روبرو ، میزان جابه جایی ژن های مختلف VKORC1 را در جمعیت های مختلف آورده شده است. ۳۳ ها جزو حساس ها هستند و ۱۱ ها مقاومند.

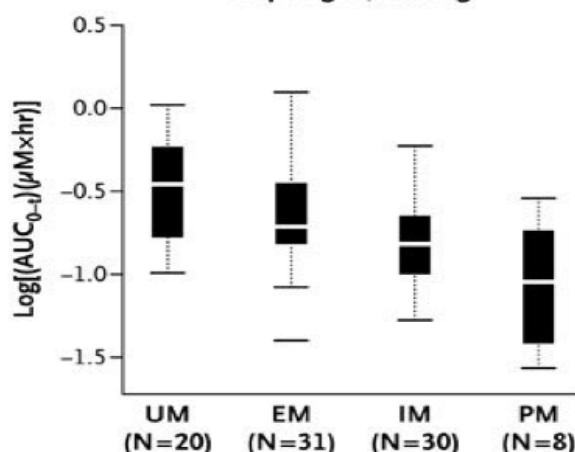
- نتایج آنالیز ژنتیکی چه کمکی به ما می کند؟

- تعیین سریع تر دوز درمانی پایدار
- پیش بینی بهتر دوز نسبت به استفاده اختصاصی از متدهای کلینیکی
- کاربردی برای ۷۰-۷۵ درصد بیماران که در تحت کنترل مراکز ضد انعقاد نیستند.
- کاهش در حدود ۴۵۰۰ تا ۲۲۰۰۰ خونریزی جدی در سال
- در جدول اسلاید 73، لیستی از داروهایی که لازم به بررسی فارماکوننتیک دارند؛ (کلوپیدوگرل و حتی استاتین ها) اشاره شده است.
- در مورد استاتین ها در مقالات جدید استدلال شده است که چون شیوع مشکلات کبدی در مصرف کنندگان آن ۱/۴٪ است، عملاً در ارتباط با استاتین ها تعیین پلی مورفیسم اهمیتی ندارد. در نتیجه برای تصمیم گیری در مورد تعیین پلی مورفیسم ها لازم است که مطالعات جدید نیز بررسی شوند. مثلاً در مورد وارفارین و کلوپیدوگرل تعیین پلی مورفیسم به صورت قطعی لازم است.

کلوپیدوگرل (Plavix):

A Pharmacokinetic Response

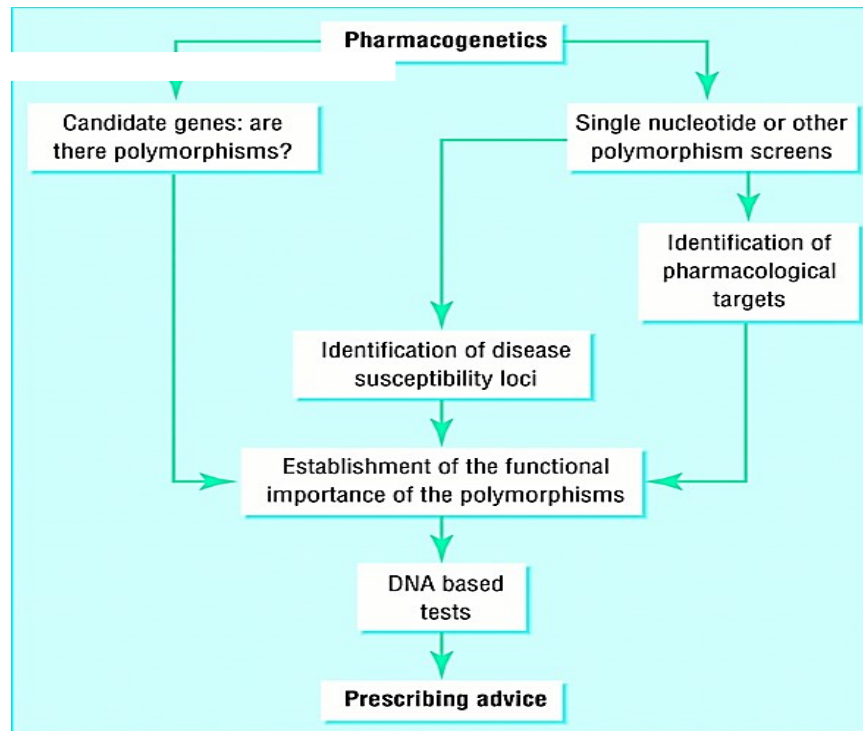
Clopidogrel, 300 mg



در این دارو، متابولیسم در ارتباط با CYP2C19 است.

- افراد در مواجهه با آن به 4 دسته تقسیم می شوند:
- (۱) PM: دارای دو آلل با عملکرد کاهش یافته
- (۲) IM: یک آلل با عملکرد کاهش یافته
- (۳) EM: فاقد علل های متفاوت
- (۴) UM: یک یا دو 2C19*17
- گروه UM بسیار در دسرساز است و علاوه بر آن PM آن نیز کم نیست و ۸ می باشد.
- این دارو مهارکننده تینوپیریدینی ADP P2Y12 است که در این مورد تنوع ژنتیکی در افراد وجود دارد.
- پرودراگ است و نیاز دارد تا توسط آنزیم های CYP450 فعال شود، هم چنین می تواند توسط آنزیم های CYP450 و استرازهای دیگر غیرفعال شود.
- در این ارتباط تحقیقی نیز انجام شده. این تحقیق بر روی ۱۴۷۷ داوطلب انجام شده است. این تحقیقات که به TRITON-TIMI موسوم است افراد در گروه های مختلف دارو می گرفتند و از لحاظ ریسک سکت و MI و سایر موارد بررسی شدند. در نهایت نتیجه گیری شد که بین ریسک بروز عوارض مصرف دارو و درمان با دارو بهتر است که دارو را مصرف کنند ولی با تنظیم دوز لازم همراه باشد.
- FDA اعلام کرده است که باید قبل از شروع درمان با کلوپیدوگرل، تست فارماکوننتیکی انجام شود.

در تصویر زیر، مراحل که باید برای بررسی فارماکوژنتیک انجام شود را مشاهده می‌کنید و در این مورد با توجه به HLA مشخص افراد و دستگاه‌هایی که در ادامه معرفی خواهیم کرد به راحتی می‌توان پلی‌مورفیسم را مشخص کرد.



Omics

ارتباط گروه‌های گسترده ژنی، بیومولکول‌ها و سیستم‌های OME با بعضی از عملکردهای بیولوژیکی می‌باشد.

- هر چه این ارتباط بهتر شناسایی شود، دارودرمانی موثرتری اعمال می‌شود که عبارت اند از:

- Structural Genomics
- Proteomics
- Metabolomics
- Interactome

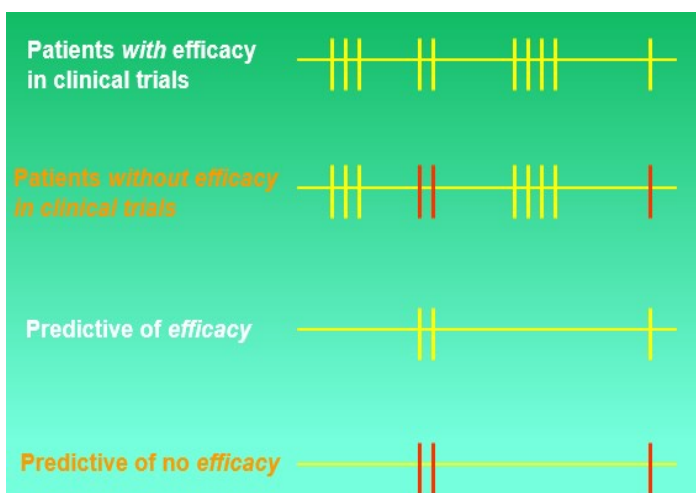
- در اسلاید 79 به منابع گوناگونی فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک اشاره شده است. عوامل ژنتیکی، عوامل فیزیولوژیک، عوامل محیطی و عوامل دموگرافیک و ...

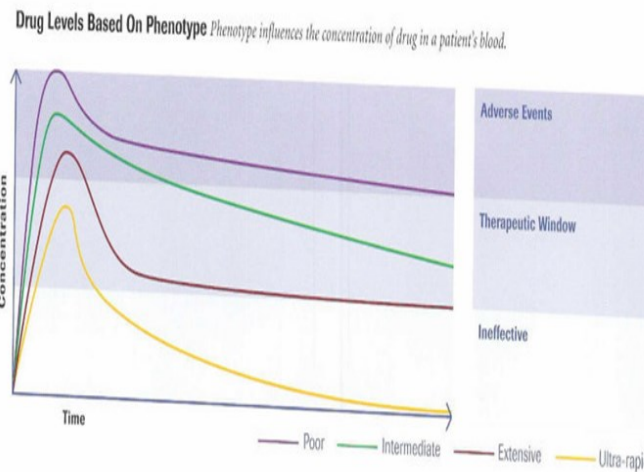
❖ نقش SNP و فارماکوژنتیک:

- جهت بررسی نحوه تجویز دارو لازم است SNP که اتفاق افتاده یعنی تک نوکلئوتیدی که تغییر پیدا کرده را تعیین کرده و اگر کسی فاقد آن بخش از آنزیم باشد، احتمال داده می‌شود که آن فرد فاقد کارایی است.

❖ Amplichip

- ارائه شده توسط شرکت رش
- در ابتدا با بررسی ژن‌های CYP2D6 شروع کرد و در حال حاضر CYP19 را نیز اضافه کرده است.
- نمودار زیر مهم است و تعیین Non responder ها به وسیله این اطلاعات برای ما مهم است.





❖ Targeted drug چیست؟

- گاهی داروها فقط بر روی گروه خاصی (responder) پاسخ می‌دهند.
- شناسایی زودهنگام این گروه افراد می‌تواند تاثیر به سزایی در موفقیت درمان داشته باشد.
- درمان افرادی که non-responder هستند با این داروها، می‌تواند آن‌ها را در ریسک عوارض دارویی قرار داده در حالی که هیچ فایده‌ای برایشان نداشته است.
- Personalized medicine به ما این امکان را می‌دهد تا افراد responder و non-responder را از هم تشخیص داده و بتوانیم به خوبی روی آن‌ها درمان هدفمند انجام دهیم.

❖ تارگت درمانی ترستوزومب (Herceptin):

- در سلول‌های نرمال بافت پستان، ژن Her-2 رسپتور سطحی سلول را برای رشد نرمال سلولی می‌سازد.
- در بعضی تیپ‌های به خصوص سرطان سینه این ژن بیش از حد بیان می‌شود و باعث ایجاد سلول‌های سرطانی می‌شود.
- این در مورد حدود ۳۰٪ سرطان‌های سینه صدق می‌کند.
- ترستوزومب یک آنتی بادی است که رسپتور سطحی سلول را بلاک می‌کند و از رشد و تکثیر بیش از حد سلول جلوگیری می‌کند. در نتیجه جلوی پیشرفت بیماری را می‌گیرد.
- این دارو صرفاً در افرادی که گیرنده برای این آنتی بادی دارند مطرح است.
- در ادامه تعدادی از target therapy را مشاهده می‌کنید:

• Herceptin	(breast cancer, target: Her2/neu)
• Erbitux	(colorectal cancer, target: EGFR)
• Tarceva	(lung cancer, target: EGFR)
• Strattera	(attention-deficit/hyperactivity disorder, Metabolism: P4502D6)
• 6-MP	(leukemia, Metabolism: TPMT)
• Antivirals	(i.e. resistance based on form of HIV)

- علاوه بر موارد بالا تفاوت‌های ژنتیکی در نحوه بروز بیماری هم موثر است.
- برای مثال در کرونا افرادی است که HLA1 هستند، وخیم شدن وضع‌شان محتمل‌تر هستند.
- ❖ جدول اسلاید 91 نشان می‌دهد که کدام بیومارکرها با توجه به شیوعی که در جمعیت دارد، برای سنجش مناسب‌تر است؟

List of FDA Required or Recommended Biomarker Tests in Drug Labels

Biomarker	Test ¹³	Drug Example	User Prevalence (%) (n=36.1 million)
CYP2C9	Recommended	Warfarin	2.0896
EGFR	Required	Cetuximab	0.0001
G6PD deficiency	Recommended	Dapsone	0.0257
G6PD deficiency	Recommended	Rasburicase	0.0000
HER2/neu overexpression	Required	Trastuzumab	0.0003
TPMT variants	Recommended	Azathioprine	0.1168
TPMT variants	Recommended	Mercaptopurine	0.0541
TPMT variants	Recommended	Thioguanine	0.0012
UGT1A1 variants	Recommended	Irinotecan	0.0002
Urea cycle enzyme deficiency	Recommended	Valproic acid	0.48
Total			2.768

CYP = cytochrome P450; EGFR = human epidermal growth factor receptor; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; HER2/neu = human epidermal growth factor receptor 2; TPMT = thiopurine S-methyltransferase.

:CPIC

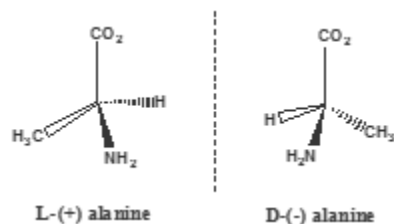
- با نام Clinical pharmacogenetics implementation consortium در واقع یک کنوانسیون است که ایران دو سال است عضو آن شده است.
- در این کنوانسیون مطالعات در سراسر دنیا انجام می شود که در آمریکا و اروپا این قضیه جدی تر است ولی در ایران این فعالیت ها خیلی سخت است.
- اسلاید 95 و 96 که در ادامه آورده شده است، فهرست گایدلاین داروها تا سال ۲۰۱۶ است که البته امروزه به این شکل موجود نیست و هر دارو به صورت جداگانه گایدلاین هایش موجود است. جدول مربوط به سال ۲۰۲۰ در سایت موجود است و در مورد برای دارو ذکر شده که چه مواردی را باید از نظر فارماکوژنتیک بررسی کرد.
- (استاد فرمودند که اطلاع می دهند که آیا از این بخش سوالی مطرح می شود یا خیر؟)

CPIC guideline genes (n=13) and drugs, January 2016	
• <i>TPMT</i> – MP, TG, azathioprine • <i>CYP2D6</i> – Codeine, tramadol, hydrocodone, oxycodone, TCAs, tamoxifen, SSRIs, ondansetron • <i>CYP2C19</i> – TCAs, clopidogrel, voriconazole, SSRIs • <i>VKORC1</i> – warfarin • <i>CYP2C9</i> – Warfarin, phenytoin • <i>HLA-B</i> – Allopurinol, CBZ, abacavir, phenytoin	• <i>CFTR</i> – ivacaftor • <i>DPYD</i> – 5FU, capecitabine, tegafur • <i>G6PD</i> – rasburicase • <i>UGT1A1</i> – atazanavir • <i>SLCO1B1</i> – simvastatin • <i>IFNL3 (IL28B)</i> – interferon • <i>CYP3A5</i> – tacrolimus

<http://www.pharmgkb.org/cpic/pairs>

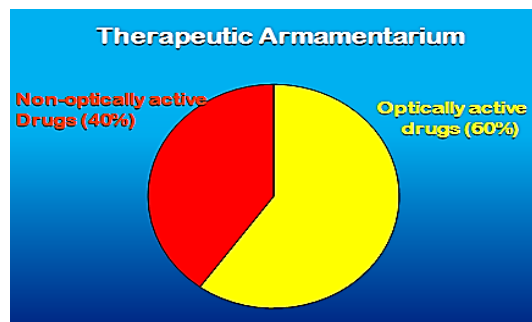
- در اسلایدهای 98 و 99 بررسی ژن های مختلف مطرح است. کاربردهای فارماکوژنتیک در بیماری های مزمن برای تعیین درمان بهتر و دارودرمانی های سمی مثل درمان سرطان بسیار موثر است. در داروهای ضد افسردگی نیز که پاسخ خیلی طولانی تر مشخص می شود نیز کاربرد دارد. (در صورت تمایل می توانید به این اسلایدها مراجعه کنید).

تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۸	جلسه: ۲۷ - استرئوشیمی، PK/PD
مسئول گروه: نیما خاتمی	استاد: صدرای
ویراستار: محمدحسین صلواتیها	نویسندگان: بهراد آفرین، رها سوداگری



کربن کایرال: به اتم کربنی که ۴ گروه مختلف به آن متصل باشد، کربن کایرال می‌گوییم که نامتقارن است، در نتیجه تصویر آینه ای مولکول بر آن منطبق نبوده و نور پلاریزه را می‌چرخاند (انانتیومرها). در تصویر مقابل دو انانتیومر آلانین را مشاهده می‌کنید که تصویر آینه ای آن‌ها منطبق نیست.

در ایزومرهای نوری، ویژگی‌های ماکروشیمیایی و فیزیکی مشابه است. ویژگی میکروشیمیایی و فیزیکی متفاوت است (مانند نشستن دارو بر روی رسپتور و متابولیسم شدن که یک واکنش میکروشیمیایی است). از دیگر نام‌های بکار برده برای ایزومرهای فضایی میتوان به optical isomers، optical antipodes و انانتیومر اشاره کرد.



همانطور که از شکل مشخص است حدود ۶۰ درصد مولکول‌های دارویی بصورت optically active می‌باشند.

اپی مریزاسیون و دیاسترومرها:

در مورد مولکول‌هایی که بیش از یک مرکز کایرال دارند معمولاً از اصطلاح اپی مر استفاده می‌کنیم (مانند تتراسایکلین‌ها). وارونگی در یک مرکز کایرال مولکولی تولید می‌کند که تصویر آینه ای مولکول اولیه نیست و ممکن است ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی متفاوتی داشته باشد. (ویراستار: اپی مرها نوعی دیاسترومر هستند و مولکول‌های چند مرکز کایرال (حداقل دو تا) دارد، در اپیمرها فقط یک مرکز کایرال آرایش فضایی متفاوت دارد).

پیشوندهای مورد استفاده در نامگذاری انانتیومرها:

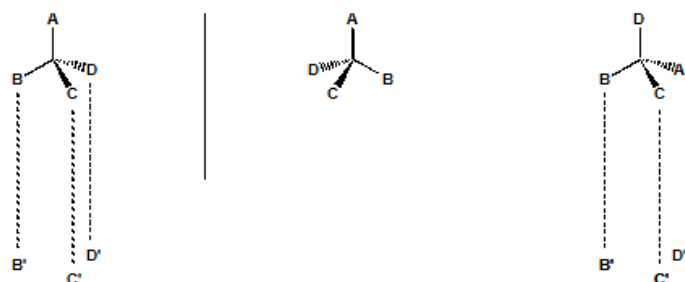
d-/l-: به معنای راستگرد (در جهت عقربه‌های ساعت) و چپ گرد (خلاف جهت عقربه‌های ساعت) - چرخش نوری میتواند بصورت جایگزین با +/- استفاده شود.

D-/L-: به معنای راستگرد و چپ گرد که مربوط به کانفیگورشن کربن کایرال (در گذشته برای نامگذاری آمینواسیدها و کربوهیدرات‌ها مورد استفاده قرار میگرفته است).

R-/S-: راستگرد (rectus) و چپ گرد (sinister)، مربوط به کانفیگورشن کربن کایرال - این فرم نامگذاری مدرن بوده و برای داروها مورد استفاده قرار میگیرند.

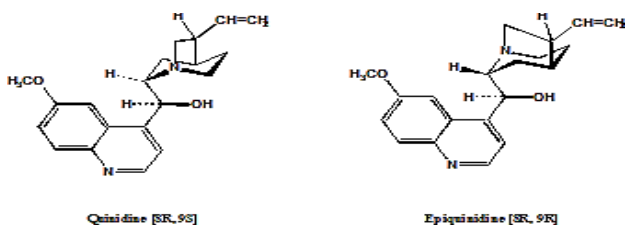
* مثال: **R-(-)** یعنی چرخش نوری چپ گرد است و کانفیگورشن کربن کایرال بطور خالص R است.

فعل و انفعالات انانتیومری با یک ماکرومولکول بیولوژیکی کایرال، طبق مدل Easson- Stedman بیان می‌شود. انانتیومر سمت چپ با ۳ پیوند همزمان، به بخش‌های مکمل خود درگیرنده متصل شده است.

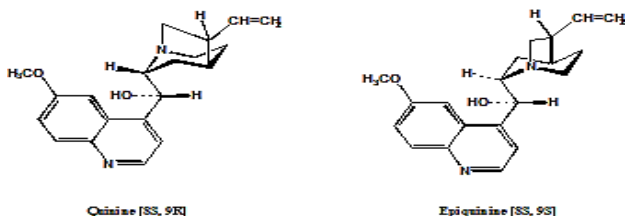


در حالیکه در سمت راست، فقط در دو سایت، برهم کنش می‌کند.

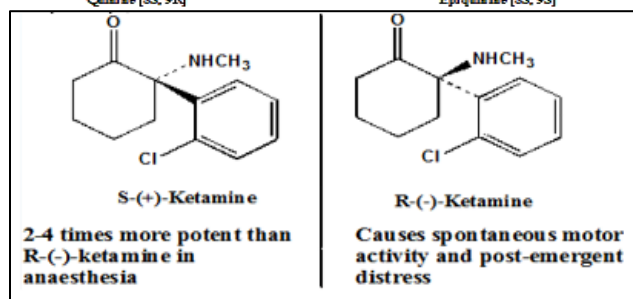
✓ معمولا در داروسازی مخلوط راسمیک دارو ها استفاده می شود مگر در مواردی که یکی از انانتیومر ها اثر بخشی بالاتر قابل توجهی داشته باشد و یا عوارض مهمی با یکی از انانتیومر ها بیشتر رخ دهد.



این مباحث در خصوص ترکیبات گیاهی نیز مطرح است. مانند کینین و کینیدین؛ که فرمول شیمیایی یکسان است ولی میتواند در نوع فعالیت ترکیب موثر باشد.



بررسی مثال های دیگر:



۱. S-کتامین (داروی بیهوشی) ۲ تا ۴ بار Potent تر از R-کتامین است و همچنین R-کتامین عوارض جانبی حرکات خودبه خودی و Post emergency distress دارد.

بررسی نمودار مربوط به انانتیومرهای کتامین:

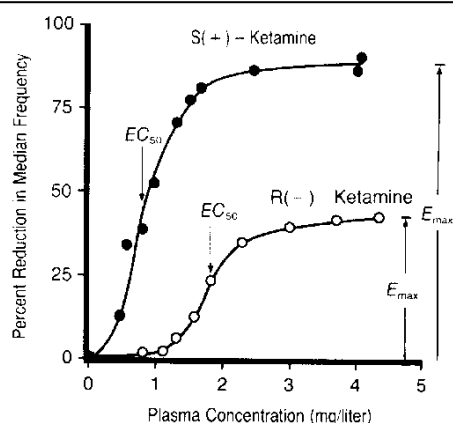
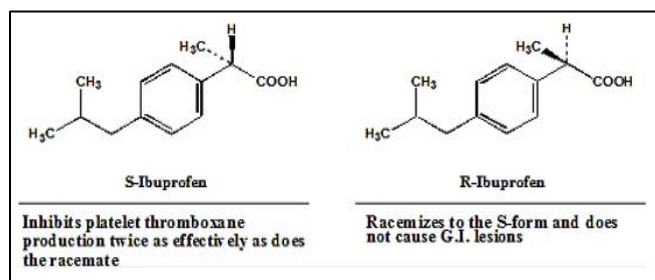
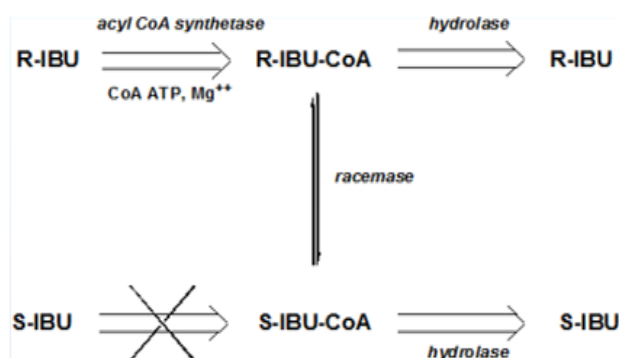


Fig. 20-1. Changes in the electroencephalographic median frequency were followed to quantify the anesthetic effect of R(-) - ketamine and S(+)- ketamine in a subject who received an infusion of these two optical isomers on separate occasions. Shown is the percent reduction in the median frequencies versus plasma concentration. Although characteristic S-shaped, or sigmoidal, curves are seen with both compounds, they differ in both the maximum effect achieved, E_{max} , and the concentration needed to produce 50 percent of E_{max} , the EC_{50} . These relationships may be considered direct ones as no significant time delay was found between response and concentration. (One mg/liter = 4.2 micromolar.) (Redrawn from Schuttler, J., Stoeckel, H., Schweilden, H., and Lauvan, P.M.: Hypnotic drugs. In Quantitation, modeling and control in anaesthesia. Edited by H. Stoeckel. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, pp. 196-210.)

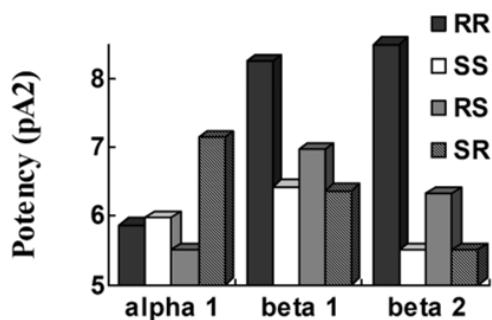
در کاهش median frequency انانتیومتر S-کتامین دارای پوتنسی و efficacy بیشتری می باشد. اگر نمودار عارضه را رسم میکردیم انانتیومر R بیشتر میشد.



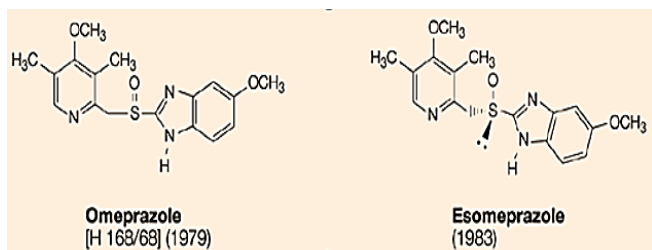
۲. داروی ایبوبروفن دو فرم R و S دارد که فرم R آن، زخم های گوارشی ایجاد نمی کند، در حالی که فرم S زخم های گوارشی ایجاد می کند. در نتیجه در این دارو، فرم های مختلف، PD یا فارماکودینامیک متفاوتی دارند.



نکته: در بدن آنزیمی به نام راسماز (racemase) وجود دارد که بصورت تعادلی و برگشت پذیر، فرم های مختلف R و S مولکول ها را به یکدیگر تبدیل می کند (فرم R را به S، و فرم S را به R تبدیل می کند).



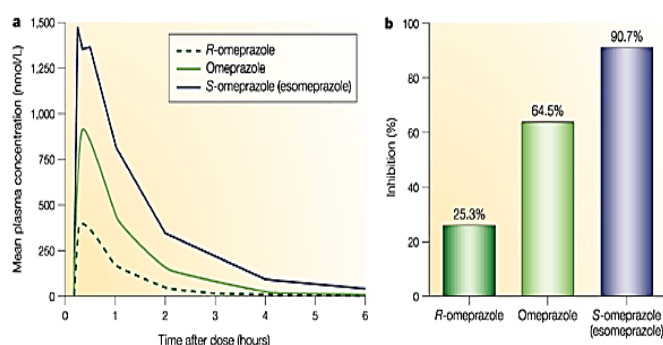
۳. نمودار مقابل نشان دهنده ارتباط میان ساختارهای steric (استروشیمیایی) و فعالیت بیولوژیک داروی لابتالول می باشد و همانطور که مشاهده میکنید با ترکیبی از فرمهای کایرال مختلف این دارو، اثرات آگونیستی mixed روی سابتایپ های مختلف گیرنده آلفا و بتا دیده میشود و درواقع درصد فعالیت بیولوژیک هر فرم بر روی سابتایپ های مختلف متفاوت است



۴. مقایسه امپرازول و اسومپرازول (S-امپرازول) در عملکرد و تغییرات غلظت پلاسمایی

البته نتیجه ی ذکر شده در مورد این دو انانتیومر صددرصدی نیست. در ادامه توضیح این مطلب آورده شده (ترجمه اسلاید):

esomeprazole درواقع انانتیومر S امپرازول است. این دو دارو بازدارنده های پمپ پروتون بوده و هر دو پرودراگ هستند و باید به فرم فعال تبدیل شوند. هر دو انانتیومر امپرازول توانا بوده و از نظر پوتنسی مشابه میباشند، با این حال، متابولیسم آنها متفاوت است. (R) امپرازول برخلاف esomeprazole عمدتاً توسط آنزیم پلی مورفیک CYP2C19 متابولیزه می شود. در مواجهه سیستمیک با (R) امپرازول، بیمارانی که متابولیسم ضعیف دارند، اختلاف ۷.۵ برابر در میزان فرم فعال دارو در مقایسه با افراد



extensive metaboliser دارند (غلظت بالاتری ایجاد می کنند). با (S) امپرازول این اختلاف به حدود سه برابر کاهش می یابد. بنابراین ادعا شد که استفاده esomeprazole، باعث کاهش تاثیر تنوع بین فردی در اثربخشی میگردد. با این حال، داده های کمی برای حمایت از این مزیت نظری وجود دارد. همچنین تفاوت های نژادی هم حائز اهمیت خواهد بود. به طور مثال فقط ۳٪ از جمعیت قفقاز متابولیسم ضعیفی دارند و خیلی بین امپرازول و اُزومپرازول تفاوت نیست. ممکن است در جمعیت آسیا که احتمال متابولیسم ضعیف حدود ۲۰٪ است، استفاده از انانتیومر خاص بر دیگری ارجحیت داشته باشد. منطق و ایده تغییر کایرال به esomeprazole ممکن است بر اساس تفاوت های قومی در متابولیسم باشد.

این مقاله سفارش کمپانی می باشد. شرکت های بزرگ دارویی هنگام تولید دارو مطالعات خود را هم بر روی مخلوط راسمیک و هم روی انانتیومرهای R و S صورت جدا انجام می دهند تا ببینند آیا انانتیومرها باهم تفاوتی از لحاظ پوتنسی و عوارض دارند یا خیر و اگر تفاوت دارند برای کدام انانتیومر کمتر و بیشتر است. معمولاً مخلوط راسمیک را عرضه می کنند و پس از اتمام دوره پتنت، انانتیومر خاص که بهتر است را عرضه می کنند تا دوباره بازار را برای خود نگه دارند. معمولاً دلیل اینکه خالص سازی و سنجش یک انانتیومر خاص دشوار است قیمت آن نیز خیلی بیشتر است.

۵. فعالیت مهار انتخابی reuptake سروتونین توسط سیتالوپرام و متابولیت های فعال آن، عمدتاً به انانتیومر S مربوط میشود. این انانتیومر و متابولیت های آن کمی سریعتر از بدن، نسبت به انانتیومر R و متابولیت های آن، خارج می شوند. در صورت overdose با دارو، نگرانی در مورد احتمال مرگ ناگهانی وجود دارد که احتمالاً مربوط به طولانی شدن QT به دلیل متابولیت ثانویه تشکیل شده از R-سیتالوپرام است. S-سیتالوپرام (اسکیتالوپرام) در حقیقت با هدف ایجاد آسیب کمتر (better harm:benefit ratio) نسبت به R-سیتالوپرام ایجاد شد. با این وجود، این مزیت بالینی بالقوه باید بیشتر بررسی و از نظر بالینی اثبات شود.

<u>Compound</u>	<u>Relative Activity</u>	<u>Biological Response</u>
terbutaline	- > + (3000:1)	trachea relaxation
propranolol	S > R (100:1)	block tachycardia
pindolol	- > + (200:1)	inhibit tachycardia
methadone	- > + (3:1)	respiratory depression
ketamine	S > R (4:1)	anesthesia
tocainide	R > S (3:1)	antiarrhythmic
flecainide	+ = -	antiarrhythmic
propafenone	+ = -	antiarrhythmic
disopyramide	S > R	antiarrhythmic
disopyramide	S > R	anticholinergic
warfarin	S > R (8:1)	anticoagulant
verapamil	- > + (5-18:1)	block AV conduction

در این جدول با مثال زدن تعدادی دارو و پاسخ بیولوژیکی ناشی از تداخل گیرنده با دارو ، میزان فعالیت فرم R و S نسبت به یکدیگر مقایسه شده (تاثیر فرم های انانتیومری در فارماکودینامیک دارو). مثلاً در تربوتالین انانتیومرهای - و + دارای ۳۰۰۰ برابر اختلاف در ریلکسیشن trachea هستند (ممکن است در یک عملکرد دیگر این نسبت متفاوت باشد).

۴ نوع انانتیومر داریم:

۱. انانتیومرهایی که Efficacy و Toxicity یکسانی دارند.

۲. انانتیومرهایی که Efficacy و toxicity شان در یک جهت بوده ولی مقدار آنها متفاوت است.

۳. انانتیومرهایی که یکی از آنها اثرات فارماکولوژیک دارد ولی دیگری غیر فعال است.

۴. انانتیومرهایی که اثرات دارویی دارند ولی مقدار و کیفیت اثر درمانی و سمی آنها با یکدیگر متفاوت است، مانند R, S ketamine

مثال های بیشتر در ارتباط با تاثیر فرم S و R داروها در اثر بیولوژیکی (فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک) دارو:

- فراهمی زیستی (R) verapamil بیش از دو برابر (S) verapamil ، به دلیل متابولیسم کبدی کاهش یافته در عبور اول ، میباشد.
- حجم توزیع متادون (R) به دلیل اتصال کمتر به پروتئین های پلاسما و افزایش اتصال بافت ، دو برابر متادون (S) است.
- کلیرانس فلوکستین (R) حدود چهار برابر بیشتر از فلوکستین (S) است که علت آن بیشتر بودن rate متابولیسم آنزیمی میباشد.
- کلیرانس کلیوی pindolol - (R) به دلیل کمتر بودن ترشح توبولار این فرم در کلیه ، ۲۵٪ کمتر از pindolol - (S) است.

Switch کردن فرم کایرال (استفاده از یک فرم انانتیومر خاص) چندین مزیت سلامتی دارد. آنها عبارتند از:

- Safety margin بهبود یافته (شاخص درمانی) از طریق افزایش selectivity و پتنسی اتصال به گیرنده و کاهش عوارض جانبی
- طولانی تر یا کوتاهتر بودن اثر بدلیل ملاحظات فارماکوکینتیک (بعنوان مثال نیمه عمر) و در نتیجه یک dosing frequency مناسب تر
- تنوع بین فردی در پاسخ به دلیل متابولیسم پلی مورفیک کاهش می یابد
- کاهش پتانسیل و احتمال بروز تداخلات دارویی - دارویی

پس بطور کلی استفاده از مخلوط راسمیک کفایت میکند مگر آنکه بخواهیم اثر درمانی و therapeutic index یک دارو را بهبود بخشیده و یا عوارض را کاهش دهیم آن هم در مواردی که یکی از انانتیومرها به میزان قابل توجهی با دیگری تفاوت داشته باشد.

Stereoselectivity (اختصاصی بودن یک انانتیومر یا دیاسترومر) در فرایندهای فارماکوکینتیک:

۱. جذب (absorption): در ارتباط با متوترکسات ، تاثیر فرمهای انانتیومری ، بخوبی خود را نشان میدهد. جذب فرم L ، ۴۰ برابر فرم D می باشد.

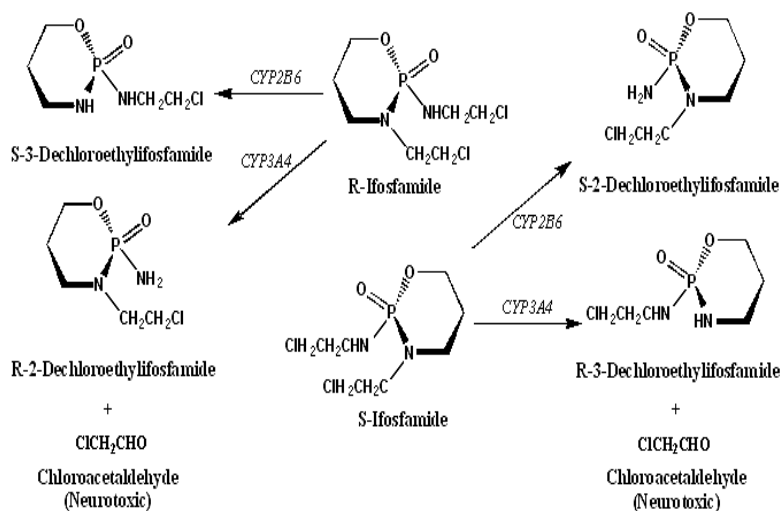
۲. توزیع (distribution): در فرایند توزیع ، این مسئله اهمیت چندانی نداشته و ratio ها کمتر از ۲ میباشد (این مقادیر در دینامیک خیلی زیاد بودند)

<u>Drug</u>	<u>Free Fraction</u>		<u>Ratio (+/-)</u>
	+	-	
disopyramide	0.27	0.39	0.7
ibuprofen	0.006	0.0039	1.5
mexilitine	0.283	0.198	1.4
methadone	0.092	0.124	0.7
propoxyphene	0.018	0.018	1.0
propranolol	0.203	0.176	1.2
tocainide	0.17	0.14	1.2
verapamil	0.064	0.11	0.6
warfarin	0.012	0.009	1.3

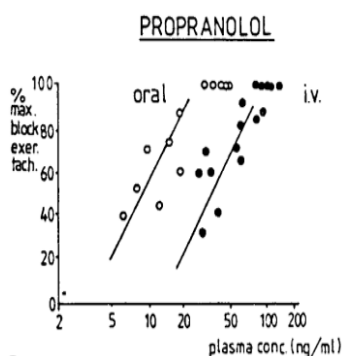
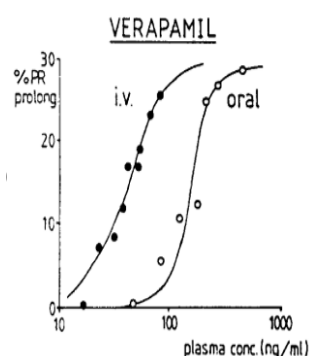
Drug	Clearance	Form	(+)	(-)	Ratio
disopyramide	$CL_{D,iv}$	isomer	0.23	0.18	1.28
propranolol	CL_{iv}	racemate	1.21	1.03	1.17
	$CL_{u,iv}$	racemate	~6.0	~5.9	1.02
	CL_o	racemate	2.78	1.96	1.42
	$CL_{u,o}$	racemate	13.7	11.1	1.23
verapamil	CL_{iv}	isomer	0.80	1.40	1.75
	$CL_{u,iv}$	isomer	5.96	5.85	1.02
	CL_o	racemate	1.72	7.46	4.33
warfarin	CL_o	racemate	0.234	0.333	1.42
	$CL_{u,o}$	racemate	~21.9	~37.0	1.69

۳. متابولیسم (metabolism): در متابولیسم و کلیرانس نیز، مشابه توزیع،

تاثیر فرم های انانتیومری چندان زیاد نیست.



✓ گاهی ایزوفرم های سیتوکرومی عملکرد متفاوتی بر روی انانتیومرهای مختلف دارند. همانطور که در شکل مشاهده میکنید، دو انانتیومر دکلو اتیل فسفوماید، از دو مسیر متفاوت، به متابولیت های متفاوتی میرسند اما در هر دو مسیر byproduct نورو توکسیک ایجاد میشود (chloroacetaldehyde)



۴. اثر روش تجویز: تفاوت فرم تجویز (خوراکی و تزریقی IV) در efficacy

و رسیدن به غلظت ثابت درمانی در خون در خصوص دو داروی زیر میتواند به تاثیر Stereoselectivity در first-pass metabolism مربوط باشد.

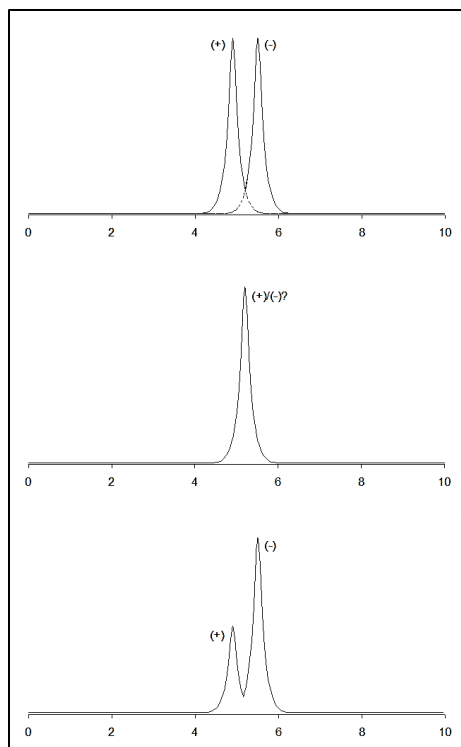
۵. Excretion (حذف): در این مرحله نیز همطور که اشاره شد، ایزومری در renal clearance چندان اثر ندارد و ratio ها غالباً زیر ۲

می باشد.

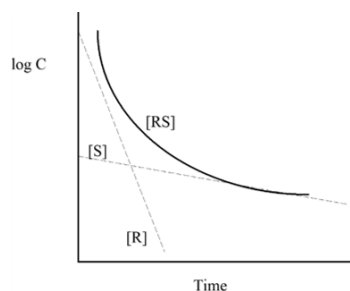
Drug	Clearance	Form	(+)	(-)	Ratio
chloroquine	$CL_{R,u}$	racemate	824	519	1.6
Disopyramide	$CL_{R,u}$	isomer	338	182	1.8
mexilitine	CL_R	racemate	0.5	0.5	1.0
pindolol	$CL_{R,u}$	racemate	453	534	1.2
terbutaline	CL_R	isomer	2.7	1.5	1.8
tocainide	CL_R	isomer	55	55	1.0

تأثیر Stereoselectivity در برآورد پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی هنگام استفاده از روش های تجزیه و تحلیل غیراختصاصی:

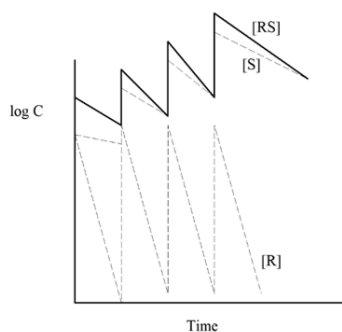
مشکل اصلی Stereoselectivity دشوار بودن آنالیز آن میباشد و این کار را با روشهای غیراختصاصی نمی توان انجام داد و باید ستون و یا فاز متحرک کروماتوگرافی اختصاصی شده باشد. درواقع باید نتیجه شبیه نمودار بالا باشد ولی بعضی اوقات دوتا پیک نمودار روی هم می افتند (وسطی) و یا غلظت و سطح پیک درست نباشد (نمودار پایین). حتی در LC-mass نیز ممکن است به خوبی قادر به جداسازی انانتیومرها از یکدیگر نباشیم، چراکه از نظر خیلی از خواص مانند وزن مولکولی، به یکدیگر شبیه میباشند. بطورکلی setup کردن یک آنالیز برای جداسازی آنها کار راحتی نمیشد.



به دو شکل زیر توجه کنید :



نمودار غلظت - زمان برای دارویی در پلاسما که حالت Stereoselective از خود نشان می دهد. ایزومرهای S و R، به تنهایی هرکدام یک کاهش monoexponential را نشان می دهند. با این حال، با استفاده از یک روش non-stereospecific موجب ظهور و ایجاد یک حالت biexponential میشود.



نمودار غلظت-زمان برای همان داروی hypothetical در پلاسما اما درطول multiple dosing. توجه داشته باشید که دارو به شکل فزاینده ای از فرم S غنی می شود. بدیهی است که این امر بسته به زمان بررسی، منجر به بروز تغییر و variability زیادی در رابطه غلظت-اثر خواهد شد. با وجود آنکه R و S روند های نزولی متفاوتی را در پیش گرفته اند، ما برآیند آنها [RS] را درنظر میگیریم. مثلا در فرم multiple dose فرم S کندتر و فرم R سریعتر حذف میشود اما با این حال برآیند را درنظر میگیریم.

جمع بندی: در این بحث به اهمیت بررسی تفاوت های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک فرمهای انانتیومری در بحث دارو درمانی و صنعت پرداختیم و مشاهده شد که اثر تفاوت های استروئیمایی در بحث دینامیک بیشتر از کینتیک حائز اهمیت است.

- دلیل مطالعه PK/PD:

What is Pharmacology ?

The study of how drugs effect biological systems

Pharmacokinetics

What the body does to drug

Pharmacodynamics

What the drug does to body

Pharmacology

Pharmacotherapeutics

The study of the use of drugs

Pharmacocognosy

Identifying crude materials as drugs

Toxicology

• بررسی Pharmacological response time course

• بررسی موارد مهم مانند تفرانس، حساسیت ها، تاخیرات بواسطه مکانیسم دارو

• بررسی تغییرات بین فردی در پاسخ

• مشخص کردن Bio-marker ها و End-point های خاص

• شبیه سازی و استفاده از این روش برای تنظیم دوز و رژیم دارویی

• در گروه های جمعیتی مختلف clinical efficacy و safety results

- ساخت پلی بین نتایج بالینی کودکان و بزرگسالان

تعریفی از فارماکودینامیک: بررسی رفتار دارو با بدن شامل بررسی ریسپتورها، efficacy دارو (ED₅₀ و LD₅₀)، response های دارو، toxicity و عوارض جانبی.

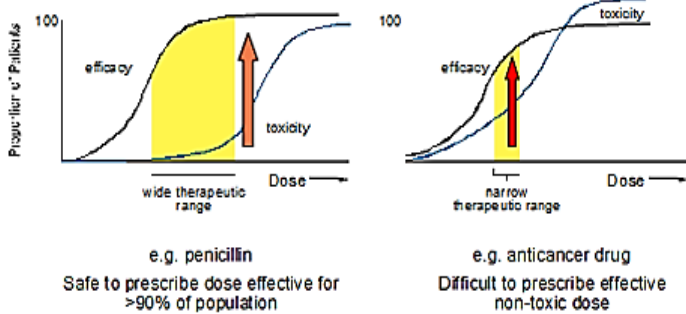
دسته بندی دارو ها بر اساس:

✓ Main effect، مانند داروهای آنالژژیک

✓ استفاده درمانی، مانند دارو های ضد افسردگی

✓ مکانیسم عمل، مانند آگونیست های سروتونینی

Some drugs have such a wide therapeutic range that individualizing the dose is not important



میان اثر و دوز داروها، نمودار S- shape ای مانند نمودار زیر برقرار است. میان efficacy و toxicity دارو های Safe (مانند آنتی بیوتیک ها و دارو های ضد درد)، رنج درمانی وسیع و wide وجود دارد (wide TI یا پنجره درمانی وسیع). در این حالت امکان پیش بینی دوز موثر برای ۹۰ درصد افراد جمعیت وجود دارد. مثال این موضوع را در مبحث فارماکوکینتیک بررسی کردیم. در حالی که در دارو های سمی، مانند دارو های ضد سرطان، رنج درمانی narrow و کوچک است (narrow TI یا پنجره درمانی پایین). در این حالت امکان پیش بینی دوز موثر و غیر سمی دشوار است.

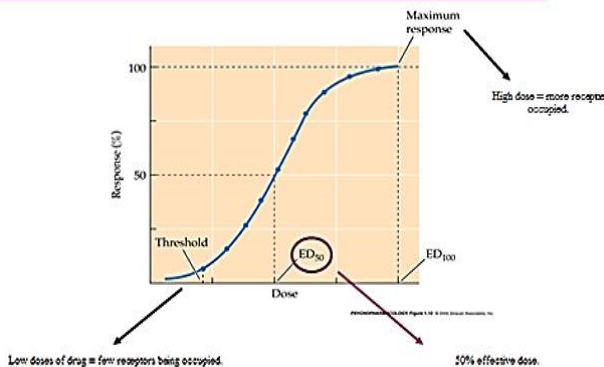
مروری بر تعاریف ED₅₀ و LD₅₀:

ED₅₀: دوزی از دارو که در ۵۰ درصد افراد، پاسخ موثری ایجاد کرده است.

LD₅₀: دوزی از دارو که در ۵۰ درصد افراد، کشنده بوده است.

• Dose-response curve:

⊗ Use to evaluate receptor activity: Describes the amount of response for a given drug dose



برای دارویی با عوارض جانبی، فاکتور دیگری به نام TD₅₀ (toxic) نیز وجود دارد. یعنی دوزی از دارو که در ۵۰ درصد افراد سمی است. به فاصله میان ED₅₀ و TD₅₀، Safety margin یا TI میگویند.

در نمودار Dose-response، تا یک نقطه به نام Threshold، هیچ پاسخ دارویی نداریم و از آن به بعد (در محدوده ۸۰-۲۰ درصد اثر ماکزیمم) پاسخ خطی داریم. در نهایت به Maximum response ای میرسیم که از آن به بعد، با افزایش دوز، تغییری در پاسخ مشاهده نمیکنیم.

جایی در وسط نمودار، نموداری شبیه رابطه میکائیلیس - منتن وجود دارد. (به جای Km این جا دوز داریم).

داروهای آنالوگ (مانند مورفین، هیدرومورفین و کدئین) با دوز های متفاوت، در منحنی Dose-response خود به ED (effective dose) ۱۰۰ درصد و یکسان می‌رسند.

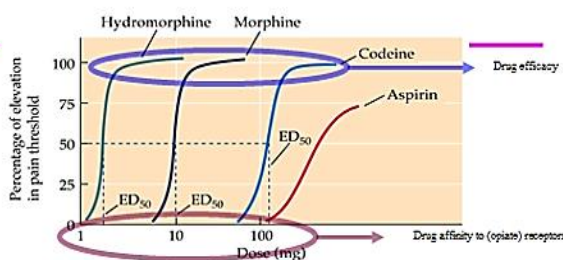
نکات زیر نمودار:

✓ با افزایش غلظت، میزان بی دردی ایجاد شده نیز بیشتر می شود.

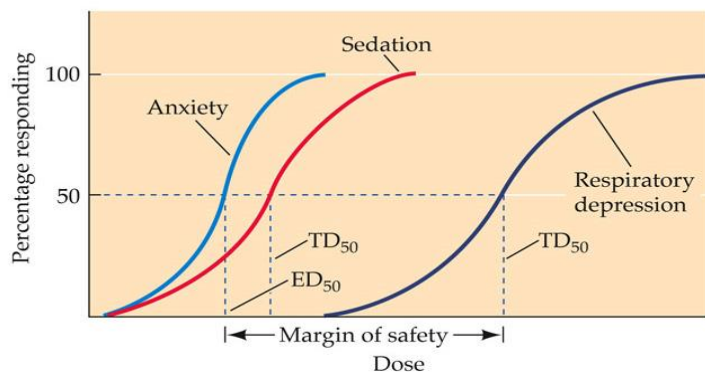
✓ میزان مطلق داروی لازم برای تولید اثر = potency دارو

✓ شکل منحنی ها بیانگر مکانیسم اثر یکسان این ۳ داروست.

• Dose-response curve:



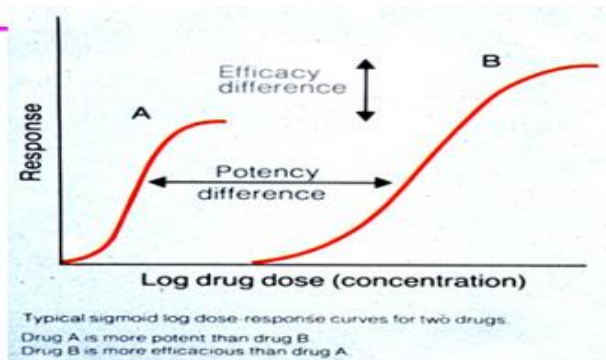
- ⊗ Increasing concentration produces greater analgesia.
- ⊗ Absolute amount of drug necessary to produce effect = drug potency (ED₅₀)
- ⊗ Shape of curves indicates they work through same mechanism
- ⊗ Aspirin = different mechanism (shape of curve is different)



✓ مکانیسم اثر آسپیرین با سایر دارو ها متفاوت است، در نتیجه شکل منحنی رسم شده نیز متفاوت است.

- نکته: این Dose-Response ها را می توان برای هر عملکردی از دارو بطور جدا رسم کرد که ED50 متفاوت دارند.

Difference between potency and efficacy



➤ Potency و Efficacy

در شکل زیر نمودار عادی سیگموئیدی را برای دو داروی A و B مشاهده می کنید.

✓ داروی A Potent تر است .

✓ کارایی و Efficacy داروی B بیشتر است .

دریافت دوز مناسبی از دارو و بررسی این فاکتورها در هر بیمار مهم است:

* احتمال پاسخ و/یا عوارض جانبی مرتبط با دوز دارو

* تیتراسیون دوز دارو برای response همیشه رویکرد بهینه نیست. زیرا:

* پاسخ یا عوارض جانبی آن را تأخیر می اندازد یا نظارت بر آن بسیار دشوار است.

* برخی عوارض جانبی دارو بسیار جدی تر از آن است که برای انجام این کار ریسک کنیم.

* برخی بیماریها بسیار جدی تر از آن هستند که ریسک کنیم و در یک بازه زمانی (قبل تکمیل تیتراسیون) دوز را زیر سطح تراپیوتیک نگه داریم.

➤ مدلینگ پاسخ های مستقیم (modeling direct responses):

* توجه: توضیحات مربوط به مدل ها در این قسمت نوشته شده و تصویر اسلایدها در جلوی هر کدام قابل مشاهده است. با این حال پیشنهاد میشود به خود اسلایدها مراجعه کنید.

11.2.3.1. Linear Model

The linear pharmacodynamic model is useful when the efficacy of a drug is proportional to its concentrations at the effect site. The linear model can be derived from the E_{max} model, when its concentrations at the effect site is significantly lower than EC_{50} (see the E_{max} model).

$$(11.1) \quad E = S \cdot C_e + E_0$$

C_e is the drug concentration at the effect site, E is the intensity of the effect, E_0 is the baseline effect in the absence of the drug, and S is the slope.

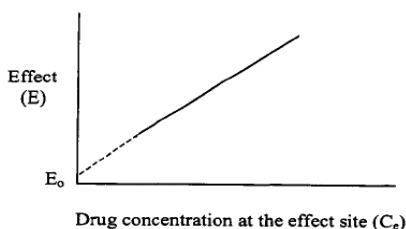


Figure 11.2. Linear model.

مدل خطی (Linear): برای داروهای محدودی برقرار

است. فارماکودینامیک خطی، زمانی مفید است که اثر

بخشی دارو متناسب با غلظتش در محل اثر باشد. مدل

خطی فارماکودینامیکی، در مواقعی که غلظت دارو در

مکان اثر، به میزان قابل توجهی کمتر از EC_{50} است،

قابل استفاده است.

$$E = S \cdot C_e + E_0$$

11.2.3.2. Log-Linear Model

The log-linear model is based on the empirical observation that a plot of effect vs. log concentration of many drugs exhibits a linear approximation between 20 and 80% of the maximum effect. Like the linear model, the concentration-effect relationship within this range can be analyzed using linear regression:

$$(11.2) \quad E = S \cdot \log C_e + I$$

S is the slope and I is an empirical constant with no physiological meaning.

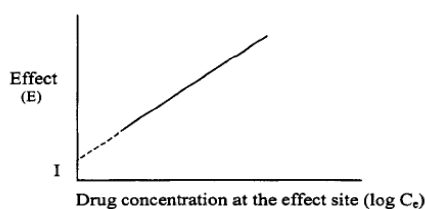


Figure 11.3. Log-linear model.

$$E = S \cdot \log C_e + I$$

مدل **log-linear** : نمودار اثربخشی در مقابل زمان برای بسیاری از دارو ها در محدوده ی ۲۰ تا ۸۰ درصد اثر ماکزیمم (E_{max}) در مقیاس لگاریتمی، به صورت خطی است.

11.2.3.3. E_{max} Model

The E_{max} model can describe the concentration-effect curve over the full range from the baseline effect to the maximum effect of a drug. Accurate measurement of both E_{max} and EC_{50} are critical in the E_{max} model. In fact, only a few drugs have been shown to have this relationship *in vivo* mainly owing to the difficulties involved in conducting studies over a wide range of concentrations, especially at high concentrations because of the concomitant potential toxicity:

$$(11.3) \quad E = \frac{E_{max} \cdot C_e}{EC_{50} + C_e} (+ E_0)$$

where E_{max} the maximum effect, EC_{50} is the drug concentration that produces 50% of the maximum effect, and E_0 is the baseline effect in the absence of any drug.

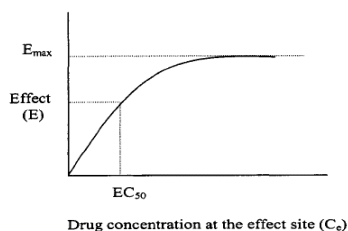


Figure 11.4. E_{max} model.

مدل E_{max} ، منحنی غلظت - اثر را در طیف وسیعی از baseline effect تا Maximum effect یک دارو توصیف می کند. اندازه گیری هر دو پارامتر E_{max} و EC_{50} ، در این مدل مهم است. این رابطه تنها برای چند دارو در بدن وجود دارد که علت آن مشکلات انجام مطالعات در طیف وسیعی از غلظت ها، به ویژه در غلظت های بالاست.

مدل **Inhibitory E_{max}** : از همان معادلات قبلی می توان برای تنظیم اثر باز دارندگی دارو ها استفاده کرد. معمولا در آنتی بیوتیک ها مطرح است.

$$E = E_0 - \frac{I_{max} \cdot C_e}{IC_{50} + C_e}$$

11.2.3.4. Sigmoid E_{max} Model

The sigmoid E_{max} model can be used when the concentration-effect curve exhibits more an S-shape pattern than a simple hyperbola (the E_{max} model), and is steeper or shallower than predicted by the E_{max} model. The sigmoid function originally proposed by Hill (1910) is often called the Hill equation:

$$(11.4) \quad E = \frac{E_{max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} (+ E_0)$$

where n is the Hill coefficient that affects the slope of the curve: at $n > 1$ the curve becomes sigmoid with a steeper slope than the E_{max} model at concentrations around EC_{50} ; at $n = 1$: the curve is identical to the usual hyperbola of the E_{max} model; and at $n < 1$ the curve is steeper at low concentrations, but shallower at high concentrations than the E_{max} model.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} (+ E_0)$$

مدل **sigmoid E_{max}** : در مواردی که نمودار غلظت زمان از نمودار مربوط به مدل E_{max} انحراف داشته باشد و بیشتر حالت S شکل داشته باشد، از معادلات این مدل استفاده می شود. به این معادلات، معادلات Hill گفته می شود.

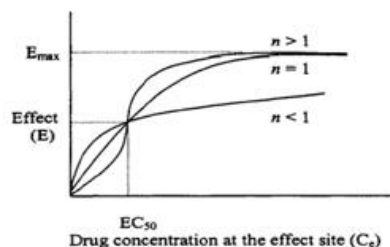


Figure 11.5. Sigmoid E_{max} model.

$n = 1$ ← معادله معمولی. به طور عمده می توان گفت: داروها به نحوی طراحی میشوند که اثری در محدوده رنج ۲۰ تا ۸۰ درصد ایجاد کنند و خطی باشند.

$n > 1$ ← در داروهایی که با یک تغییر غلظت جزئی، از حداقل اثر (۱۰ تا ۲۰ درصد)، با شیب تندی به E_{max} نزدیک می شویم، وجود دارد. مانند داروهایی که تنظیم دوز خاص و TI پایینی دارند. منحنی در غلظت های اطراف EC_{50} سیگموئیدی می شود.

$n < 1$ ← اثر بسیار بطئی بوده و گاهی به E_{max} نمی رسد و با افزایش دوز، مقدار کمی اثر زیاد می شود.

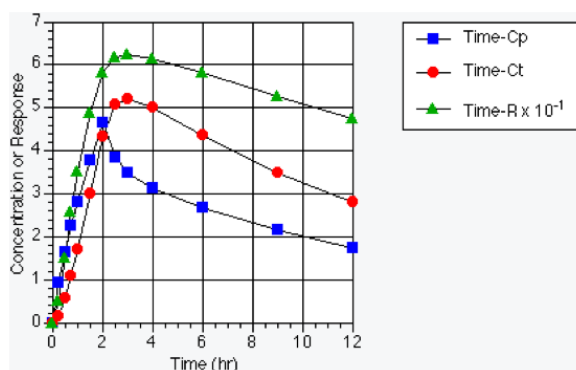
Linear version of the Hill equation

$$\log \left[\frac{\text{Response}}{E_{max} - \text{Response}} \right] = \gamma \cdot \log C_R - \log C_{R,50\%}^{\gamma}$$

- از روی دو معادله ی پاسخ-غلظت و غلظت-زمان به معادله ی پاسخ-زمان میرسیم:

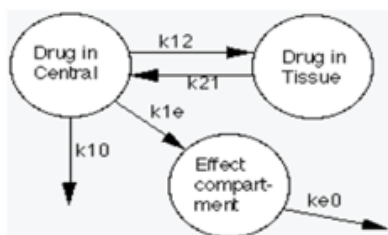
$$\text{Response} = S \cdot \log(C_R) + A$$

$$\log(C_p) = \log(C_p^0) - \frac{kel \cdot t}{2.303}$$



$$\text{Response} = S \cdot \log(C_p^0) - S \cdot \frac{kel \cdot t}{2.303} + A$$

Pharmacokinetic Model with Effect Compartment



گاهی نیز برای برخی دارو ها، مانند Anti-diabetics و Anti-coagulant به مشکلاتی بر می خوریم و به مدل های اختصاصی تری نیاز است. و بحث Indirect reversible response مطرح است. گاهی نیز irreversible response وجود دارد مانند دارو های ضد سرطان ، آسپیرین و آنتی بیوتیک ها.

Table 11.1. A Summary of Various Pharmacodynamic Models

Model	E	Characteristics
Linear	$S \cdot C_e + E_0$	Predicts the baseline effect when the concentration is zero Unable to define the maximum effect at high concentrations Error-prone at high or low drug concentrations
Log-linear	$S \cdot \log C_e + I$	Suitable for predicting drug effects over 20–80% of the maximum effect Unable to define the baseline and the maximum effects
E_{max}	$\frac{E_{max} \cdot C_e}{EC_{50} + C_e} + E_0$	Able to describe the pharmacodynamic relationship over a wide range of drug concentrations Predicts the baseline and the maximum effects
Sigmoid E_{max}	$\frac{E_{max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} + E_0$	Able to describe an S-shape pattern of effect curve by adjusting n values Predicts the baseline and the maximum effects

به طور معمول در کار های ساده ، از معادله $\log$ - linear (معادله دومی) استفاده می شود . حالت های دیگری نیز در مدلینگ های اختصاصی فارماکودینامیکی مطرح است. گاهی سینرژی و آنتاگونیست فارماکولوژیک داریم .بنابراین می توان جدا جدا و در اثر های یکسان ، معادلات را نوشت . در سینرژی اثرات باهم جمع و در آنتاگونیست از هم کم می شوند .

DUAL AGONISTIC RECEPTORS (cascade shape concentration-effect curve, Fig. 11.7A):

$$(11.6) \quad E = \underbrace{\frac{E_{\max,1} \cdot C_e^n}{EC_{50,1}^n + C_e^n}}_{E_1} + \underbrace{\frac{E_{\max,2} \cdot C_e^m}{EC_{50,2}^m + C_e^m}}_{E_2}$$

BIPHASIC RECEPTORS (agonist-antagonist, U- or bell-shape concentration-effect curve, Fig. 11.7B):

$$(11.7) \quad E = \underbrace{\frac{E_{\max,1} \cdot C_e^n}{EC_{50,1}^n + C_e^n}}_{E_1} - \underbrace{\frac{E_{\max,2} \cdot C_e^m}{EC_{50,2}^m + C_e^m}}_{E_2}$$

where $E_{\max,1}$ and $E_{\max,2}$ are, respectively, the maximum effect for each of two different receptors, $EC_{50,1}$ and $EC_{50,2}$ are the drug concentrations that produce 50% of $E_{\max,1}$ or $E_{\max,2}$, and n and m are the Hill coefficients.

نمودار سمت چپ سینرژی و نمودار سمت راست آنتاگونیست است.

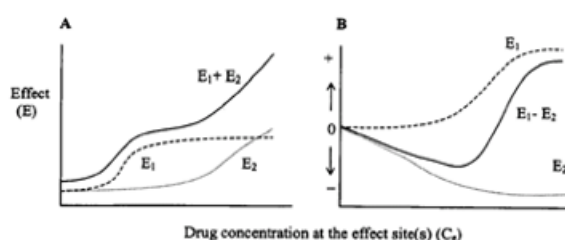


Figure 11.7. Drug concentration at the effect site(s) vs. effect for dual agonistic receptors (A) and agonistic-antagonistic receptors (B).

- انتخاب مدل فارماکودینامیکی خاص باید براساس موارد زیر باشد:

- ✓ بدست آوردن پارامترهای خاص E_0 ، $E_{\max}$ و EC_{50}
- ✓ بررسی توانایی های مدل و در دسترس بودن داده های مناسب

- چگونه بهترین مدل را انتخاب کنیم ؟

معمولا هنگامی که خط Regression را رسم می کنیم، R^2 یکی از ملاک هایمان است. و Confidence interval می گیریم یا از برخی شاخص ها مانند (AIC) Akaike's information criteria استفاده می کنیم. هر چه AIC کوچک تر باشد، fitness و سازگاری مدل انتخاب شده بهتر است.

- سختی ها و مشکلات Pharmacodynamics modeling:

- ✓ گاهی میان غلظت پلاسمایی و غلظت در محل اثر، ارتباط لازم برقرار نیست.
- ✓ گاهی تعیین اثر تکرار پذیر و قابل اعتماد فارماکولوژیک کار راحتی نیست.
- ✓ گاهی اثر مستقیم نیست و indirect effect داریم.
- ✓ گاهی یک دارو در غلظت های پایین اثر آگونیستی دارد و در غلظت های بالا آنتاگونیست می شود.
- ✓ گاهی چندین رسپتور و بافت هدف مطرح است.
- ✓ گاهی مواد آگونیست و یا آنتاگونیست endogenous با غلظت های متفاوت داریم.
- ✓ گاهی داروها به متابولیت های فعال خود تبدیل میشوند و سنجش متابولیت از داروی اصلی دشوار است و معمولا با هم سنجیده میشوند.
- ✓ Tolerance & down regulation / Sensitization & up regulation: گاهی پس از تجویز طولانی مدت یک سری از داروها، دانسیته و تعداد رسپتورها کم شده و تاکی فیلاکسی رخ می دهد (نسبت به دارو tolerance ایجاد می شود). ممکن است در حین درمان و یا پس از قطع درمان، دانسیته و تعداد رسپتور ها افزایش یابد. در اینصورت هنگام برقراری ارتباط میان اثر و غلظت در طی درمان، به مشکلاتی بر میخوریم.

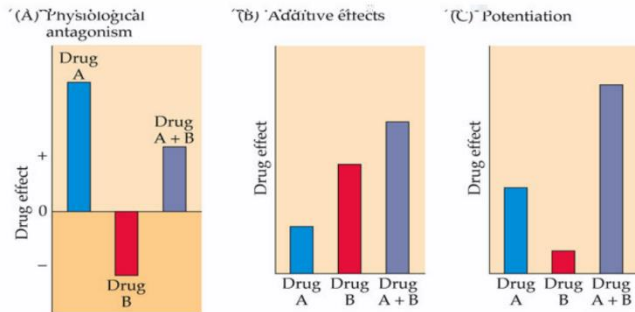
✓ Biofeedback نیز ماجرای دیگری است که می تواند در سیستم های فیزیولوژیک مشکل زا باشد. تجویز یک دارو می تواند بر غلظت آگونیست های endogenous که بر روی همان گیرنده تاثیر گذارند، موثر باشد.

■ Drug interactions...

✓ شرایط بیماری: بیماری ها علاوه بر تغییر فارماکوکینتیک (حجم توزیع و متابولیسم)، فارماکودینامیک را نیز تغییر می دهند. تغییرات فارماکودینامیکی می تواند در اثر عوامل محیطی و یا ژنتیکی دستخوش تغییرات بین فردی و درون فردی شوند.

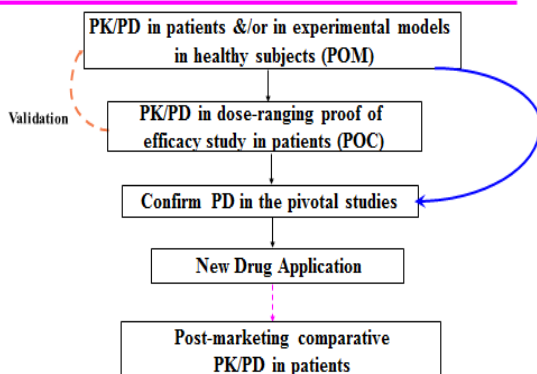
✓ استروایزومریسم نیز بر روی PD تاثیر گذار است.

✓ تداخلات دارویی در صورت تجویز همزمان دارو ها و یا غذا-دارو PD modeling را پیچیده تر می کند .



New Paradigm in Drug Development

تأثيراتی که انجام مطالعات PD (فارماکودینامیک) مناسب، بر روی Marketing دارو ها دارد: یکی از آنها کاهش هزینه های Post marketing است.



• مثال:

نمودار مورفین (μ آگونیست)، در برابر نالوکسان (آنتاگونیست رقابتی گیرنده μ):

✓ نمودار بالا: آنتاگونیسم رقابتی رسپتور K (کاپا)، قبل از درمان با نالوکسان / منحنی dose – response اثرات مورفین، به سمت راست تغییر جهت می دهد. با افزودن نالوکسان، از قدرت مورفین کاسته می شود.

✓ نمودار پایین: آنتاگونیسم غیررقابتی K (کاپا)، اثرات آگونیست را از طرق مختلفی به جز رقابت بر سر رسپتورها میکاهد.

➤ Tolerance

۱. در صورت قطع مصرف دارو برگشت پذیر است .

۲. وابسته به دوز و دفعات مصرف دارو و محیط مصرف داروست. ممکن است به سرعت یا پس از مصرف طولانی و استفاده مزمن رخ دهد.

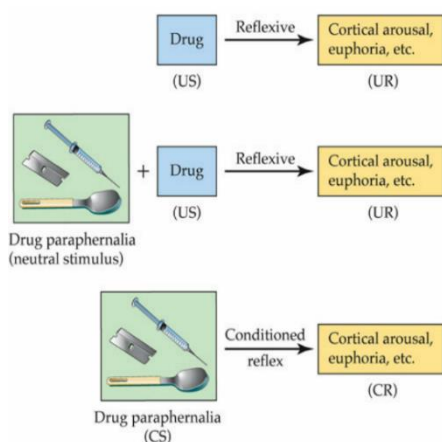
۳. به تمام اثرات دارو، به مقدار یکسانی تولرانس ایجاد نمی شود و چندین مکانیسم متفاوت، فرم های چندگانه تولرانس را بیان می کند.

مکانیسم های متفاوت تولرانس :

۱. تولرانس حذف و دفع دارو (تولرانس متابولیک): زمانی اتفاق می افتد که استفاده مکرر از دارو، سبب کاهش میزان داروی در دسترس برای بافت ها شود. تمام داروهایی که توسط یک خانواده آنزیمی القا می شوند، به احتمال زیاد همان اثرات هنگام تجویز اولیه را نشان خواهند داد (Cross- tolerance).

■ Pavlovian Conditioning:

۲. تولرانس فارماکودینامیکی: زمانی رخ می دهد که تغییرات در عملکرد سلول های عصبی، ادامه حضور دارو را جبران کند.



۳. تولرانس رفتاری (Context specific tolerance): تولرانس در همان محیطی وجود دارد که دارو در آن تجویز شده و در محیط جدید آشکار نیست یا بسیار کاهش می یابد. این موضوع شامل اشکال مختلف یادگیری اعم از شرطی شدن کلاسیک، شرطی شدن عملیاتی یا فعال (operant conditioning) می باشد.

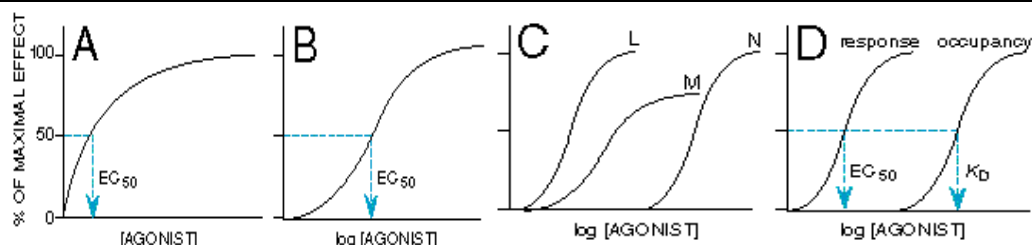
مانند شرطی شدن سگ پاولوف، در Abuse مواد مخدر و ایجاد euphoria نیز وجود دارد.



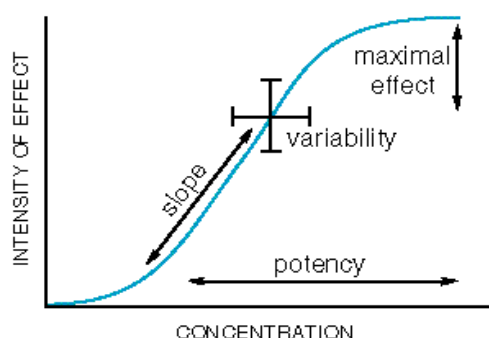
جلسه ۲۸ و ۳۰ - TDM و فارماکوکینتیک بالینی	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۹/۲۵
استاد: دکتر صدرای	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان:	ویراستار: محمدحسین قربانی

«مطالعه بیشتر مطالب این دو جلسه توسط استاد به خود دانشجویان محول شده، با این وجود، جزوه از وویس کوتاه توضیحات استاد به همراه ترجمه تمام اسلایدهاست»
 «جلسه ۲۹ طبق طرح درس، به موضوع فارماکوکینتیک سیستم‌های نوین دارورسانی اختصاص دارد که استاد تنها به ارائه دو مقاله اکتفا کردند و در امتحان هم نمی‌آید»

➤ تفاوت های بین فردی بیماران - فاکتورهای فارماکودینامیک:



نمودار غلظت - اثر دارای ۴ عامل متغیر است:



۱- پوتنسی: پوتنسی بر دوز موثر است اما خیلی مهم نیست.

۲- حداکثر اثر (maximal effect): معادل efficacy نیست و معمولاً مهم‌تر از پوتنسی است. اما ممکن است به دلیل عوارض جانبی وابسته به غلظت، قابل دستیابی نباشد.

۳- شیب: مرتبط به بازه دوز

۴- پاسخ هر فرد (واریانس): وابسته به ژنتیک، سن، بیماری و اثرات دارو بر عملکرد گیرنده است.

➤ تفاوت ها در جذب داروها:

حداکثر جذب در بالای SB (روده کوچک) اتفاق می‌افتد و تخلیه معده معمولاً مرحله محدود کننده سرعت است. AUC داروها با متوکلوپرامید و اریترومايسين افزایش می‌یابد و با آتروپین، فن‌تازین و آنتی‌هیستامین‌ها کاهش می‌یابد.

اثرات غذا معمولاً غیرقابل پیش‌بینی است. ممکن است باعث کاهش جذب شود؛ مثل داروهای INH، ریفامپیسین و کاپتوپریل، و یا باعث افزایش جذب شود مثل کلروکین.

- داروهای با عبور اول بالا: وراپامیل و پروپرانولول که با مصرف غذا افزایش عبور اول دارند.
 - اثرات اختصاصی غذاهای خاص: شیر / آنتی‌اسیدها - تتراسایکلین‌ها - آب گریپ فروت - فلویدیپین / ترفنادین
- متابولیسم عبور اول (غیرفعال شدن دارو قبل ورود به جریان عمومی):

- در لومن روده انسولین / بنزیل پنی‌سیلین
- در دیواره روده تیرامین / سالبوتامول
- در کبد پروپرانولول، وراپامیل، لیگنوکائین

* البته مسیرهای جایگزین هم برای دور زدن عبور اول داریم؛ مثل نیتروگلیسرین زیرزبانی، انسولین اینترنازال، ارگوتامین رکتال.

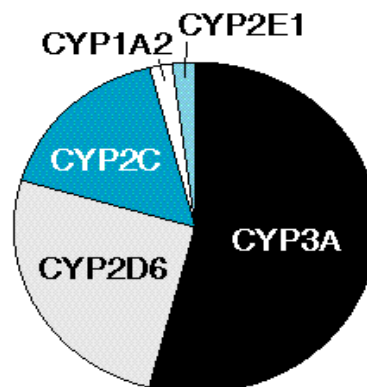
➤ تفاوت ها در حذف داروها:

بیماری های کبدی مثل سیروز از دو طریق بر عبور اول اثر می گذارند:

- ۱- آسیب دیدن مستقیم عملکرد سلول های کبدی
 - ۲- دور زدن عبور اول و وارد شدن مستقیم داروها به جریان سیستمیک عمومی
- فراهمی زیستی می تواند خیلی افزایش یابد (مثلا ۱۰ برابر برای کلرمتیازول)
 - فعال شدن داروهای پرودراگ مثل ACEI ها می تواند خیلی آسیب ببیند.
 - اگر بخش های آزاد دارو بر کلیرانس اثر بگذارد، همراه شدن با یک مشکل کبدی مثل هایپوآلبومینمیا، شرایط را سخت تر می کند.
 - بعضی بیماری های کبدی خاص اثر کمی بر فارماکوکینتیک داروها دارند، مثل هپاتیت ویروسی حاد.
 - آسیب کلیوی به طور مستقیم بر کلیرانس کلیوی اثر می گذارد. همچنین اثرات غیرمستقیم بر اتصال پروتئینی و متابولیسم کبدی دارد.
 - فقط اتصال داروهای اسیدی مثل وارفارین و فنی توئین تحت تاثیر هستند.
 - پیوند کبد می تواند میزان آلبومین کم شده را جبران کند.
 - کلیرانس کبدی کاهش یافته داروهای مثل پروپرانولول و نیکاردیپین، وابسته به فاکتورهای قابل دیالیز در پلاسما می اوره است.

➤ تفاوت ها در بایوترانسفورمیشن داروها:

واکنش احیا و اکسید شدن توسط سیستم P450:



این شکل پراکندگی ایزوفرم های اصلی P450 برای متابولیسم در انسان را نشان می دهد. پروتئین های حاوی هم که در رتیکولوم اندوپلاسمیک صاف وجود دارند، مسئول بیشتر قسمت های فاز ۱ بایوترانسفورمیشن هستند. Superfamily بزرگی از آنزیم ها، ۱۲ خانواده ژن هستند که در انسان بیان می شوند. زنبیوتیک های مختلفی سوبسترای سیستم P450 هستند ولی همه آن ها حلالیت در چربی بالایی دارند. CYP3A4 ایزوفرم اصلی در انسان است که بیان (ژنی) ذاتی خارج کبدی، به خصوص در دیواره دستگاه گوارش دارد.

فاکتور های متابولیسمی با P450:

۱. القای دارو یا عوامل محیطی شیمیایی: مثل افزایش متابولیسم یا کاهش داروی اصلی (مگر اینکه متابولیت فعال باشد که سبب افزایش availability یا سمیت می شود)

Agent	Isoform Induced
polycyclic aromatic hydrocarbons in cigarette smoke	CYP1A
anticonvulsants	CYP3A
chronic EtOH, acetone and isoniazid	CYP2E1

۲. مهار کننده همزمان داروها:

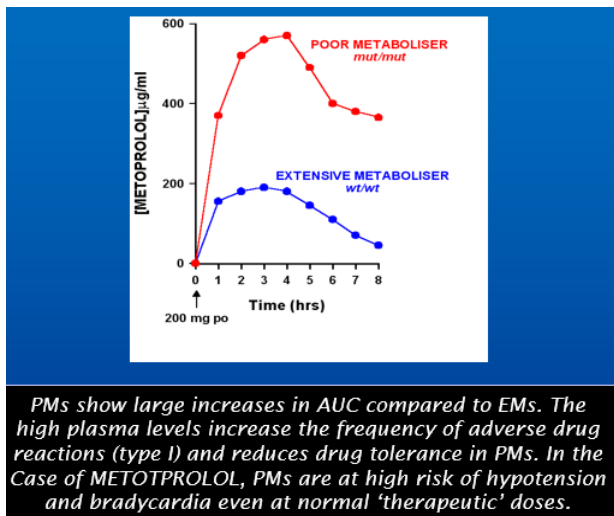
- آنتاگونیسم رقابتی دارو برای ایزوفرم های خاص مانند کینیدین در 2D6 و فورافیلین در 1A2

- اتصال به کمپلکس هم-آهن مانند سایمتیدین، کتوکانزول، اریترومايسين

- Suicide inhibitors: مانند اتینیل استرادیول، SECOBARB

۳. پلی مورفیسم ژنی با ژن های CYP: نشانگر تبدیل و متابولیسم قوی یا ضعیف داروها بوسیله CYP می باشد. بهترین مثال برای CYP2D6 متابولیزه کننده های ضعیف (poor metabolizers) هستند که ۱۰ درصد از نژاد Caucasian هستند. بیشتر از ۲۰ آلل شناخته شده که قابل شناسایی با PCR-RFLP(pharmacogenotyping) می باشند.

➤ پیامد های کلینیکال در واریانت های مختلف CYP2D6 برای مواردی که با 2D6 متابولیزه می شوند:



۲. سایکواکتیو ها:

- Clozapine
- amitriptyline
- Haloperidol
- imipramine
- Perphenazine
- clomipramine
- Remoxipride
- Thioridazine

۱. کاردیواسکولار ها:

- Flecainide
- Metoprolol
- Propafenone
- timolol
- Mexilitine
- Propranolol

* همانند افراد فاقد عملکرد، افراد سریع متابولیزه کننده، مقدار دوبرابر یا افزایش یافته‌ای از 2D6 دارند. این مسئله می تواند علت شکست درمان این افراد با داروهای متابولیزه شونده با این آنزیم باشد.

➤ روش های مانیتورینگ داروها:

۱. با پاسخ کلینیکی :

✓ **فوروزماید :**

- اندیکاسیون: نارسایی قلبی
- نتیجه کاهش دوز: ادم
- نتیجه افزایش دوز: دهیدراسیون و افزایش اوره
- علامت سمیت: هایپوتنشن

توضیحات استاد: اگر دوز کم باشد ادم افزایش پیدا می کند و باید دوز را زیاد کرد. اگر دوز زیاد باشد باعث دهیدراسیون می شود و غلظت اوره بالا می رود و ممکن است هایپوتنشن سمی رخ دهد و باید دوز را کم کرد.

✓ **کاربی دوپا/ لوودوپا:**

- اندیکاسیون: پارکینسون

- نتیجه کاهش دوز: کنترل ضعیف
- نتیجه افزایش دوز: دیس کینزی، blepharospasm {حرکات غیرقابل کنترل پلک}
- علامت سمیت: گیجی و افسردگی

✓ تیوپنتان:

- اندیکاسیون: بی هوشی
- نتیجه کاهش دوز: بی حسی ناکافی
- نتیجه افزایش دوز: بی حسی بسیار عمیق
- علامت سمیت: نارسایی تنفسی

۲. با تست های in vitro برای پنجره درمانی:

	Indication	result to ↓ dose	result to ↑ dose	toxic signs
Warfarin	TE disease	high INR	low INR	Bleeding
Thyroxine	Hypothyroidism	low TSH	high TSH	Hyperthyroidism
Statin	Raised cholesterol	↑AST/CK	high TC	Myopathy

- وارفارین با بررسی INR

- تیروکسین با ارزیابی TSH

- استاتین با ارزیابی کلسترول

۳. با استراتژی غلظت هدف: (در خون، بزاق، ادرار، پلاسما)

این روش را برای داروهایی که بین اثر درمانی و غلظت رابطه کمی وجود دارد و نیز برای داروهایی با پنجره درمانی باریک می توان استفاده کرد.

✓ سطح دارو با اثر درمانی و سمیت آن مشخص می شود.

✓ ریسک بالای شکست درمانی (عدم پاسخ یا بروز سمیت)

نکته: شکست درمانی وقتی اتفاق می افتد که:

(۱) پنجره ی درمانی باریک باشد

(۲) فارماکوکینتیک گسترده داشته باشد. شامل موارد زیر:

حذف اشباع پذیر – فاکتورهای ژنتیکی (متابولیزه کننده های ضعیف) – بیماری های همزمان – مالتیپل دراگ تریابی

از این روش می توان میزان همکاری بیمار در مصرف داروهایش را سنجید.

➤ تکرار دوزینگ دارو برای نگهداشتن سطح steady state در یک رنج درمانی:

- Lower limit: سطحی که در آن حداقل ۵۰ درصد از ماکسیمم اثر درمانی را داشته باشیم.

- Upper limit: سطحی که سمیت بروز می کند. سطحی که برای ۵-۱۰ درصد از بیماران سمیت می دهد.

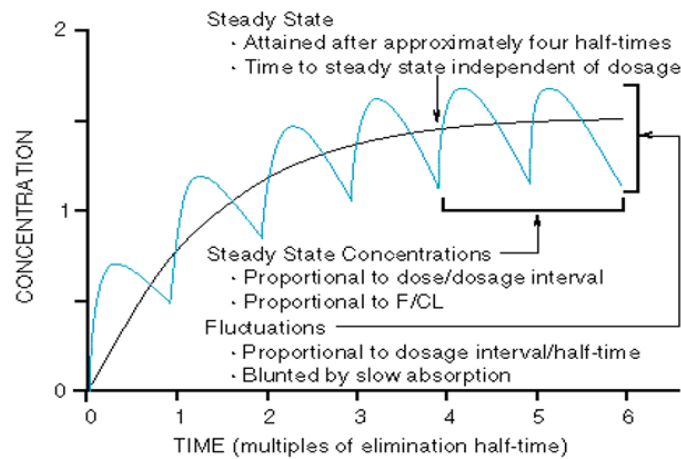
معمولا بهترین زمان نمونه گیری قبل از دوز بعدی است. البته برای برخی داروها متفاوت است، مثلا برای دیگوکسین هم غلظت تراف و هم

غلظت ۶ ساعت بعد از تجویز بررسی می شود.

در حالت معمول اگر بیمار دارویش را با یکی دو ساعت جابه جایی ساعت مصرف کند، مشکلی پیش نمی آید؛ اما برای زمان آزمایش باید به او

گفته شود تا مدت یکی دو روز دارو را منظم و سر ساعت مصرف کند و چون قرار است ناشتا باشد، سعی کند آخرین دوز را طوری مصرف کند

که تا زمان آزمایش خیلی غلظت پایین نیامده باشد و از نوبت دوز بعدی رد نکرده باشد. (پروتکل زمانی رعایت شود)



➤ بررسی مانیتورینگ برخی از داروها:

✓ آمینوگلیکوزیدها

مانیتورینگ و پایش این داروها در همه بیماران اجباری است. در کورتکس کلیوی با غلظت بالای ۱۰۰ برابر پلاسما تجمع پیدا می کنند و بالای ۹۵ درصد از آن ها با فیلتراسیون گلوبولین حذف می شود.

سمیت: نفروتوکسیته (توبول پروگزیمال) و اثر سمیت گوشی (**hair cells**) شامل آسیب به دو بخش:

(۱) **Cochlear**: نقص شنوایی/ نئومایسین و آمیکاسین

(۲) **Vestibular**: اختلال تعادلی/ استرپتومایسین، جنتامایسین

غلظت هدف برای جنتامایسین IV:

peak 30-60 min post-dose = 5-10 mg/L

(در صورت مصرف لوپ دیورتیک ها، سمیت می تواند در سطوح پایین تری نیز بروز کند (حتی زیر ۲ میلی گرم بر لیتر))

Trough before next dose < 2 mg/L

در بیماران با نارسایی کلیوی، دوز یا فواصل مصرف افزایش می یابند.

(in anephric patients creatinine clearance = 0 : adjustment, $knr/kr = 1/20$ so dose reduced to 0.25mg/kg/d or interval increased to 160h)

✓ ونکومایسین

گلیکوپپتیدی بوده و در برابر کوکسی و باسیل های گرم مثبت موثر است. جذب خوراکی ضعیفی دارد و تجویز به صورت IV است.

دامنه درمانی: ۵-۱۰ میکروگرم در میلی لیتر

سمیت: سمیت کلیوی (نیاز به افزایش فواصل یا کاهش دوز)، سمیت شنوایی، سندروم **Red-man** (گرگرفتگی پوست اندام های انتهایی)

دفع کلیوی دارد و با روش ایمنونواسی (**immunoassay**) و کروماتوگرافی سنجیده می شود.

✓ ضد تشنج ها (فنی توئین)

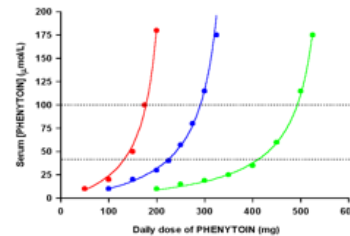
Therapeutic range: 40-80 $\mu\text{mol/L}$ = (10-20 $\mu\text{g/l}$) (NB total drug)

هایپوآلبومینیا و اوره هردو سبب افزایش نسبت داروی آزاد می شوند و احتمال سمیت بالا می رود.

سمیت: نیستگموس، آتاکسی، گیجی

دارای خودالقایی است و مصرف غذا بر آن تاثیر گذار است.

Phenytoin, phenobarb, CBZ	↑* CYP/UGT
Lamotrigine	↑ UGT (weak)
Valproate	↓ UGT/epoxidases/CYP2C
Felbamate	↑ 3A4 ↓ 2C19
Ethosuximide	} No Effect
Gabapentin	
Tiagabine	
Vigabatrine	



● توجه داشته باشیم که این دارو به دلیل اینکه سبب افزایش فعالیت آنزیم های کبدی می شود (القا متوسط)، می تواند باعث افزایش متابولیسم برخی داروها مثل دگزامتازون، پتیدین، **OCP, Warfarin, cyA** و سایر داروها شود که می تواند اثرات این داروها را کاهش بدهد.

● افزایش دوز **TR** به میزان ۲۵ الی ۵۰ میلی گرم می تواند باشد و بیشتر از آن نمی تواند باشد.

● توجه داشته باشیم که این دارو به وسیله هیدروکسیله شدن متابولیزه می شود که می تواند اشباع شده و معادله سرعت آن از درجه صفر به درجه ۱ برسد و نیمه عمر دارو می تواند از ۱۰ الی ۱۵ ساعت به ۱۵۰ ساعت برسد. پنجره درمانی بسیار باریک دارد و ترجیحا کپسول ۱۵۰ داده می شود و در ادامه با سوسپانسیون، دوز تنظیم می شود.

نکته: اینکه یک دارو کینتیک غیرخطی دارد فقط در محدوده درمانی بررسی می شود. حال در کسی که مشکل کبدی یا کلیوی دارد غلظت از حد درمانی بالاتر می رود و کینتیک دارویی که گفته شده خطی می باشد، ممکن است غیرخطی شود.

✓ تئوفیلین

Therapeutic range: 5-20 $\mu\text{g/ml}$ (28-110 $\mu\text{mol/L}$)

سمیت: تاکی آریتمی، استفراغ، تشنج

فراهمی زیستی دارو در فرآورده های مختلف متفاوت است و در فرمولاسیون **MR** پایین تر است (نسبت به مصرف در زمان **P.M.** یا **A.M.**)
کلیرانس غیرخطی: ۹۰ درصد کبدی و ۱۰ درصد دست نخورده در ادرار دفع می شود (در نوزادان برعکس است).
تعدیل دوز کلیوی ندارد.

اگر مشکلی در مسیر **hepatocellular** داشته باشد، باید دوزهایی که به شخص می دهیم را کاهش بدهیم.
در صورت امکان قبل از تجویز دوز بعدی سطح خونی مانیتور شود. و اگر شک داریم نباید لودینگ دوز بدهیم.

● Alteration in Clearance:

افزایش: ریفامپین، ضد تشنج، سیگار (بیش از ۱۰ نخ در روز با ضریب ۱,۶ برابر)

کاهش: اریترومايسين، سیپروفلوکساسین، وراپامیل، پروپرانولول

Therapeutic range : 0.6-1.2 mmol/L NB at plateau (pre-dose) & avoid Li-heparin tubes!

سمیت:

- در پنجره درمانی، ترمور ملایم به خصوص در پیک
- مسمومیت متوسط (۵، ۱-۳): ترمور شدید، آتاکسی، اسهال
- مسمومیت شدید (بالای ۳): گیجی و fits

مسائل فارماکوکینتیکی:

جذب کامل دارد، فرآورده آهسته رهش آن سبب کاهش پیک می شود، دفع کلیوی آن بالای ۹۵ درصد و نیمه عمر اولیه ۱۲ ساعت است اما نیمه عمر نهایی آن بسیار بیشتر است. ۷۰-۸۰ درصد بازجذب در توبول پروگزیمال و عدم بازجذب در توبول دیستال (برخلاف سدیم) دارد، بیشتر دارو توسط کلیه ها دفع می شود و با افزایش دوره درمان مشاهده می شود که نیمه عمر دارو افزایش پیدا می کند.

توجه داشته باشیم داروهایی که باعث افزایش احتباس دارو در قسمت توبول پروگزیمال می شوند، ریسک سمیت با این دارو را افزایش می دهند. از جمله این داروها می توان به **ACEIs, NSAIDs, loop or thiazide diuretics** اشاره کرد و هر اتفاقی که از **Exchanging Na** جلوگیری می کند.

توجه داشته باشیم که این دارو در بارداری دارای خواص تراتوژنیک است و در شیر هم ترشح می شود و در شیردهی نیز منع مصرف دارد، ولی اگر بخواهیم مصرف کنیم، باید دوز افزایش یابد که به دلیل افزایش دفع کلیوی است. (سو تفاهم عدم مصرف نباید ایجاد شود، چرا که قطع لیتیم مشکلات بیشتری را ایجاد می کند؛ البته ناخن بچه پس از تولد مشکلی می شود که برطرف می شود)

Severe intoxication: در اکثر مواقع نیازمند انجام فرایند دیالیز است که به خاطر کلیرانس آرام این دارو است.

Therapeutic range : 1-2 ng/L (taken >6h post-dosing; 1ng/L=1.3nmol/L) for inotropic effect not AF.

غلظت زیر ۰,۵ اثر ندارد و غلظت زیر ۰,۷ نیز اثر ایده آل ندارد.

عوارض عادی دارو شامل حالت تهوع و استفراغ و درد های شکمی است و در موارد دیگر می تواند برادی کاردی بدهد که دلیل آن هم افزایش بلاک قلبی **AV junction** ها می باشد. از دیگر عوارض آن می توان به اختلالات بینایی **(Xanthochromia)** اشاره کرد.

توجه داشته باشیم که ۱۰٪ از باکتری های ساکن دستگاه گوارش می توانند این دارو را متابولیزه کنند و حجم توزیع این دارو بسیار زیاد است. (۵ lit/kg) دارو به صورت دست نخورده در ادرار دفع می شود.

	Mechanism	Condition/Drug(s)
PK	↑ Vd and CL	Thyrotoxicosis/T4
	↓ Vd and/or CL	Verapamil, amiodarone, propafenone
	↑ absorption	Erythromycin, omeprazole
	↓ absorption	Exchange resins, kaolin
	↓ GFR	Any cause of renal impairment/Cyclosporine
PD	increase block of the Na pump	Hypokalaemia/Kaluretic diuretics

Antineoplastics ✓

این دسته از داروها در درمان سرطان و اختلالات نئوپلاستیک کاربرد دارند. در این دسته دارویی به دلیل پنجره درمانی باریک، مجبوریم به سطح توکسیک نزدیک شویم که با غلظت، سطح زیر منحنی و سایر روش ها مثل همراهی با یک داروی دیگر مثل لوکوورین (جهت کاهش سمیت متوترکسات) سنجیده می شود تا دارودرمانی حالت اپتیمم داشته باشد.

○ متوترکسات:

سنتز DNA را در تمام سلول ها مهار می کند. سلول های نئوپلاستیک، به دلیل سرعت تقسیم سریع، نیاز بیشتری به DNA دارند و قبل از سلول های طبیعی مستعد دریافت این مواد اساسی هستند. به همین دلیل بیشتر این داروها را جذب می کنند.

اثر بخشی درمانی این دارو به یک دوره مهاری کنترل شده وابسته است، دوره ای که به طور انتخابی برای سلول های نئوپلاستیک مضر است. این کار با تجویز لوکوورین (leucovorin) انجام می شود، که عملکرد متوترکسات را در یک زمان خاص پس از تزریق متوترکسات معکوس می کند. به این روش، leucovorin rescue هم می گویند. شکست در توقف به موقع عملکرد متوترکسات، منجر به اثرات سایتوتوکسیک در بیشتر سلول ها می شود. ارزیابی غلظت سرمی متوترکسات، پس از گذشت دوره مهاری، برای تعیین اینکه چه مقدار لوکوورین برای خنثی کردن بسیاری از اثرات سمی متوترکسات مورد نیاز است، استفاده می شود.

✓ داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی:

برای جلوگیری از رد شدن پیوند در روش های مختلف استفاده می شوند.

○ سیکلوسپورین:

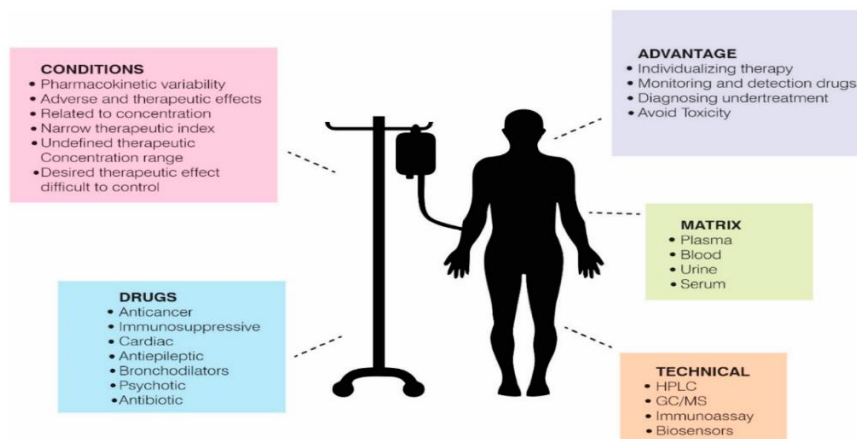
پلی پپتید حلقوی مورد استفاده برای جلوگیری از GVHD که با متابولیسم کبدی به محصولات غیرفعال تبدیل می شود. دوز دارو به عضو پیوندی (پیوند قلب، کبد یا لوزالمعده) بستگی دارد. اثرات سمی هنگامی که غلظت خونی از ۳۵۰-۴۰۰ ng/ml باشد، مشاهده می شود. اثرات سمی در درجه اول اختلال عملکرد توبولی و گلوامرولی کلیه است. تعیین با استفاده از روش های immunoassay و کروماتوگرافی است.

مانیتورینگ این دارو باید شامل موارد زیر باشد:

۱- سطح خونی سیکلوسپورین و فواصل تجویز (برای پیوند قلب، کبد و ریه متفاوت است).

۲- ارتباط بین فواصل تجویزی و رد پیوند حاد و نفروتوکسیسیته

فواصل اندازه گیری سطح خونی سیکلوسپورین باید هر ۲ تا ۳ روز باشد (در ۴ هفته اول بعد از پیوند) و بعد از آن ماهیانه و تا مدت ۳ ماه. به دلیل اتصال دارو به گلبول های قرمز خون، نمونه خون کامل، ایندکس بیولوژیکی بهتری نسبت به پلاسما برای اندازه گیری غلظت آن است.



* نمودار خلاصه مانیتورینگ داروها:

➤ تعریف TDM (Therapeutic drug monitoring):

فرآیند TDM شامل بررسی و اندازه‌گیری غلظت داروها در پلاسما، سرم و خون بیماران است. نظارت بر داروهای درمانی یا همان TDM، در موارد زیر از اهمیت بیشتری برخوردار می‌شود:

- (۱) دارو دارای پنجره درمانی کوچک باشد. (narrow therapeutic-toxic range)
- (۲) تنوع زیادی در مقادیر پارامترهای فارماکوکینتیکی بین بیماران وجود دارد.
- (۳) اثر درمانی به راحتی ارزیابی نمی‌شود (به عنوان مثال آنتی بیوتیک‌ها)، یا از علائم بالینی اجتناب می‌شود (به عنوان مثال تشنج). بنابراین برای مواردی مانند کاهش فشار خون (می‌تواند مستقیم B.P را اندازه‌گیری کند) یا ضد انعقادها (دوباره زمان لخته شدن را مستقیماً اندازه‌گیری می‌کنید) مفید نیست. (چراکه ارزیابی این موارد آسان است)
- (۴) رابطه مستقیمی بین C_p یا غلظت و اثر دارویی در سایر نمونه‌های بیولوژیکی (به عنوان مثال بزاق) وجود دارد.
- (۵) یک روش تحلیلی و آنالیزی مناسب (دقیق، کوتاه، ارزان) برای دارو در دسترس است.
- (۶) اثر درمانی مورد انتظار یا مطلوب مشاهده نشده است (ممکن است مشکل جذب یا compliance بیمار باشد).
- (۷) دارویی با first pass metabolism بالا مورد بررسی یا استفاده قرار گرفته است.
- (۸) بیمار دارای وضعیت کلیوی تغییر یافته یا متغیر باشد که موجب شود بیشتر دارو بدون تغییر از طریق ادرار دفع شود.

Table 25.2.1 Therapeutic Concentration Ranges

Drug	Therapeutic Concentration Range
Aminoglycoside (gentamicin, tobramycin)	0.5 <--> 8 mg/L
Digoxin	0.5 <--> 2.0 ug/L
Phenytoin	10 <--> 20 mg/L
Theophylline	10 <--> 20 mg/L

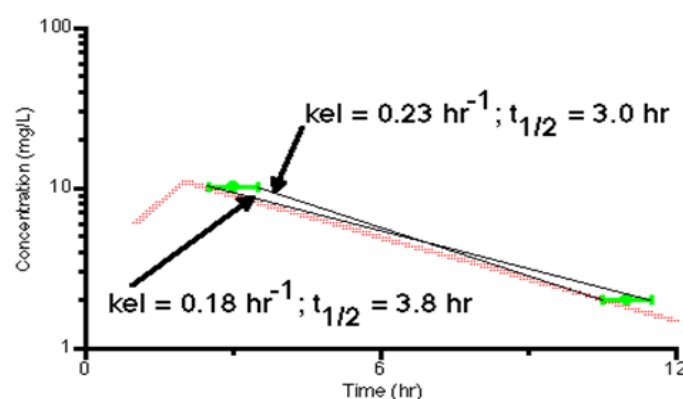
داروهای تیپیک با محدوده (پنجره) درمانی کوچک در جدول مقابل آمده است:

طی این روند، داروساز و پزشک توصیه‌هایی اولیه در مورد dosing دارو را ارائه می‌دهند:

قدم اول جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز است:

- (a) در مورد بیمار: سن، وزن، جنس، قد، سیگاری بودن
- (b) اطلاعات بالینی: نیازهای دارویی، وضعیت بالینی (کلیه - کراتینین سرم؛ برون ده قلب، وضعیت کبد و غیره)

سپس با جمع‌آوری اطلاعات کافی و تجزیه، تحلیل و سازماندهی نمونه‌ها، loading dose و maintenance dose را محاسبه کرده و توصیه‌هایی را ارائه می‌دهند. (مطابق نمودار زیر، timing صحیح و دقیق در تنظیم دوز نیز الزامی است و تاثیر زمان در مقادیر پارامترها را نشان می‌دهد)



نکات:

- ✓ بازبینی نتایج ارزیابی: نتیجه تحلیلی را از نظر فارماکوکینتیک ارزیابی کرده و توصیه های رژیم دوزینگ را دوباره محاسبه کنید. در صورت لزوم نمونه های دیگری بگیرید و تا زمان رسیدن به هدف، نمونه برداری را تکرار کنید.
- ✓ محاسبات فارماکوکینتیک و dosing: از برنامه های رایانه ای یا ماشین حساب می توان برای کمک به ایجاد رژیم دوزینگ در بالین استفاده کرد. برنامه های پیچیده دیگری نیز برای محاسبه مقادیر دارویی دارو و توصیه های بیشتر در دسترس است.

➤ ملاحظات Dosing در کودکان:

فرایندهای فیزیولوژیکی تعیین کننده وضعیت دارو، در طی بلوغ بیولوژیکی دچار تغییرات اساسی می شوند. بنابراین، فرآیندهای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو در تمام دوران نوزادی و کودکی اصلاح می شود. این تغییرات به این معنی است که:

الف) وضعیت دارو در طی بلوغ و با قواعد بیولوژیکی تغییر می کند.

ب) تنوع زیادی برای وضعیت بسیاری از داروها در جمعیت های مختلف بیماران مشاهده می شود.

از دیگر مشکلات تنظیم دوز در کودکان این است که قبل از ورود داروهای جدید به بازار دارویی و انجام بررسی های داروهای جدید، اطلاعات کمی در مورد وضعیت دارو در نوزادان در دسترس است. همچنین انجام مطالعات در نوزادان و کودکان خردسال، به دلیل محدود بودن نمونه های قابل جمع آوری دشوار است. چشمگیرترین تغییرات فیزیولوژیک در سال اول رخ می دهد. برای کودکان بزرگتر از یک سال، تنظیمات دوز اغلب می تواند بر اساس وزن یا مساحت سطح بدن و بدون ایجاد مشکل های فراوان انجام شود.

تغییرات فارماکوکینتیک در طول رشد کودکان (تغییرات فیزیولوژیک منجر به این تغییرات می شود):

Table 25.3.2 Physiologic Differences between Neonates and Adults of Pharmacokinetic Importance (Hilligoss 1980)

	Neonate	Adult
Gastric acid output (mEq/10kg/hr)	0.15	2
Gastric emptying time (min)	87	65
Total body water (% of body weight)	78	60
Extracellular water (% of b.wt.)	44	19
Intracellular water (% of b.wt.)	34	41
Adipose tissue (% of b.wt.)	12	12-25
Serum albumin (gm/dL)	3.7	4.5
Glomerular filtration rate (ml/min/m ²)	11	70

۱. جذب (Absorption): نوزادان پس از گذر از دوره نوزادی، دارای آکلریدریا (achlorhydria) نسبی (کم بودن میزان اسید معده) می باشند. ترشحات اسید معده برای رسیدن به سطح بزرگسالان، تا ۳ سالگی افزایش می یابد؛ در نتیجه فراهمی زیستی پنی سیلین های حساس به اسید در نوزادان افزایش می یابد. تأخیر در تخلیه معده و بی نظمی حرکات دودی روده (irregular intestinal peristalsis) منجر به جذب کند برخی از داروها در نوزادان و کودکان خردسال می شود.

۲. توزیع (Distribution): Total water بدن (به عنوان کسری از وزن بدن) در طول سال اول زندگی کاهش می یابد (به جدول بالا و ردیف ۳ مراجعه کنید). مایع خارج عروقی نیز متناسب سن افراد است (یعنی آن نیز در اوایل زندگی زیاد است و به مرور کاهش می یابد).

به طور کلی حجم توزیع بیان شده بعنوان حجم در هر واحد وزن بدن (volume per body weight) در نوزادان، بیشتر از بزرگسالان است و در دوران کودکی به سمت بزرگسالی کاهش می یابد. این در مورد آمپی سیلین، تیکارسیلین و آمیکاسین مشاهده شده است. به نظر می رسد اتصال به پروتئین های پلاسما در نوزادان تازه متولد شده در مقایسه با کودکان بزرگتر و بزرگسالان کمتر باشد که این مورد هم برای داروهای اسیدی و هم برای داروهای بازی درست است. وجود مواد رقیب، مانند بیلیروبین در نوزادان نارس، این فرایند را پیچیده می کند.

۳. **متابولیسم (Metabolism)** : مسیرهای مختلف متابولیسم دارو با rate های مختلفی تکامل می‌یابند و بنابراین توانایی متابولیسم داروها برای نوزاد تازه متولد شده، از نظر کمی و کیفی، با افراد مسن متفاوت است و هیچ قانون کلی نمی‌تواند برای آن تعیین شود. چند مثال می‌تواند تنوع اثرات مشاهده شده را نشان دهد.

مثال اول: کافئین در نوزادان بسیار آهسته متابولیزه شده و در طول ماه اول، تقریباً هیچ متابولیسمی اتفاق نمی‌افتد و نیمه عمر حدود ۴ روز و حذف کلیوی دارد (به طور معمول یک مسیر جزئی). بین دوره ۳ تا ۷ ماهگی، کافئین به طور مشابه با بزرگسالان متابولیزه می‌شود و نیمه عمر در این دوره، به مقادیر مشابه بزرگسالان تغییر می‌کند. ترکیب مشابه کافئین یعنی تیوفیلین، با بررسی در ۸ نوزاد که با وزن کم متولد شده بودند، نیمه عمر ۱۳ تا ۲۹ ساعت را نشان داد.

مثال دوم: گلوکوکورتیکوئید/سیون در بدو تولد کاملاً ناکارآمد است بنابراین برای دارویی مانند کلرامفنیکل که به طور معمول در بزرگسالان گلوکوکورتیکوئید شده و هیچ مسیر متابولیک عمده دیگری ندارد، حذف کلی آن در نوزادان نسبت به بزرگسالان، بسیار کندتر است.

مثال سوم: کانژوگه شدن با سولفات (*Sulfate conjugation*) از بدو تولد به خوبی توسعه یافته است؛ بنابراین حذف استامینوفن در نوزاد، که بطور عمده از طریق Sulfate conjugation صورت می‌گیرد، تفاوت زیادی با حذف در بزرگسالان ندارد.

مثال چهارم: برای داروهایی که تحت $M-M$ یا متابولیسم/شباع قرار می‌گیرند، تأثیر سن جالب است. برای فنی توئین، K_m با افزایش سن تغییر نمی‌کند، اما حداکثر میزان متابولیسم و V_m در بیماران جوان کاهش می‌یابد.

Table 25.3.1 Glomerular Filtration Rate at Various Ages

Age	GFR (ml/min/m ²)
First four days	1
14 days	22
One year	70
Adult	70

۴. **دفع (Excretion)** : فیلتراسیون گلومرولی و عملکرد توبول کلیه در نوزادان نارس و نوزادان تا حدی، تکامل نیافته است. همچنین GFR نوزاد که بصورت نرمال برای سطح بدن او تنظیم شده است، به تدریج و در حدود ۶ ماهگی به مقادیر بزرگسالان افزایش می‌یابد.

ظرفیت توبولار کلیوی، که با اندازه گیری کلیرانس کلیوی ماده پاراآمینوهیپوریک/اسید تعیین می‌شود، ۱ تا ۲ ماه بعد (بعد از ۶ ماهگی) به مقادیر بزرگسالان می‌رسد. بنابراین داروهایی که دفع آن‌ها در درجه اول به مسیر دفع کلیوی بستگی دارند، مانند جنتامایسین، آمپی سیلین و فوروزماید، در neonate و young infants، زمان حذف طولانی (prolonged elimination times) دارند؛ یعنی کلیرانس کلیوی این داروها نسبت به بزرگسالان کاهش می‌یابد.

✓ توصیه های در ارتباط با دوز مصرفی داروها در کودکان:

برای برخی از داروها، ایجاد فارماکوکینتیک دقیق در دوزینگ دارویی برای بیماران کودک عملی نیست؛ به دلیل اینکه یا داده های کافی برای برآورد دقیق رژیم دوزینگ وجود ندارد و یا تنوع زیادی در مقادیر پارامترها بین بیمارهای مختلف وجود دارد. رژیم های دوزینگ را می توان از متن های مختلف مرجع، مانند کتاب دوزینگ کودکان تعیین کرد. **تنظیمات می تواند بر اساس وزن، سطح بدن یا سن باشد.**

• Dosing based on weight, e.g. per mg doses or Clark's rule

$$\text{Child Dose} = \frac{\text{Weight in lb} \bullet \text{Adult Dose}}{150}$$

Equation 25.3.1 Clark's Rule

این فرمول ها براساس دوز، تصحیح شده اند:

• Dosing based on surface area, e.g. per m²

• Dosing based on age, e.g. Young's rule for children older than 2 years

$$\text{Child Dose} = \frac{\text{Age in years}}{\text{Age in years} + 12} \bullet \text{Adult Dose}$$

Equation 25.3.2 Young's Rule

➤ ملاحظات Dosing در سالمندان:

اگرچه بیماران سالمند فقط ۱۱٪ از جمعیت آمریکای شمالی را تشکیل می دهند، اما ۳۰٪ از کل هزینه های داروها را متحمل می شوند. پیش بینی می شود طی ۳۰ سال آینده این ارقام به ترتیب ۱۸-۱۶٪ و ۴۰٪ باشد. اگرچه افراد مسن گروه عمده ای از مصرف کنندگان داروها هستند، اما بیشتر مطالعات دارویی روی بیماران یا داوطلبان ۵۵ سال یا کمتر انجام می شود. بروز سمیت دارویی از حدود ۲۰ سال تا ۷۹ سال، تا هفت برابر افزایش می یابد. (از ۳٪ در ۲۰-۲۹ سال به ۲۱٪ در ۷۰-۷۹ سال). بخشی از این افزایش ممکن است به دلیل مصرف داروهای متعدد و تداخلات دارویی باشد. در حقیقت می توان گفت که بخش قابل توجهی از این افزایش سمیت دارویی به دلیل اطلاعات ناکافی از تغییرات در فرآیندهای ADME داروها با افزایش سن است. ما برخی از تغییرات فیزیولوژیکی را که در پیری اتفاق می افتد، مورد توجه قرار داده و سپس فرآیندهای ADME را بررسی خواهیم کرد.

تغییرات فارماکوکینتیک در اثر افزایش سن (تغییرات فیزیولوژیک منجر به این تغییرات می شود):

Table 25.4.1 Summary of Factors affecting Drug Disposition and Responses in the Elderly from Massoud 1984a		
	Altered Physiology	Clinical Consideration
Absorption	gastric acid secretion, ↓ gastric pH, ↓ GI blood flow, ↓ pancreatic trypsin, ↓ GI motility	Altered dissolution rate, possible decreased absorption rate, time of onset delayed
Distribution		
Body Composition	total body water, ↓ lean body weight, ↑ body fat (female > male)	Polar drugs tend to have ↓ Vd, lipid-soluble drugs ↑ Vd
Protein Binding	serum albumin, ↓ α ₁ GP, ↓ gamma globulin, ↓ RBC binding	free fraction of acidic drugs, ↑ free fraction of basic drugs
Metabolism	enzyme induction, ↓ hepatic blood flow, ↓ hepatic mass, ↓ acetylation, ↓ glucuronidation, ↓ mixed function	decreased metabolism and clearance influenced by environmental factors (e.g. smoking, nutrition) oxidation system
Excretion	GFR, ↓ renal plasma flow, ↓ active secretion	decreased renal clearance, ↑ half-life

۱. جذب (Absorption): همانطور که در جدول ذکر شده است، تعدادی از تغییرات فیزیولوژیکی وجود دارند که بطور بالقوه جذب دارو را تغییر می دهند؛ مثل: تحرک دستگاه گوارش، تغییرات pH و ...

برای برخی از ترکیباتی که به طور فعال جذب می شوند، کاهش جذب در افراد مسن مشاهده شده است (به عنوان مثال گالاکتوز، کلسیم، تیامین و آهن). جذب اکثر داروهایی که تحت تاثیر فرآیندهای غیرفعال هستند، به طور کلی تحت تاثیر قرار نمی گیرد. فقط t_{max} برای تولبوتامید در افراد مسن در مقابل جوانان کاهش می یابد. برای سایر داروهای مورد مطالعه، از جمله L-Dopa، متوپرولول، پروپرانولول، سایمتیدین و دیگوکسین هیچ تغییری مشاهده نشده که تنها بتوانیم آن را به جذب نسبت دهیم. مقادیر بالاتر C_{pmax} در تعدادی از موارد مشاهده شد، با این حال بیشتر این تغییرات را می توان با تغییر در توزیع یا کلیرانس توضیح داد.

۲. توزیع (Distribution): با افزایش سن بیمار ممکن است تغییراتی در ترکیب بندی بدن ایجاد شود. چربی بدن ممکن است از ۱۵٪ به ۳۰٪ افزایش یابد و توده عضلانی بدون چربی متناسب با وزن کل بدن کاهش یابد. این باید نشانگر مقادیر V کمتری برای داروهایی که در Central compartment می مانند، باشد؛ درحالیکه برای داروهای محلول در لیپید، مقادیر V واضحاً بیشتر می شود. حجم توزیع (V_d) دیازپام و کلردیازپوکساید در افراد مسن بیشتر است؛ درحالیکه، حجم توزیع لورازپام و اگرازپام نسبتاً بدون تغییر بوده است. حلالیت در چربی برای دو داروی اول بسیار بیشتر از دو داروی دوم است.

اگرچه غلظت کل پروتئین پلاسما نسبتاً ثابت باقی می ماند، اما غلظت آلبومین در افراد مسن کمتر است. کسر فنی توئین باند نشده (میزان داروی آزاد در خون) ۲۵ تا ۴۰٪ در افراد مسن، افزایش می یابد؛ با این حال همانطور که قبلاً هم توضیح داده شد، این امر همچنین منجر به افزایش کلیرانس می شود. در مورد دیازپام مشخص شده است که درصد داروی باند نشده می تواند با سن، برای زنان ارتباط داشته باشد اما برای مردان ارتباط ندارد. تداخلات دارویی مبتنی بر اتصال به پروتئین و سایر عوامل می تواند در افراد مسن مشهود باشد، زیرا آنها به طور معمول داروهای متنوعی مصرف می کنند. برون ده قلب در افراد مسن کاهش می یابد، بنابراین انتظار می رود توزیع در کلیه ها و کبد کاهش یابد. برای داروهای high extraction، این موضوع می تواند حذف کلی دارو را تحت تاثیر قرار دهد.

۳. **متابولیسم (Metabolism)**: کبد ارگان اصلی درگیر در متابولیسم است و همانطور که در جدول نشان داده شده، جریان خون کبد و توده کبدی با افزایش سن، کاهش می یابد. همانطور که در بخش قبلی ذکر شد، اتصال پروتئینی (به ویژه اتصال به آلبومین) نیز کاهش می یابد. سومین عامل تعیین کننده متابولیسم دارو، کلیرانس ذاتی (intrinsic clearance) است که کاملاً متغیر است و به مسیر متابولیسم بستگی دارد. به نظر می رسد/ستیل شدن (Acetylation) با افزایش سن تغییر نکند، پس کلیرانس ایزونیازید تغییر نمی کند. نیز به نظر می رسد که برای برخی از داروهایی که تحت متابولیسم فاز یک (اکسیداسیون و احیا) قرار می گیرند، متابولیسم با افزایش سن کاهش می یابد. به عنوان مثال می توان به لیدوکائین، فنی توئین، پروپرانولول و تتوفیلین اشاره کرد. برای سایر داروهایی که تحت متابولیسم فاز II قرار می گیرند (کنژوگ شدن)، با افزایش سن، متابولیسم تغییر زیادی نمی کند که از جمله آن ها، ایزونیازید (استیلاسیون) و تمازپام (گلوکوروئیداسیون) هستند.

۴. **حذف (Elimination)**: با افزایش سن، روند فیلتراسیون گلومرولی با کاهش اندازه کلیه (۲۰٪)، کاهش تعداد نفرون (۳۵٪)، کاهش تعداد گلومرول های عملکردی (۳۰٪) و کاهش جریان خون کلیوی (۴۰-۵۰٪)، کاهش می یابد. کراتینین سرم (SrCr) نیز با افزایش سن و به دلیل کاهش توده عضلانی، کاهش می یابد.

با این حال، از فرمول های ارائه شده در بخش مربوط به بیماری کلیوی می توانند برای محاسبه کلیرانس کراتینین به عنوان تابعی از سن و در نتیجه ایجاد تنظیمات رژیم دوزینگ استفاده کنند. داروهایی که از طریق کلیه دفع می شود و در بیماران مسن باید تنظیمات دوز آن انجام شود شامل آمینوگلیکوزیدها، دیگوکسین، لیتیم، متوترکسات، کینیدین و تتراسایکلین ها (به جز داکسی سایکلین) می باشند.

✓ توصیه های در ارتباط با دوز مصرفی داروها در سالمندان:

اثرات سن بر میزان مصرف دارو به ترکیب خاص مورد نظر (داروی خاص) و ویژگی های جمعیت مورد مطالعه بستگی دارد. هنگام ارزیابی مطالعات سالمندان، مهم است که بین بیماران long-term-care که سالم به نظر نمی رسند و افراد مسن فعال (افراد بالای ۶۵ سال و شاید بالاتر) که در جامعه زندگی می کنند، تفاوت قائل شویم. برخی از تغییراتی که به افراد مسن نسبت داده می شود ممکن است به دلیل عدم تحرک بیمار یا بیماری زمینه ای او باشد. همچنین به دلیل تغییر ترکیب بندی بدن بین زن و مرد، اغلب تمایز بین این گروه ها مهم است. از نظر تعدیل رژیم دوزینگ برای بعضی از داروها مانند آمینوگلیکوزیدها، تنظیم دوز به صورت مداوم و با تغییر ثابت کلیرانس کراتینین، همگام با افزایش سن تحت تاثیر قرار می گیرد که منعکس کننده تغییر مشابه برای کلیرانس داروهای مورد بحث است.

در جداول زیر اطلاعات برخی از پارامترهای فارماکوکینتیکی تعدادی از داروها در گروه سنی کودکان (راست) و سالمندان (چپ) دیده می شود.

An illustration of the type of change in pharmacokinetics with age is shown in the following table.

Drug	Elderly			Young		
	Vd (L/kg)	t _{1/2} (hr)	CL	Vd (L/kg)	t _{1/2} (hr)	CL
Ampicillin	0.3 ± 0.04	6.7 ± 5.9	0.08 L/hr/kg	0.3 ± 0.04	1.7 ± 0.5	0.18
Chlordiazepoxide	0.38	40	10 ml/min	0.26	7	30
Digoxin	4.1 ± 0.9	70 ± 13	0.8 ± 0.2 ml/min/kg	5.3 ± 0.6	37 ± 4.5	1.7 ± 0.2
Nitrazepam	4.8 ± 1.7	40 ± 16	4.7 ± 1.5 L/hr	2.4 ± 0.8	29 ± 7.4	4.1 ± 2
Phenylbutazone	0.1 ± 0.02	87 ± 11	2.75 ml/min/kg	0.16	110	2.9
Warfarin	0.2 ± 0.01	44 ± 10	3.3 ± 0.5 ml/min/kg	0.2 ± 0.3	37 ± 2	3.8 ± 0.6

Age group	Volume term (L/kg)	Half-life (hr)	Total body clearance (ml/min/kg)
Theophylline			
Premature neonates	0.62(0.19-1.0)	26.9(14.4-57.7)	19(6.3-29.9)
Infants	0.44(0.16-0.83)	4.6(0.8-8.6)	76(28-156)
Children	0.44(0.20-0.68)	3.4(1.9-8.5)	95(60-221)
Adults	0.47(0.33-0.72)	5.7(2.9-8.3)	65(32-131)
Gentamicin			
Preterm infants and full-term infants	0.48	5.7	21.0
Infants and children	0.28	1.4	130
Adults	0.21	2.1	95
Chloramphenicol			
Infants (11-56 d)		10	
Infants (1-12 mo)	0.90	5.5	50-400
Children (1-11 yr)	0.90	4.4	100-400
Adults	0.4-0.9	2-5	100-300

جلسه ۳۰	مبحث: Nonparametric PK, IV/IVC, TDM
استاد: دکتر صدرای	تاریخ ارائه: 1403/03/01
سرگروه درس: مجتبی اسعدی	اعضا: مهدیس شریفی کیا ویرایش پاستور: فرانک ابراهیمی، نیوشا امانی، یگانه پلادی، هاشم علوی، رضا لطیفی، مهدی نعمتی، ملیکا یعقوبی

قسمت اول: (Non Compartmental Analysis) Non-parametric pharmacokinetic

از آنجاییکه compartmental بودن مشکلات زیادی ایجاد میکند، غالباً در بسیاری کار ها (مخصوصاً بررسی های اولیه) سیستم های Non compartmental انتخاب میشوند. : در سیستم noncompartmental، بخشی فرض نمی‌کنیم و فقط با داده‌های observed سر و کار داریم. یکی از پارامترهای معروف این قسمت AUC است. همچنین موارد دیگری از جمله:

AUMC (area under the first moment curve)

MRT (mean residence time) که عموماً در مقاله ها بکار می رود و شاخصی مثل نیمه عمر است.

MAT (mean absorption time)

MDT (mean dissolution time)

در این قسمت مورد بحث هستند. (لازم نیست با اینا بتوانیم حل مسئله کنیم ولی باید فرمولارو بدونیم و در حد MRT رو بلد باشیم).

همانطور که از قاعده دوزنقه ای به یاد دارید، در نمودار غلظت-زمان مساحت هر قسمت به صورت دوزنقه ای جدا محاسبه و در نهایت AUC از مجموع مساحت ها محاسبه می شود. در AUMC یا area under the first moment curve (سطح زیر منحنی مشتق اول) هر غلظت در زمانش ضرب شده (Cpxt) یعنی نمودار غلظت×زمان-زمان وجود دارد و سپس همانند قاعده دوزنقه ای محاسبات انجام داده میشوند. در نهایت برای محاسبه AUMC last طبق فرمول زیر عمل میکنیم که در آن k' نشانگر شیب چند نقطه ی آخر نمودار است:

$$AUMC_{(last-\infty)} = \frac{C_{plast} \cdot t_{last}}{k'} + \frac{C_{plast}}{k'^2}$$

نکته: در هم ارزی زیستی، سطح زیر منحنی C last تا بینهایت نباید بیشتر از ۲۰٪ باشد.

جدول زیر نمونه ای از محاسبات AUC و AUMC را نشان می دهد:

Table 20.1.1 Typical Cp versus Time Data after 100 mg IV Bolus Administration

Time (hr)	Cp (mg/L)	Cp • t (mg.hr/L)	AUC (mg.hr/L)	AUMC (mg.hr ² /L)
0	8	0	0	0
1	7.09	7.09	7.55	3.55
2	6.29	12.58	14.24	13.39
3	5.58	16.74	20.18	28.05
4	4.95	19.80	25.45	46.32
6	3.89	23.34	34.29	89.46
9	2.71	24.39	44.19	161.06
12	1.89	22.68	51.09	231.67
18	0.92	16.56	59.52	349.39
24	0.44	10.56	63.60	430.75
∞			67.27	549.31

نمودار حاصل از داده های جدول به شکل زیر خواهد بود:

پارامتر بعدی **MRT** یا mean residence time است که طبق فرمول زیر محاسبه می شود:

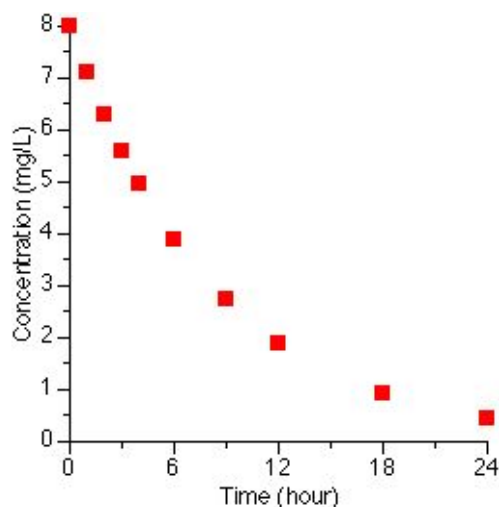


Figure 20.1.1 Plot of C_p versus Time (IV)

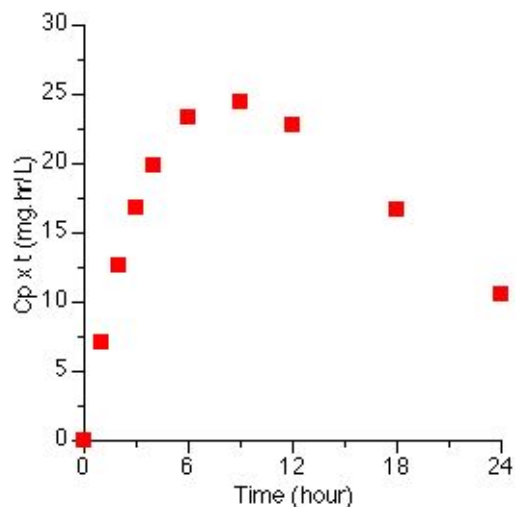


Figure 20.1.2 Plot of $C_p \times \text{Time}$ versus Time (IV)

mean residence time زمانی است که طول میکشد تا مولکول ها از بدن خارج شوند و حالتی مومنتومیک گشتاوری دارد

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

که وارد بحث آماری و ریاضی آن نمی شویم.

همانطور که در بخشی ها k برابر ۰.۶۹۳ بر نیمه عمر محاسبه می شود در اینجا هم طبق معادله زیر میتوان آن را محاسبه کرد:

$$kel' = \frac{1}{MRT}$$

کلیرانس هم مشابه بخشی ها از معادله زیر محاسبه می شود:

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

برای محاسبه V_{ss} هم از معادله زیر بهرمنند می شویم (با V_d متفاوت است):

$$V_{ss} = CL \bullet MRT = \frac{Dose \bullet MRT}{AUC}$$

مثال: محاسبه ی پارامترهای ذکر شده براساس دیتاهای جدول صفحه ی اول (۲۰.۱.۱)

$$MRT = 549.31/67.27 = 8.17 \text{ hr}$$

$$kel' = 1/8.17 = 0.12 \text{ hr}^{-1}$$

$$CL = Dose/AUC = 100/67.27 = 1.49 \text{ L.hr}^{-1}$$

$$V_{ss} = CL \bullet MRT = 1.49 \times 8.17 = 12.17 \text{ L}$$

0 تا به اینجا موارد گفته شده در رابطه با IV bolus ذکر شدند و حال راه extravascular بررسی می شود. مثال:

Table 20.1.2 Typical Cp versus Time Data after 250 mg Oral Administration

Time (hr)	Cp (mg/L)	Cp • t (mg.hr/L)	AUC (mg.hr/L)	AUMC (mg.hr ² /L)
0	0	0	0	0
1	12.18	12.2	6.09	6.09
2	14.12	28.24	19.24	26.30
3	13.43	40.29	33.02	60.57
4	12.16	48.64	45.82	105.04
6	9.64	57.84	67.62	211.52
9	6.73	60.57	92.18	389.14
12	4.69	56.24	109.31	564.42
18	2.28	41.22	130.25	856.92
24	1.11	26.64	140.45	1060.50
∞			149.70	1359.58

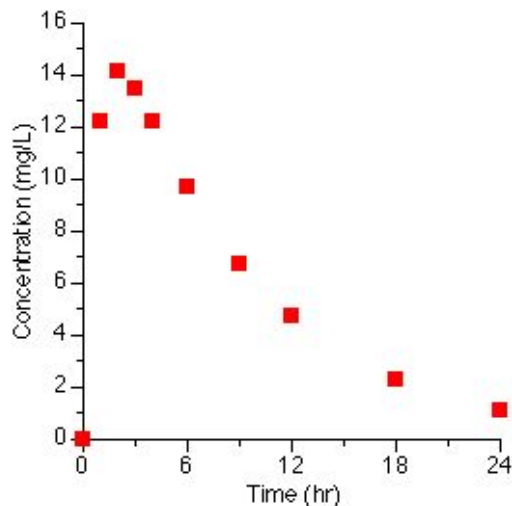


Figure 20.1.3 Plot of Cp versus Time (PO)

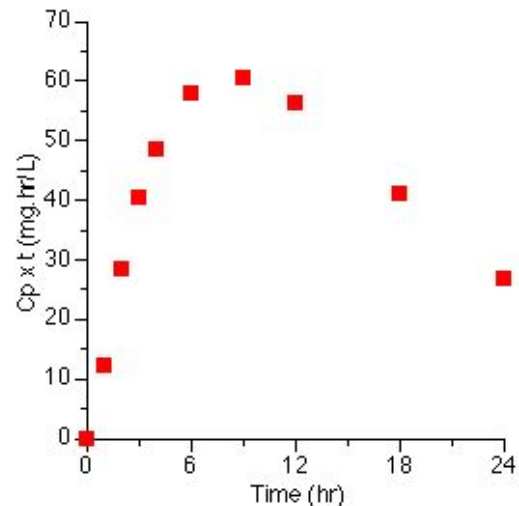


Figure 20.1.4 Plot of Cp x Time versus Time (PO)

در این حالت باز هم موارد قبلی ذکر شدند ولی می توان پارامتر **MAT** یا mean absorption time هم محاسبه کرد که بر اساس فرمول زیر است:

$$MAT = MRT_{PO} - MRT_{IV}$$

$$ka' = \frac{1}{MAT}$$

همچنین برای محاسبه Ka میتوان از فرمول ذکر شده استفاده کرد:

علی القاعده اگر در سیستم های بخشی پیشنهاد و فرضی که داشتیم درست باشد باید k' و ka حدوداً یکسان شوند ولی اگر فرض اشتباه باشد یا نمونه گیری ها به حد کافی نباشند، این اتفاق نمی افتد. در مطالعات حیوانی و درآگ دلیوری سیستم های جدید خیلی از این روش استفاده میکنند و معمولاً در مقالات MRT گزارش میدهند. پس پارامتری شبیه به نیمه عمر است ولی الزاماً یکسان نیستند.

برای محاسبه F هم از فرمول زیر استفاده می شود:

$$F = \frac{AUC_{PO} \bullet Dose_{IV}}{AUC_{IV} \bullet Dose_{PO}}$$

مثال: محاسبه ی پارامترهای ذکر شده براساس دیتاهای جدول صفحه ی اول و سوم (۲۰.۱.۱ و ۲۰.۱.۲)

$$MRT_{PO} = AUMC/AUC = 1361/149.8 = 9.08 \text{ hr}$$

$$MAT = MRT_{PO} - MRT_{IV} = 9.08 - 8.17 = 0.92 \text{ hr}$$

$$ka' = 1/MAT = 1/0.92 = 1.09 \text{ hr}^{-1}$$

$$F = (149.70/67.27) \times (100/250) = 0.89$$

مثال دیگر از یک مقاله که دارو بصورت IV و فرم های مختلف خوراکی داده شده:

using Data from [Bevill et al. 1977](#)

Pharmacokinetics of Sulfamethazine in Cattle following IV and Three Oral Dosage Forms Dosage Forms

- IV Bolus 107 mg/Kg
- Oral Solution 107 mg/Kg
- Oral Rapid Release Tablet 105 mg/Kg
- Oral Sustained Release Tablet 249 mg/Kg

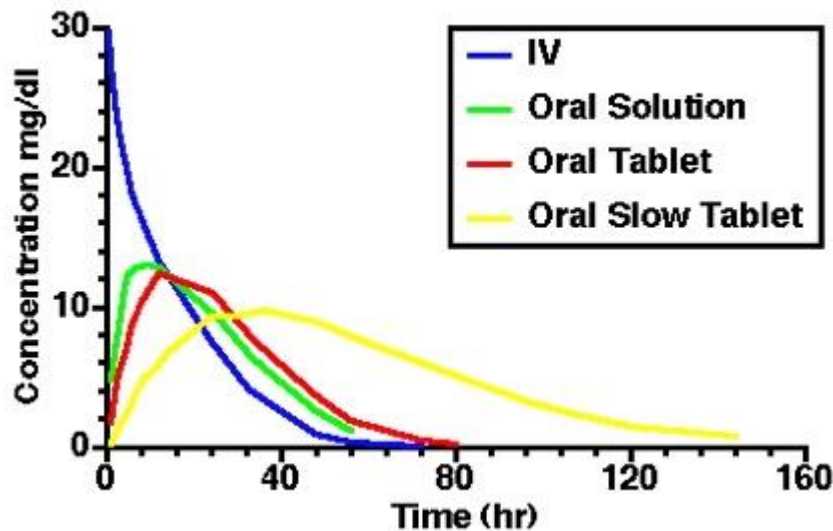


Figure 20.1.5 The Average Data from Each Dosage Form

Table 20.1.6 Non Compartmental Analysis Results

	AUC	AUMC	MRT (hr)	MAT (hr)	MDT (hr)
IV	437	6393	14.6	-	-
Solution	431	9454	21.9	7.3	-
Tablet	450	11303	25.1	10.5	3.2
Slow Tablet	765	45484	59.5	44.9	37.6

موارد مختلف برای آنها محاسبه شده از جمله MRT و MAT (IV ندارد) و مورد دیگری هم به نام **MDT** یا mean dissolution time اضافه شده. در نمودار های ریلیز اگر نمودار مقدار در برابر زمان رسم شود، سطح زیر منحنی اش مشابه حالت غیر وریدی است و با همین فرمول $AUMC/AUC$ میتوان MDT را حساب کرد.

تفاوت MRT و MDT:

MDT: ما زمانی که پروفایل انحلال را بکشیم یک منحنی به ما میدهد. همان محاسباتی را که برای مشتق اول نمودار غلظت زمان کردیم برای نمودار انحلال غلظت زمان انجام میدهند. ستون سوم میشود هر غلظتی ضربدر زمان مربوطه که میشود مشتق اول نمودار غلظت انحلال زمان. سپس مانند روش Trapezoid سطح زیر منحنی را محاسبه میکنند و نسبت به حالت غلظت زمان تقسیم میکنند و MDT را بدست می آورند. حسن آن برای ارزیابی فرآورده هاست.

Table 20.1.7 Comparison with Non Linear Regression Analysis (SAAM)

Rate Constant (hr ⁻¹)	Non Linear Regression Analysis	Non Compartmental Analysis
kel'	0.077	0.068
ka'	0.11	0.14
kd' (fast)	0.41	0.31
kd' (slow)	0.026	0.027

Non compartmental analysis:

$$kel' = 1/MRT$$

$$ka' = 1/MAT$$

$$kd' = 1/MDT$$

جدول بالا مقایسه Non compartmental و Non linear است و طبق مقادیر به دست آمده دو روش یکدیگر را تایید میکنند. در کارخانه برای مقایسه فرموله کردن فرمول های مختلف از لحاظ پیدا کردن موردی که از نظر dissolution ایده آل است میتوان از این روش Non compartmental استفاده کرد. در بسیاری اوقات بخاطر سختی محاسبات و احتمال خطا در بخشی ها، Non compartmental می تواند خیلی کمک کننده باشد.

پ.ن: منبع این قسمت فصل ۲۰ سایت boomer است. (استاد توصیه کردن برای حل مسائل بیشتر به سایت مراجعه کنید و احتمال دارد که مسائل سایت تو امتحان بیان)

قسمت دوم: IV/IVC (In vitro/in vivo correlation)

SUPAC (scale-up post-approval changes): پس از ورود فراورده به بازار، ممکن است تولیدکننده بخواهد تغییراتی در منبع خرید اجزا ماده اصلی یا اکسپیان ها، فرایند تولید و یا دستگاه های ساخت و یا تغییراتی در سایز بیج اعمال کند. در این حالت لازم است بررسی های لازم جهت تاثیرگذاری این تغییرات بر عملکرد دارو صورت گیرد. به همین دلیل با supac یک سری روش های آزمایشی بررسی فراورده بعد از اینکه وارد بازار دارو میشود (بصورت post marketing) انجام می شود که این روند به صورت روتین در بسیاری از کشور ها برقرار است و به صورت ادواری و دائم فراورده ها به تعداد آماری مشخص از بازار جمع آوری و بررسی می شوند که آیا کارایی لازم را دارند یا ندارند.

یکی از روش های بسیار ساده که برای بررسی فراورده های جامد بکار می رود dissolution profile یا بررسی روند انحلال است که در IV/IVC یکی از پارامتر های اصلی و بسیار کاربردی است.

سیر تاریخی IV/IVC از ۱۹۸۷ شروع شده و تا بحال ادامه دارد. مثلا FIP لیستی ۵۴ یا ۵۵ تایی از دارو ها دارد (در بحث فراهمی زیستی اشاره شده) که در صورت انجام روند انحلال در ۳ محیط و پاس کردن این تست ها، لازم نیست بیواکووالانسی انجام شود. اگرچه بعضی کارخانه های داروسازی اصرار داشتند که هر آنچه در کلاس یک قرار دارد شامل این قضیه شود اما در برابرش مقاومت ایجاد شد زیرا هر چه در کلاس یک است و انحلال و نفوذ خوبی دارد الزاما هم ارزی زیستی خوبی ندارد.

به طور معمول هزینه تست هم ارزی زیستی گران و حدود ۵۰-۱۰۰ هزار دلار تا ۱ میلیون دلار است ولی یک کار in vitro خیلی خوب ۱۰ هزار دلار است. بنابراین اگر بتوان با IV/IVC انحلال in vitro ی دارویی را با in vivo ی آن مرتبط کرد، میتوان بر اساس این معادلات کار هم ارزی زیستی را انجام داد. در این حالت اصطلاحا IV/IVC establishment داریم و پروتکل ای خواهیم داشت که میتوان با آن مدت، فراورده را سنجید و نیازی به انجام کار انسانی نیست. انجام این کار با دشواری هایی مواجه است از جمله اینکه چطور باید انجام شود و آیا in vitro پیش بینی کننده درستی برای in vivo هست یا نه. همچنین برای انجام این مطالعات باید تست های in vitro ای را مد نظر قرار داد که bio relevant باشند. تست ها BCS، فرمول های رفرنس و نوع variability دارو در افراد نشان میدهد که چه زمان میتوان از SUPAC یا in vitro به تنهایی استفاده کرد و نیازی به in vivo نیست.

روش کلی: بار اول نیاز به داده انسانی وجود دارد و ترجیح به انجام مطالعات به صورت crossover است، همچنین دستگاه های بررسی انحلال لازم است؛ چند سطح در این کار ایجاد می شود: A,B,C و multiple level C که ارزشمندی هر یک بحث می شود. (توضیحات بیشتر در اسلاید ۹)

General Considerations

- Human data
- Crossover studies
- Dissolution apparatus, medium, testing
- Level A recommended
- Level C useful for early development
- Level B least useful
- Multiple Level C = Level A
- Rank order IVIVC not useful

در لول A مطالعه ی انسانی کامل صورت میگیرد، برای مثال مطالعه dissolution profile کامل و کار انسانی کامل انجام شده و سپس لازم است پروفایل غلظت-زمان (extravascular) دکانوله شده و به درصد انحلال و درصد جذب تبدیل گردد، در نهایت این دو درصد به یکدیگر ارتباط داده می شوند که اگر این ارتباط خطی به اصلاح unity باشد (یعنی اگر ۱۰٪ انحلال وجود دارد، ۱۰٪ جذب داشته باشیم) و r^2 حدودا بالاتر از ۰.۹ باشد، میتوان گفت establish، IV/IVC، شده و نیازی به انجام مطالعات انسانی بعدی نیست و با این متد میتوان فرآورده را پیش بینی کرد.

لول B حالت استفاده از مومنوم، AUMC و استفاده از سیستم های گشتاوری و... است که خیلی مورد قبول نیست.

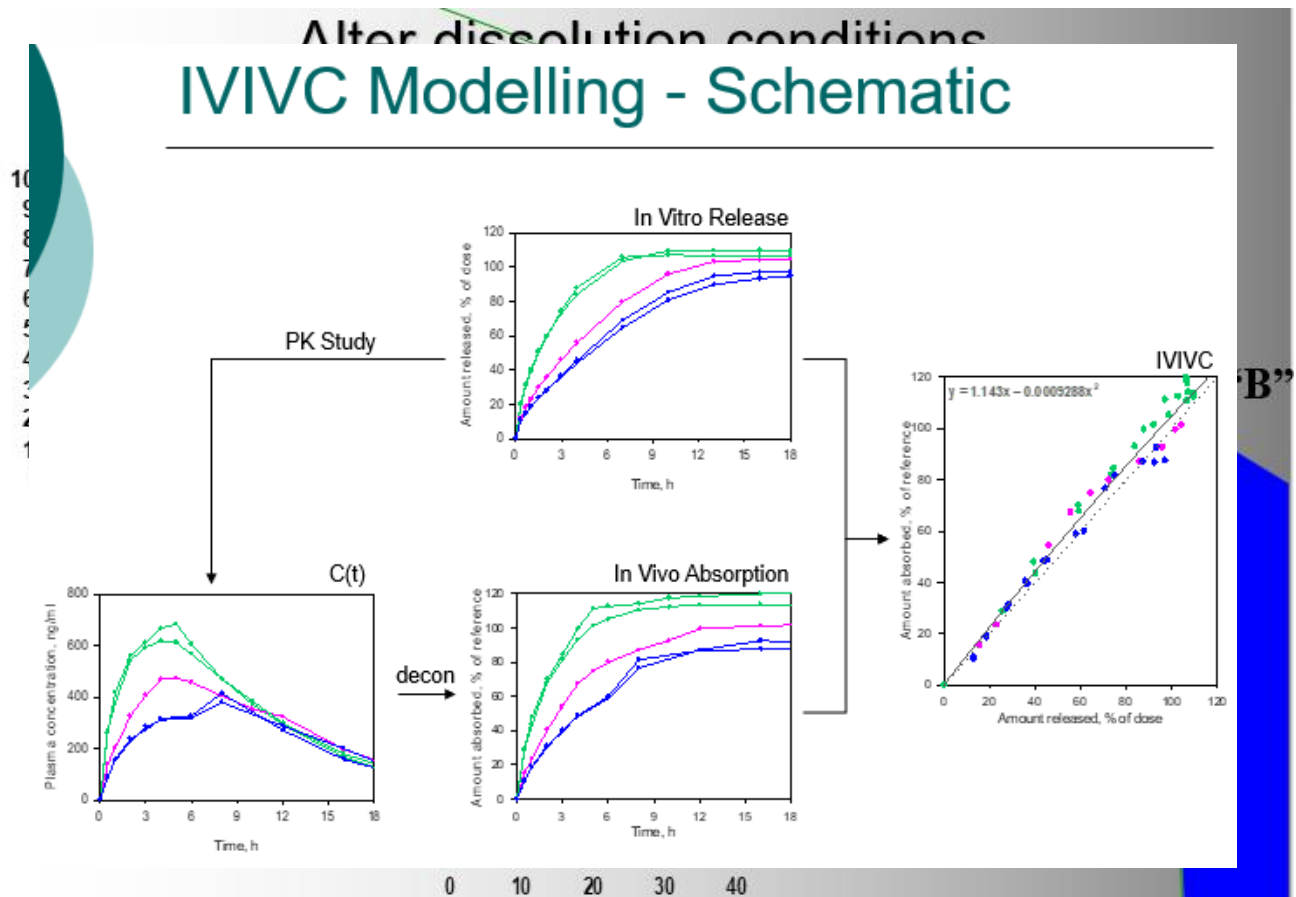
لول C نقطه ای است. به عبارت دیگر طی مطالعاتی که به صورت تحقیقی انجام شده برای مثال مشاهده شده که درصد انحلال ۱۰ دقیقه با C_{max} در *in vivo* کاملاً مرتبط بوده و در صورت بهتر یا بدتر شدن فرمول این ارتباط همچنان وجود دارد. البته استفاده از این سطح به صورت قانونی پیشنهاد نمیشود.

در صورتی که به جای یک نقطه، چند نقطه وجود داشته باشد و برای مثال انحلال ۱۰ دقیقه با ۵۰٪ C_{max} مرتبط و انحلال ۳۰ دقیقه با ۱۰۰٪ C_{max} ارتباط خطی خوب داشته باشد، در اینصورت اصطلاحاً multiple level C است و ارزش آن شبیه به سطح A است. البته از آنجایی که برقرار کردن این ارتباط کمی سخت است خیلی از این سطح استفاده نمی کنند (مگر برای استفاده در سیستم R&D خودشان). هر کدام از این سطوح در صورت تبدیل شدن به guideline قانونی، ارزشمند است و میتواند در مطالعات بعدی استفاده شود ولی در غیر این صورت میتوان آن را هنگام develop و توسعه و عرضه فرمول در کارهای آزمایشگاه و R&D کارخانه ها به کار برد.

نکته لازم به ذکر در این مطالعات این است که حداقل باید ۳ فرآورده با سرعت های ریلیز متفاوت تولید کرده و سپس در این ۳ فرمول ساخته شده مسائل *in vitro* بررسی شوند و سعی شود تا مرتبط شوند (اسلاید ۱۱). اگر بر اساس فارماکوپه بررسی صورت گیرد، حداقل استاندارد ها لازم است و در واقع شرایط فارماکوپه کف آزمون ها است. در بخش R&D متد فارماکوپه کفایت نمیکند (Conditions A) و باید متدی برای بررسی ایجاد کنیم که توانایی تشخیص افتراقی بین فرمول ها را ایجاد کند (Conditions B). معمولاً در این متد شرایط انحلال مد نظر است و لازم است شرایط سینک برقرار باشد همچنین گاهی نیاز به اضافه کردن سورفاکتانت وجود دارد تا به شرایط سینک غلبه شود. در نهایت طراحی شرایط باید طوری باشد که ۳ فرمول متفاوت را افتراق دهد.

سپس بپو دیتا هر ۳ فرمول را ایجاد کرده (نمودار آبی ممکن است iv باشد) و سپس باید به نحوی درصد انحلال با درصد جذب مرتبط شود. یکی از متد های این کار، متد ریاضی deconvolution است که عملیاتی کردن آن تخصصی بوده و نرم افزار های کینتیکی برای انجام اینکار وجود دارند.

در شکل زیر مطالعه in vitro release و مطالعه in vivo absorption (که با deconvolution نمودار غلظت-زمان

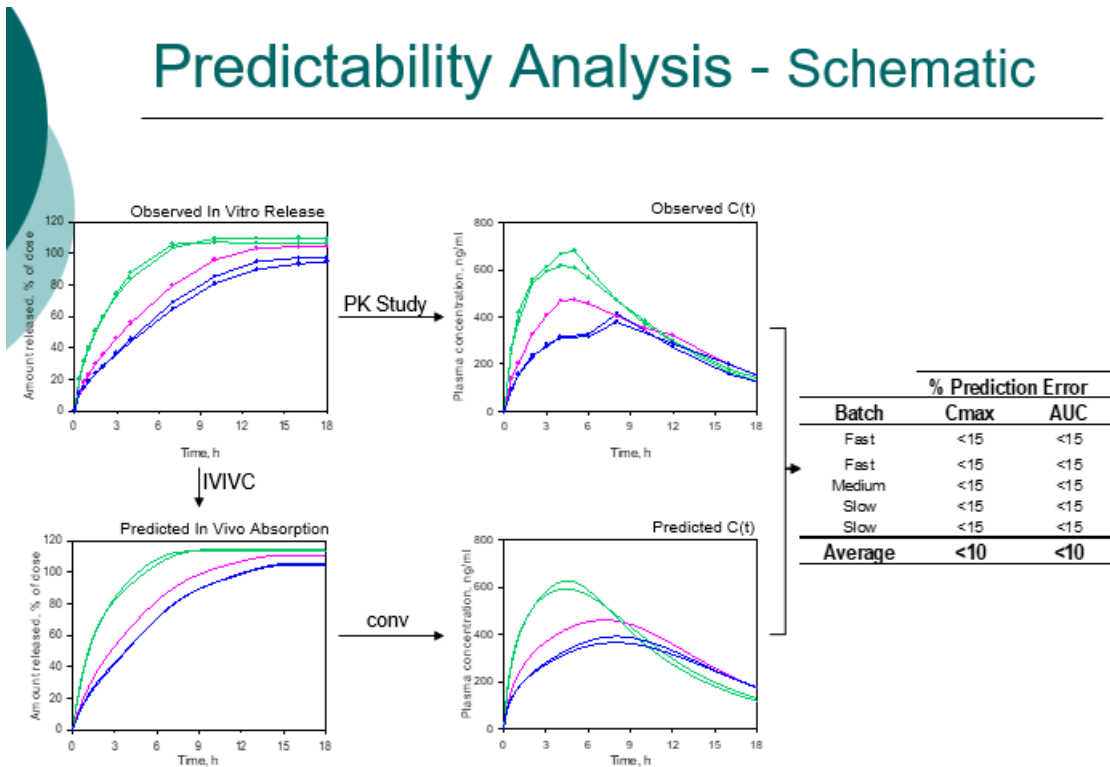


extravascular نمودار درصد جذب-زمان حاصل شده) مشاهده می شوند. که با مرتبط کردن این دو نمودار، IV/IVC به دست می آید.

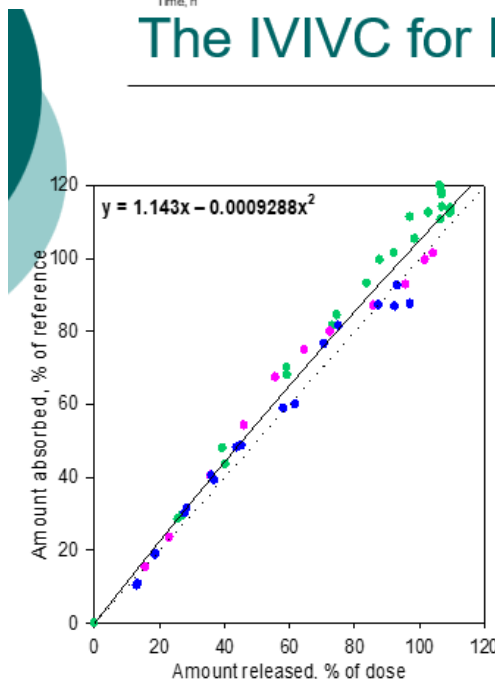
طبق نمودار حاصل شده در شکل زیر مشاهده می شود که برای مثال ۲۰ درصد مقدار جذب در برابر ۲۰ درصد مقدار ریلیز وجود دارد و $y=1.143x-0.0009288x^2$ است. بنابراین تقریباً x برابر $1x$ است (نزدیک به ۱:۱ است و دقیق نیست ولی اشکالی ندارد و مورد قبول است). علی القاعده اگر همین حالتی در مطالعات وجود داشته باشد و با مرتبط کردن فرمول های مختلف Fast (نقاط سبز) و Slow (نقاط آبی) و Medium (نقاط صورتی) ریلیز، هر ۳ کاملاً رو خط unity باشند، میتوان از این متد استفاده کرد و با بررسی *in vitro* فرمولاسیون ساخته شده *in vivo* آن را پیش بینی کرد.

بنابراین طبق صحبت های گفته شده با استفاده از *in vitro* release، *in vivo* absorption پیش بینی می شود و همچنین میتوان *in vitro* release را به pk تبدیل کرد و سپس *observed* و *predicted* را مقایسه کرد که در شکل زیر تقریباً

Predictability Analysis - Schematic



The IVIVC for ISMN GEOMATRIX

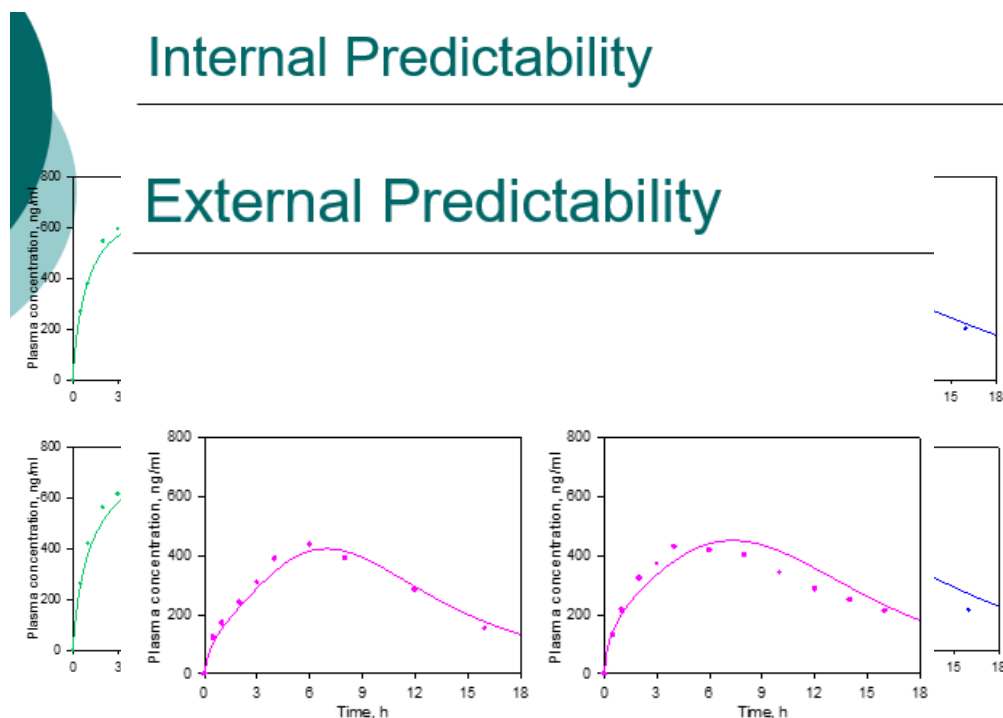


Reference necessary for
single IVIVC
IVIVC close to, but not
exactly, 1:1

منطبق اند.

در این قسمت پارامتری به نام prediction error بررسی می شود که برای محاسبه ی آن مشاهده منهای مقدار واقعی و سپس تقسیم بر مشاهده می شود که از این فرمول درصدی حاصل می شود که همان prediction error است. این مقدار در هر کار شاخصی دارد مثلا در کار in vitro باید از درصدی کمتر باشد در اینجا بعد از انجام محاسبه باید میانگین فرمول های مختلف برای C_{max} و AUC از ۱۰٪ کمتر باشد ولی برای هر کدام به صورت جداگانه از ۱۵٪ کمتر باشد.

شکل زیر predictability را در هر مورد نشان میدهد که هر کدام از نقاط نشان دهنده ی مقادیر observed و خط نشان دهنده ی مقادیر predicted است. طبق نمودار ها مقادیر observed و predicted تقریبا منطبق و فیتنس خوب و قابل قبول است.



همچنین لازم است مطالعات external predictability هم انجام شود. یعنی پیش بینی برای فرمول هایی به جز نمونه های مورد بررسی هم انجام شود و بررسی شود که آیا با این متد نمونه های دیگر (غیر از این نمونه های مورد بررسی قبلی) هم به درستی پیش بینی می شوند یا نه. در این مثال طبق شکل زیر میتوان گفت external predictability این متد برای این دارو خوب و قابل قبول است.

پس نهایتاً طبق داده های واقعی زیر، از آنجاییکه میانگین ها برای AUC و C_{max} از ۱۰٪ بالاتر نیست و همچنین برای هیچکدام از داده ها به تنهایی از ۱۵٪ بالاتر نیست؛ متد مناسب است و میتوان با آن کار کرد.

جدول صفحه ی بعد BCS Class ها را نشان می دهد که هر کدام از این کلاس ها، زیرکلاس هایی دارد (برای داروهای اسیدی جدا، برای داروهای بازی جدا) ولی موارد معمول و مورد استفاده همین ۴ کلاس اصلی هستند. (موارد ذکر شده در جدول حفظ شوند)

نکات: کلاس II بیشترین از سایر کلاس ها کاندید آزمایشات IV/IVC است.

در کلاس IV باید حتماً کار in vivo کامل انجام شود.

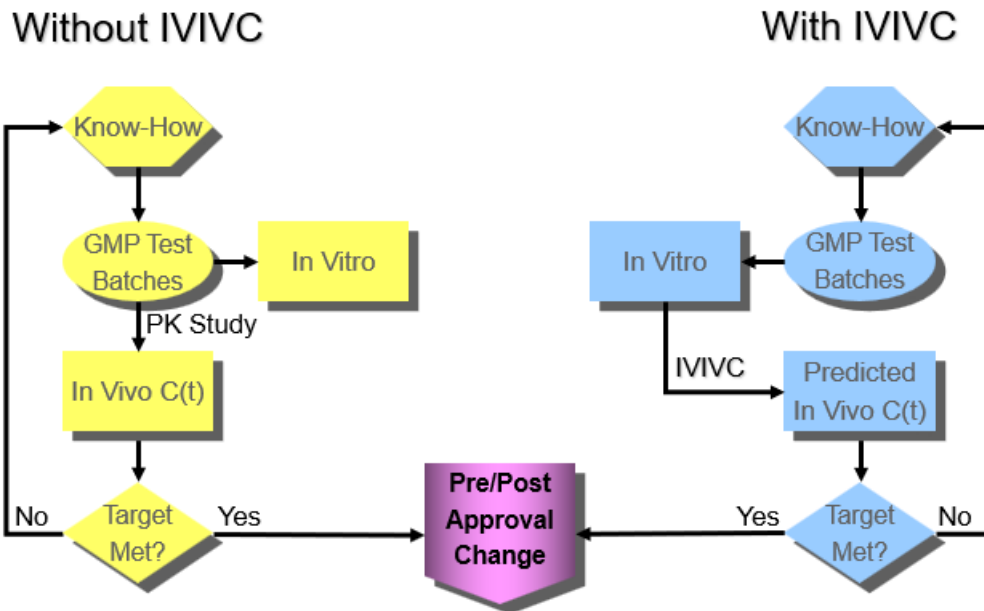
لازم به ذکر است که این موارد در مورد instant release product ها (محصولات فوری رهش) صدق می کند و برای محصولات آهسته رهش کمی متفاوت میکند.

Expectation of IVIVC: BCS & IVIVC Potential for IR Products

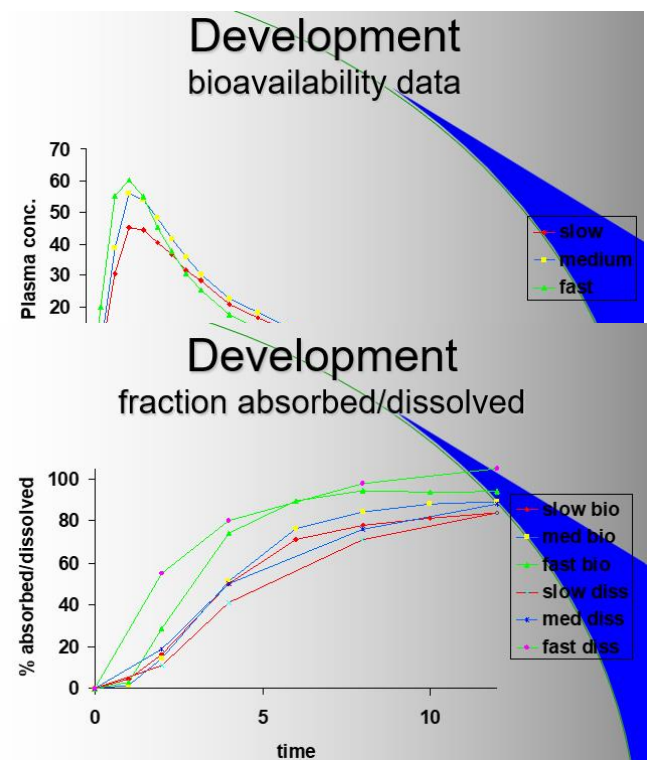
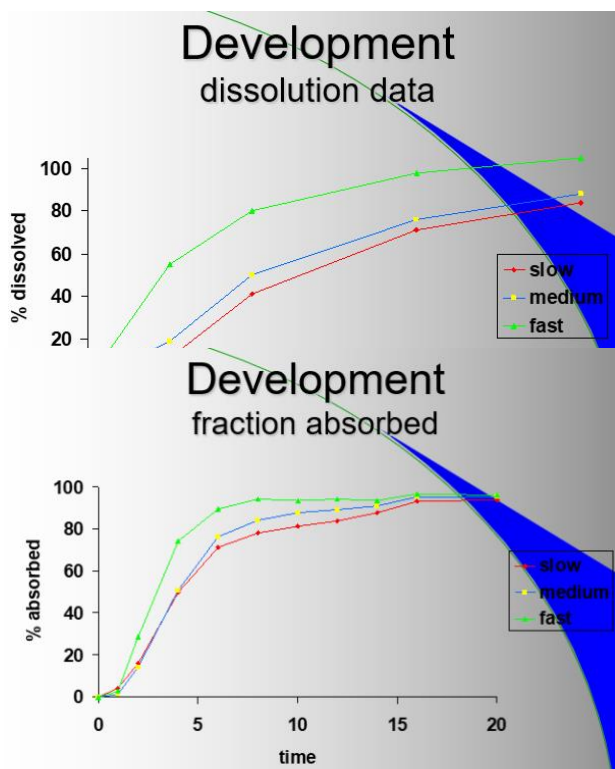
Class	Solubility	Permeability	IVIVC Potential
I	High	High	Gastric emptying may be rate limiting
II	Low	High	In vivo dissolution may be rate limiting
III	High	Low	Absorption may be rate limiting
IV	Low	Low	IVIVC unlikely
Slow	5.52	14.9	Average 6.99 7.01
Average	4.82	7.54	

در نمودار زیر تفاوت کار هنگام به کار گیری IV/IVC و عدم استفاده از آن بررسی شده و نشان داده که استفاده از آن، یکی دو مرحله روند کار را سبک تر میکند (مخصوصاً در موارد post approval change ها).

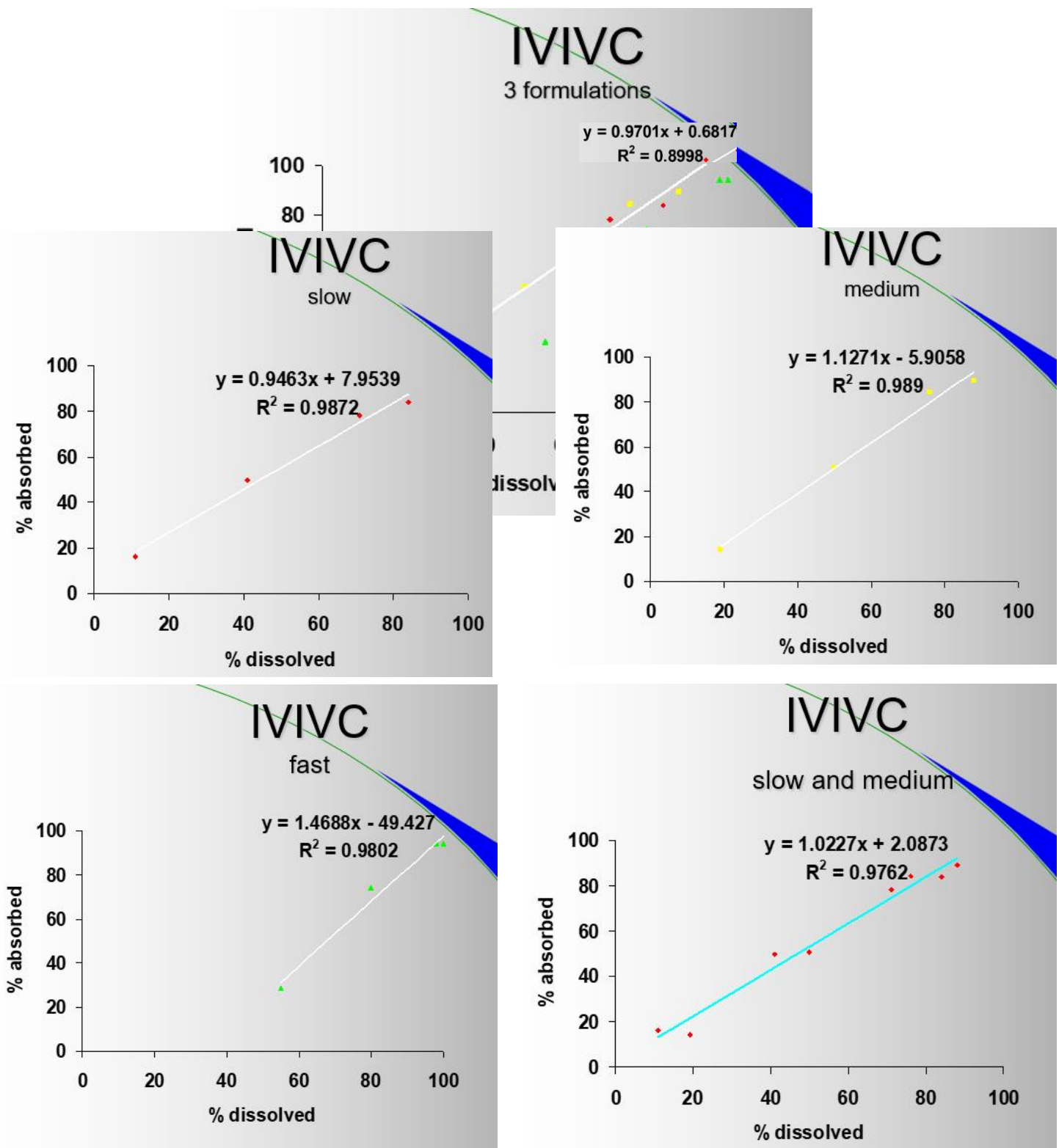
Pre- and Post-Approval Changes With and Without an IVIVC



مثال: در این مقاله دیتا های مربوط به dissolution ، bioavailability ، fraction absorbed و ۳ فرآورده (Slow, Medium, Fast) جمع آوری شده و نمودار هر کدام کشیده شده است.



سپس با مرتبط کردن داده ها به یکدیگر نمودار درصد جذب-درصد انحلال کشیده شده است: (R^2 و ضریب x هر دو مهم اند)



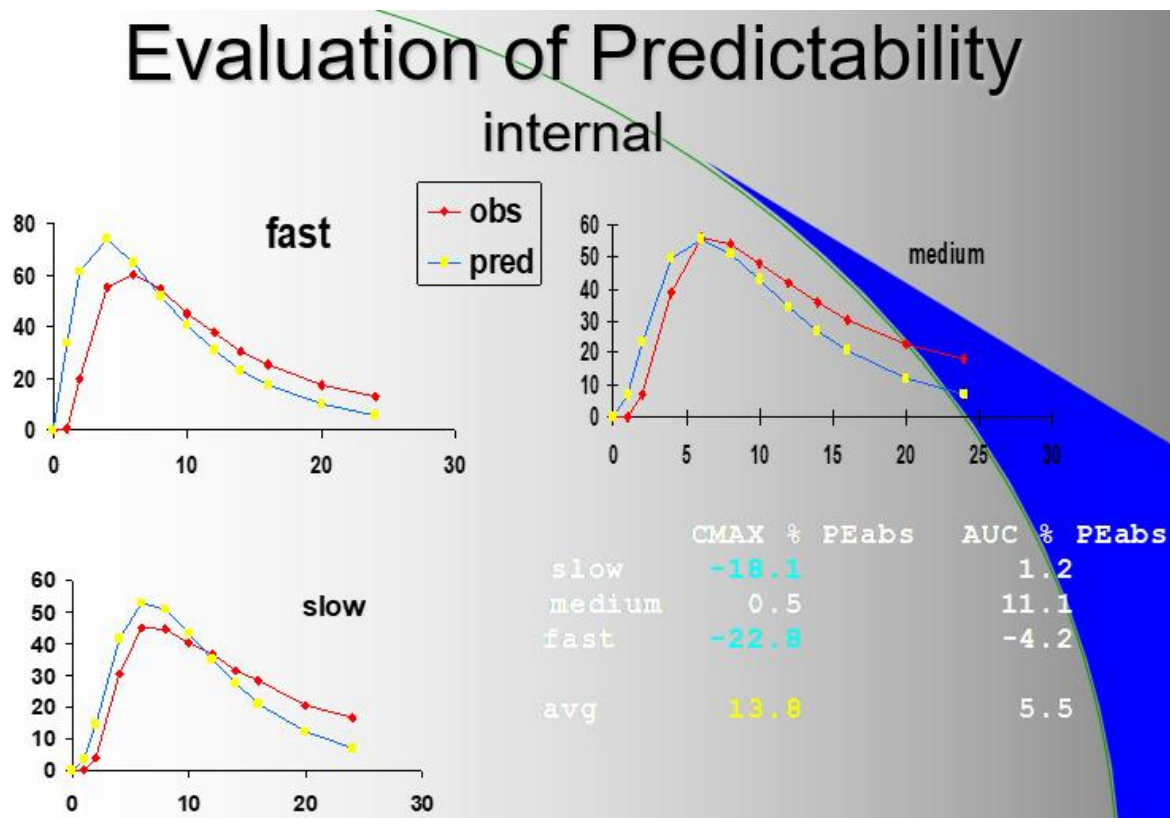
طبق نتایج به دست آمده از نمودار های زیر، این ۳ فرمولاسیون خیلی ایده آل نبودند. ضرایب x در فرم Slow ۰.۹۴، در فرم Medium ۱.۱ و در فرم Fast ۱.۴۶ هستند (همانطور که گفته شد، حالت مناسب ضریب ۱ است). همچنین با دقت در ۳ نمودار میتوان جا به جایی زیاد نقاط را دید؛ در Slow ۲۰ تا ۱۰۰ پوشش داده شده، در Medium هم تقریباً پوشش کامل وجود دارد ولی در Fast، correlation خوبی وجود ندارد و به همین دلیل در این مورد ضریب ۱.۴ شده است. این مورد در نتیجه کل

تاثیر گذار خواهد بود و همانطور که در شکل قبل مشاهده شد r^2 برابر با ۰.۸۹ است که مناسب نیست ولی ضریب ۰.۹۷ است که در نتیجه ی خنثی شدن توسط ۲ فرمول دیگر حاصل شده است. بنابراین فرمول Fast به خوبی پوشش داده نشده و این متد صرفاً برای Slow و Medium ریلیز ها کارایی دارد.

در اینجا به چند مورد از کاربرد های تخمین prediction error به صورت externally، اشاره می شود:

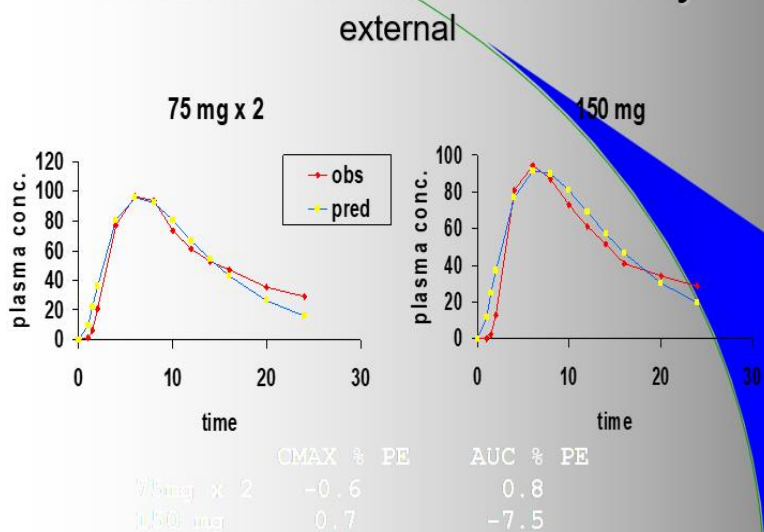
Narrow therapeutic drugs، محدود بودن تعداد ریلیز ها و یا عدم وجود قدرت پیشبینی توسط internal predictability

مثال: در داده های حاصل از این مطالعه ۱۸.۱- و ۲۲.۸- از ۱۵ بالاتر هستند، پس قابل قبول نیستند. همچنین میانگین هم ۱۳.۸ بوده و از ۱۰ بالاتر است. بنابراین این متد در C_{max} کاربرد ندارد ولی در AUC قابل استفاده است. حال اگر فرآورده instant release باشد باز هم با مشکل مواجه هستیم چرا که در این فرآورده ها گفته شد در صورت افزایش زیاد غلظت در زمان های اولیه، عوارض کلی ماده شیمیایی در بدن بروز میکند (تهوع، حالت های اولیه ی ناخوشایند و....). پس علی القاعده اگرچه ممکن است این متد برای تفکیک مناسب باشد ولی کفایت نمیکند و یا باید روند انحلال را تغییر دهیم تا بتواند قدرت پیش بینی داشته باشد و یا مطالعات in vivo انجام دهیم.



درصد های prediction error به این صورت است: کمتر از ۱۰ درصد قابل قبول، بین ۱۰ تا ۲۰ درصد inconclusive و برای جمع بندی و نتیجه گیری خوب نیست و بیشتر از ۲۰ درصد کلا مورد قبول نیست.

Evaluation of Predictability



مثال: مطالعات برای ۷۵mg انجام شده و هدف بررسی ۱۵۰ mg بوده. علی القاعده در دارو هایی که پوتنس های مختلف (Dose proportional) و کینتیک خطی دارند؛ بررسی بالاترین دوز کفایت میکند و بر همین اصل گاهی از این روش استفاده می شود. بنابراین میتوان در تطبیق دوز های مختلف هم از متد IV/IVC استفاده کرد؛ بیواکوالانسی یک دوز را بررسی کرد و بقیه را IV/IVC کار کرد و در رابطه با کیفیت گزارش داد.

(اسلاید ها و توضیحات زیر هر اسلاید مطالعه شود.)

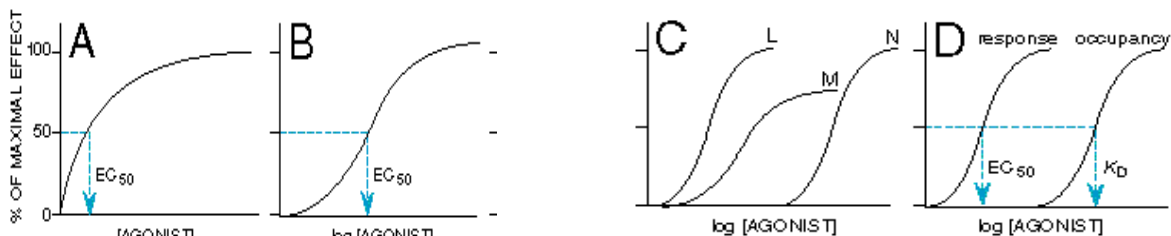
قسمت سوم: در این قسمت تنها فرمول ذکر شده و اسلاید های PK and PD in infant و neonates and special population

دارای اهمیت است. (اسلاید های ذکر شده تدریس نشدند و استاد گفتن خودتون بخونید)

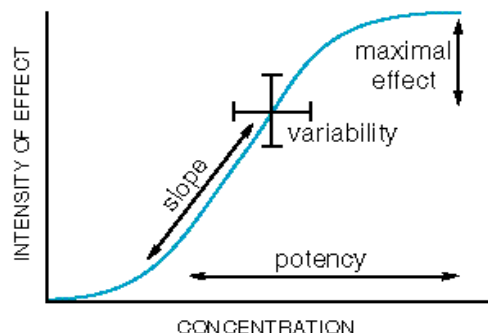
$$C_{average} = \frac{F \cdot Dose}{Cl \cdot \tau} = \frac{F \cdot Dose}{k \cdot V \cdot \tau} = \frac{1.44 F \cdot Dose \cdot t_{1/2}}{V \cdot \tau}$$

قسمت چهارم: TDM (Therapeutic drug monitoring) یا پایش سطح درمانی داروها

➤ تفاوت های بین فردی بیماران - فاکتورهای فارماکودینامیک:



نمودار غلظت - اثر دارای ۴ عامل متغیر است:



1- پوتنسی: پوتنسی بر دوز موثر است اما خیلی مهم نیست.

2- حداکثر اثر (maximal effect): معادل efficacy نیست و معمولاً مهمتر از پوتنسی است. اما ممکن است به دلیل عوارض جانبی وابسته به غلظت، قابل دستیابی نباشد.

3- شیب: مرتبط به بازه دوز

4- پاسخ هر فرد (واریانس): وابسته به ژنتیک، سن، بیماری و اثرات دارو بر عملکرد گیرنده است.

➤ تفاوت ها در جذب داروها:

حداکثر جذب در بالای SB (روده کوچک) اتفاق می افتد و تخلیه معده معمولاً مرحله محدود کننده سرعت است. AUC داروها با متوکلوپرامید و اریتروماسین افزایش می یابد و با آتروپین، فن تیازین و آنتی هیستامین ها کاهش می یابد.

اثرات غذا معمولاً غیر قابل پیش بینی است. ممکن است باعث کاهش جذب شود؛ مثل داروهای INH، ریفامپیسین و کاپتوپریل، و یا باعث افزایش جذب شود مثل کلروکین.

- داروهای با عبور اول بالا: وراپامیل و پروپرانولول که با مصرف غذا افزایش عبور اول دارند.
- اثرات اختصاصی غذاهای خاص: شیر/ آنتی اسید ها – تترا سایکلین ها – آب گریپ فروت – فلودیپین/ ترفنادین

متابولیسم عبور اول (غیر فعال شدن دارو قبل ورود به جریان عمومی):

- در لومن روده انسولین/ بنزیل پنی سیلین
- در دیواره روده تیرامین/ سالیو تامول
- در کبد پروپرانولول، وراپامیل، لیگنوکانین
- * البته مسیرهای جایگزین هم برای دور زدن عبور اول داریم؛ مثل نیتروگلیسرین زیرزبانی، انسولین اینترنازال، ارگوتامین رکتال.

➤ تفاوت ها در حذف داروها:

بیماری های کبدی مثل سیروز از دو طریق بر عبور اول اثر می گذارند:

- 1- آسیب دیدن مستقیم عملکرد سلول های کبدی
 - 2- دور زدن عبور اول و وارد شدن مستقیم داروها به جریان سیستمیک عمومی
- فراهمی زیستی می تواند خیلی افزایش یابد (مثلاً 10 برابر برای کلرمتیازول)
 - فعال شدن داروهای پرودراگ مثل ACEI ها می تواند خیلی آسیب ببیند.
 - اگر بخش های آزاد دارو بر کلیرانس اثر بگذارد، همراه شدن با یک مشکل کبدی مثل هایپوآلبومینمیا، شرایط را سخت تر می کند.
 - بعضی بیماری های کبدی خاص اثر کمی بر فارماکوکینتیک داروها دارند، مثل هپاتیت ویروسی حاد.
 - آسیب کلیوی به طور مستقیم بر کلیرانس کلیوی اثر می گذارد. همچنین اثرات غیرمستقیم بر اتصال پروتئینی و متابولیسم کبدی دارد.
 - فقط اتصال داروهای اسیدی مثل وارفارین و فنی توئین تحت تاثیر هستند.
 - پیوند کبد می تواند میزان آلبومین کم شده را جبران کند.
 - کلیرانس کبدی کاهش یافته داروهایی مثل پروپرانولول و نیکاردیپین، وابسته به فاکتورهای قابل دیالیز در پلاسمای اوره است.

نکته: بیماری های کبدی و کلیوی بر پارامتر k تاثیرگذار هستند.

نکته: در نارسایی قلبی حجم توزیع تغییر میکند و معمولاً افزایش می یابد.

نکته: در افراد چاقی که عمل bypass انجام داده اند، F دچار مشکل می شود و نمیتوان F ای که در بیماران معمول گزارش شده برای این افراد در نظر گرفت (زیرا بخشی از دستگاه گوارش حذف شده).

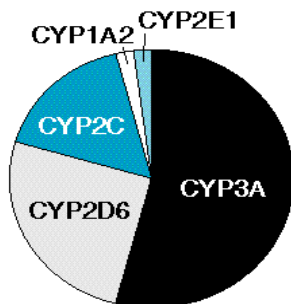
نکته: کلیرانس توتال طبق فرمول زیر محاسبه می شود بنابراین اگر فردی اختلال کبدی و سیروز یا اختلال کلیوی داشته باشد یکی از کلیرانس ها را ندارد و کلیرانس توتال آن به همان میزان کاهش می یابد. بنابراین دوز باید کاهش یابد.

$$Cl_{total} = Cl_{renal} + Cl_{hepatic} + Cl_{others}^*$$

*Others میتواند صفرا، ریه و حتی سلول های پوست باشد که بر اساس دارو و شرایط، متفاوت است.

➤ تفاوت ها در بایوترنسفورمیشن داروها:

واکنش احیا و اکسید شدن توسط سیستم P450:



این شکل پراکندگی ایزوفرم‌های اصلی P450 برای متابولیسم در انسان را نشان می‌دهد. پروتئین‌های حاوی هم که در رتیکولوم اندوپلاسمیک صاف وجود دارند، مسئول بیشتر قسمت‌های فاز 1 بایوترانسفورمیشن هستند. Superfamily بزرگی از آنزیم‌ها، 12 خانواده ژن هستند که در انسان بیان می‌شوند. زئوبیوتیک‌های مختلفی سوپسترای سیستم P450 هستند ولی همه آن‌ها حلالیت در چربی بالایی دارند. CYP3A4 ایزوفرم اصلی در انسان است که بیان (ژنی) ذاتی خارج کبدی، به خصوص در دیواره دستگاه گوارش دارد.

فاکتور های متابولیسمی با P450:

1. القای دارو یا عوامل محیطی شیمیایی: مثل افزایش متابولیسم یا کاهش داروی اصلی (مگر اینکه متابولیت فعال باشد که سبب افزایش availability یا سمیت می شود)

Agent	Isoform Induced
polycyclic aromatic hydrocarbons in cigarette smoke	CYP1A
anticonvulsants	CYP3A
chronic EtOH, acetone and isoniazid	CYP2E1

2. مهار کننده همزمان داروها:

- آنتاگونیسم رقابتی دارو برای ایزوفرم های خاص مانند کینیدین در 2D6 و فورا فیلین در 1A2

- اتصال به کمپلکس هم-آهن مانند سایمتیدین، کتوکانزول، اریترومايسين

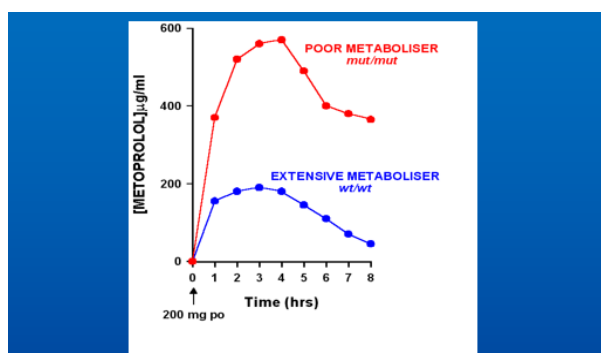
- Suicide inhibitors: مانند اتینیل استرادیول، SECobarb

3. پلی مورفیسم ژنی با ژن های CYP: نشانگر تبدیل و متابولیسم قوی یا ضعیف داروها بوسیله CYP می باشد. بهترین مثال برای CYP2D6 متابولیزه کننده های ضعیف (poor metabolizers) هستند که 10 درصد از نژاد Caucasian هستند. بیشتر از 20 آلل شناخته شده که قابل شناسایی با PCR-RFLP (pharmacogenotyping) می باشند.

نکته: پلی مورفیسم بر حجم توزیع و جذب هم اثرگذار است و همین موضوع یکی از علل variation زیاد در کارهای انسانی است.

نکته: معمولاً هم در اکثر موارد جز حالتی که فرد Fast متابولایزر باشد، دوز باید تعدیل و کم شود.

➤ پیامد های کلینیکال در واریانت های مختلف CYP2D6 برای مواردی که با 2D6 متابولیزه می شوند :



PMs show large increases in AUC compared to EMs. The high plasma levels increase the frequency of adverse drug reactions (type I) and reduces drug tolerance in PMs. In the case of METOPROLOL, PMs are at high risk of hypotension and bradycardia even at normal 'therapeutic' doses.

Cardiovascular

Flecainide Metoprolol
Propafenone Timolol
Mexilitine Propranolol

Psychoactive

Clozapine Amitriptyline
Haloperidol Imipramine
Perphenazine Clomipramine
Remoxipride
Thioridazine

*

همانند افراد فاقد عملکرد، افراد سریع متابولیزه کننده، مقدار دوبرابر

یا افزایش یافته‌ای از 2D6 دارند. این مسئله می تواند علت شکست درمان این افراد با داروهای متابولیزه شونده با این آنزیم باشد.

➤ روش های مانیتورینگ داروها:

1. با پاسخ کلینیکی :

✓ فوروزماید :

- اندیکاسیون: نارسایی قلبی
- نتیجه کاهش دوز: ادم
- نتیجه افزایش دوز: دهیدراسیون و افزایش اوره
- علامت سمیت: هایپوتنشن

توضیحات استاد: اگر دوز کم باشد ادم افزایش پیدا می کند و باید دوز را زیاد کرد. اگر دوز زیاد باشد باعث دهیدراسیون می شود و غلظت اوره بالا می رود و ممکن است هایپوتنشن سمی رخ دهد و باید دوز را کم کرد.

✓ کابی دوپا/ لوودوپا:

- اندیکاسیون: پارکینسون
- نتیجه کاهش دوز: کنترل ضعیف
- نتیجه افزایش دوز: دیس کینزی، blepharospasm {حرکات غیرقابل کنترل پلک}
- علامت سمیت: گیجی و افسردگی

✓ تیوپنتان:

- اندیکاسیون: بی هوشی
- نتیجه کاهش دوز: بی حسی ناکافی
- نتیجه افزایش دوز: بی حسی بسیار عمیق
- علامت سمیت: نارسایی تنفسی

2. با تست های in vitro برای پنجره درمانی:

	Indication	result to ↓ dose	result to ↑ dose	toxic signs
Warfarin	TE disease	high INR	low INR	Bleeding
Thyroxine	Hypothyroidism	low TSH	high TSH	Hyperthyroidism
Statin	Raised cholesterol	↑AST/CK	high TC	Myopathy

- وارفارین با بررسی INR
- تیروکسین با ارزیابی TSH
- استاتین با ارزیابی کلسترول

3. با استراتژی غلظت هدف: (در خون، بزاق، ادرار، پلاسما)

این روش را برای داروهایی که بین اثر درمانی و غلظت رابطه کمی وجود دارد و نیز برای داروهایی با پنجره درمانی باریک می توان استفاده کرد.

✓ سطح دارو با اثر درمانی و سمیت آن مشخص می شود.

✓ ریسک بالای شکست درمانی (عدم پاسخ یا بروز سمیت)

نکته: شکست درمانی وقتی اتفاق می افتد که:

(1) پنجره ی درمانی باریک باشد

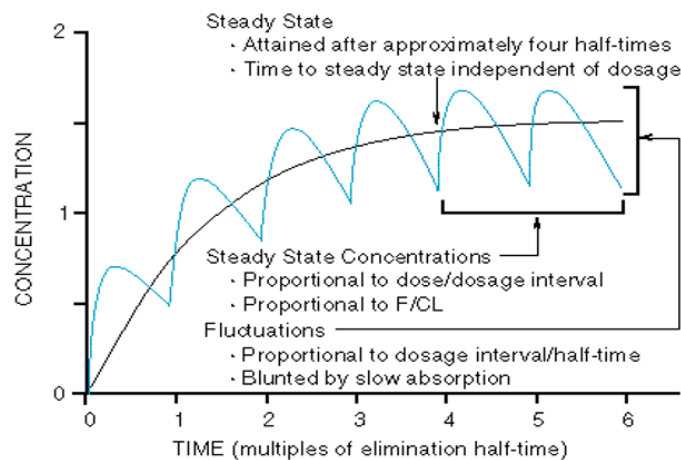
(2) فارماکوکینتیک گسترده داشته باشد. شامل موارد زیر:

حذف اشباع پذیر - فاکتورهای ژنتیکی (متابولیزه کننده های ضعیف) - بیماری های همزمان - مالتیپل دراگ تراسی
از این روش می توان میزان همکاری بیمار در مصرف داروهایش را سنجید.

➤ تکرار دوزینگ دارو برای نگهداشتن سطح steady state در یک رنج درمانی:

- Lower limit: سطحی که در آن حداقل 50 درصد از ماکسیم اثر درمانی را داشته باشیم.
 - Upper limit: سطحی که سمیت بروز می کند. سطحی که برای 5-10 درصد از بیماران سمیت می دهد.
- معمولا بهترین زمان نمونه گیری قبل از دوز بعدی است. البته برای برخی داروها متفاوت است، مثلا برای دیگوکسین هم غلظت تراف و هم غلظت 6 ساعت بعد از تجویز بررسی می شود.

در حالت معمول اگر بیمار دارویش را با یکی دو ساعت جابه جایی ساعت مصرف کند، مشکلی پیش نمی آید؛ اما برای زمان آزمایش باید به او گفته شود تا مدت یکی دو روز دارو را منظم و سر ساعت مصرف کند و چون قرار است ناشتا باشد، سعی کند آخرین دوز را طوری مصرف کند که تا زمان آزمایش خیلی غلظت پایین نیامده باشد و از نوبت دوز بعدی رد نکرده باشد. (پروتکل زمانی رعایت شود)



➤ بررسی مانیتورینگ برخی از داروها:

✓ آمینوگلیکوزیدها

مانیتورینگ و پایش این داروها در همه بیماران اجباری است. در کورتکس کلیوی با غلظت بالای 100 برابر پلاسما تجمع پیدا می کنند و بالای 95 درصد از آن ها با فیلتراسیون گلوبولی حذف می شود.

سمیت: نفروتوکسیسیته (توبول پروگزیمال) و اثر سمیت گوشی (hair cells) شامل آسیب به دو بخش:

(1) Cochlear: نقص شنوایی/ نئومایسین و آمیکاسین

(2) Vestibular: اختلال تعادلی/ استرپتومایسین، جنتامایسین

غلظت هدف برای جنتامایسین IV:

peak 30-60 min post-dose = 5-10 mg/L

(در صورت مصرف لوپ دیورتیک ها، سمیت می تواند در سطوح پایین تری نیز بروز کند (حتی زیر 2 میلی گرم بر لیتر))

Trough before next dose < 2 mg/L

در بیماران با نارسایی کلیوی، دوز یا کاهش می یابد یا فواصل مصرف افزایش می یابند.

(in anephric patients creatinine clearance = 0 : adjustment, $knr/kr = 1/20$ so dose reduced to 0.25mg/kg/d or interval increased to 160h)

● ونکومایسین

گلیکوپپتیدی بوده و در برابر کوکسی و باسیل های گرم مثبت موثر است. جذب خوراکی ضعیفی دارد و تجویز به صورت IV است.

دامنه درمانی: 5-10 میکروگرم در میلی لیتر

سمیت: سمیت کلیوی (نیاز به افزایش فواصل یا کاهش دوز)، سمیت شنوایی، سندروم Red-man (گرگرفتگی پوست اندام های انتهایی)

دفع کلیوی دارد و با روش ایمونواسی (immunoassay) و کروماتوگرافی سنجیده می شود.

● ضد تشنج ها (فنی تونین)

Therapeutic range: 40-80 $\mu\text{mol/L}$ = (10-20 $\mu\text{g/ml}$) (NB total drug)

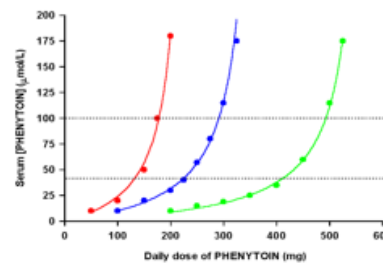
(لازم است تبدیل $\mu\text{mol/L}$ به $\mu\text{g/ml}$ را بلد باشیم).

هایپوآلبومینمیا و اوره هردو سبب افزایش نسبت داروی آزاد می شوند و احتمال سمیت بالا می رود.

سمیت: نیستاگموس، آتاکسی، گیجی

دارای خودالقایی است و مصرف غذا بر آن تاثیرگذار است.

Phenytoin, phenobarb, CBZ	↑* CYP/UGT
Lamotrigine	↑ UGT (weak)
Valproate	↓ UGT/epoxidases/CYP2C
Felbamate	↑ 3A4 ↓ 2C19
Ethosuximide	} No Effect
Gabapentin	
Tiagabine	
Vigabatrine	



● توجه داشته باشیم که این دارو به دلیل اینکه سبب افزایش فعالیت آنزیم های کبدی می شود (القا متوسط)، می تواند باعث افزایش متابولیسم برخی داروها مثل دگزامتازون، پتیدین، Warfarin، cyA، OCP و سایر داروها شود که می تواند اثرات این داروها را کاهش بدهد.

● افزایش دوز TR به میزان 25 الی 50 میلی گرم می تواند باشد و بیشتر از آن نمی تواند باشد.

● توجه داشته باشیم که این دارو به وسیله هیدروکسیله شدن متابولیزه می شود که می تواند اشباع شده و معادله سرعت آن از درجه صفر به درجه 1 برسد و نیمه عمر دارو می تواند از 10 الی 15 ساعت به 150 ساعت برسد. پنجره درمانی بسیار باریک دارد و ترجیحا کپسول 150 داده می شود و در ادامه با سوسپانسیون، دوز تنظیم می شود.

نکته: اینکه یک دارو کینتیک غیرخطی دارد فقط در محدوده درمانی بررسی می شود. حال در کسی که مشکل کبدی یا کلیوی دارد غلظت از حد درمانی بالاتر می رود و کینتیک دارویی که گفته شده خطی می باشد، ممکن است غیرخطی شود.

✓ تنوفیلین

Therapeutic range: 5-20 $\mu\text{g/ml}$ (28-110 $\mu\text{mol/L}$)

سمیت: تاکی آریتمی، استفراغ، تشنج

فراهمی زیستی دارو در فرآورده های مختلف متفاوت است و در فرمولاسیون MR پایین تر است (نسبت به مصرف در زمان P.M. یا A.M.)

کلیرانس غیرخطی: 90 درصد کبدی و 10 درصد دست نخورده در ادرار دفع می شود (در نوزادان برعکس است).

تعدیل دوز کلیوی ندارد.

اگر مشکلی در مسیر **hepatocellular** داشته باشد، باید دوزهایی که به شخص می‌دهیم را کاهش بدهیم.
در صورت امکان قبل از تجویز دوز بعدی سطح خونی مانیتور شود. و اگر شک داریم نباید لودینگ دوز بدهیم.
از تثویلین موضعی برای لاغری موضعی استفاده می‌شود.

• Alteration in Clearance:

افزایش: ریفامپین، ضد تشنج، سیگار (بیش از 10 نخ در روز با ضریب 1.6 برابر)
کاهش: اریتروماکسین، سیپروفلوکساسین، وراپامیل، پروپرانولول

✓ لیتیم

Therapeutic range : 0.6-1.2 mmol/L (4.1-8.2 mg/L) NB at plateau (pre-dose) & avoid Li-heparin tubes!

در موارد قبل **TDM** با **HPLC** آنالیز می‌شد اما لیتیم با روش جذب اتمی سنجیده می‌شود.

از لوله لیتیم-هپارین برای سنجش الکترولیت ها استفاده می‌شود.

استاد اینجا چند نوع لوله آزمایش رو معرفی کردند: 1- لوله درپوش قرمز که معمولاً افزودنی ندارند و پس از نمونه گیری خون لخته شده و سرم با سانتریفیوژ جدا می‌شود. 2- لوله درپوش آبی روشن که افزودنی آن سدیم سیترات است و کاربرد آن هم در آزمایش های انعقادی (**PT-PTT-INR**) می‌باشد. 3- لوله درپوش سبز روشن که افزودنی آن لیتیم هپارین است و برای سنجش الکترولیت استفاده می‌شود.

سمیت:

- در پنجره درمانی، ترمور ملایم به خصوص در بیک
- مسمومیت متوسط (1.5-3): ترمور شدید، آتاکسی، اسهال
- مسمومیت شدید (بالای 3): گیجی و fits

مسائل فارماکوکینتیکی:

جذب کامل دارد، فرآورده آهسته رهش آن سبب کاهش بیک می‌شود، دفع کلیوی آن بالای 95 درصد و نیمه عمر اولیه 12 ساعت است اما نیمه عمر نهایی آن بسیار بیشتر است. 70-80 درصد بازجذب در توبول پروگزیمال و عدم بازجذب در توبول دیستال (برخلاف سدیم) دارد، بیشتر دارو توسط کلیه ها دفع می‌شود و با افزایش دوره درمان مشاهده می‌شود که نیمه عمر دارو افزایش پیدا می‌کند.

توجه داشته باشیم داروهایی که باعث افزایش احتباس دارو در قسمت توبول پروگزیمال می‌شوند، ریسک سمیت با این دارو را افزایش می‌دهند. از جمله این داروها می‌توان به **ACEIs, NSAIDs, loop or thiazide diuretics** اشاره کرد و هر اتفاقی که از **Exchanging Na** جلوگیری می‌کند.

توجه داشته باشیم که این دارو در بارداری دارای خواص تراژونیک است و در شیر هم ترشح می‌شود و در شیردهی نیز منع مصرف دارد، ولی اگر بخواهیم مصرف کنیم، باید دوز افزایش یابد که به دلیل افزایش دفع کلیوی است. (سو تفاهم عدم مصرف نباید ایجاد شود، چرا که قطع لیتیم مشکلات بیشتری را ایجاد می‌کند؛ البته ناخن بچه پس از تولد مشکلی می‌شود که برطرف می‌شود)

Severe intoxication: در اکثر مواقع نیازمند انجام فرایند دیالیز است که به خاطر کلیرانس آرام این دارو است.

✓ دیگوکسین

Therapeutic range : 1-2 ng/L (taken >6h post-dosing; 1ng/L=1.3nmol/L) for inotropic effect not AF.

	Mechanism	Condition/Drug(s)
PK	↑ Vd and CL	Thyrotoxicosis/T4
	↓ Vd and/or CL	Verapamil, amiodarone, propafenone
	↑ absorption	Erythromycin, omeprazole
	↓ absorption	Exchange resins, kaolin
	↓ GFR	Any cause of renal impairment/Cyclosporine
PD	increase block of the Na pump	Hypokalaemia/Kaluretic diuretics

غلظت زیر 0.5 اثر ندارد و غلظت زیر 0.7 نیز اثر ایده‌آل ندارد.

عوارض عادی دارو شامل حالت تهوع و استفراغ و درد های شکمی است و در موارد دیگر می‌تواند برادی کاردی بدهد که دلیل آن هم افزایش بلاک قلبی **AV junction** ها می‌باشد. از دیگر عوارض آن می‌توان به اختلالات بینایی (**Xanthochromia**) اشاره کرد.

توجه داشته باشیم که 10% از باکتری های ساکن دستگاه گوارش می‌توانند این دارو را متابولیزه کنند و حجم توزیع این دارو بسیار زیاد است. (5 lit/kg)

دارو به صورت دست نخورده در ادرار دفع می‌شود.

(دارو های antineoplastic و سرکوب کننده ی ایمنی هم در جزوه ی قبلی مطرح شده بودند ولی در اسلاید های تدریس شده ذکر نشده بودند.)

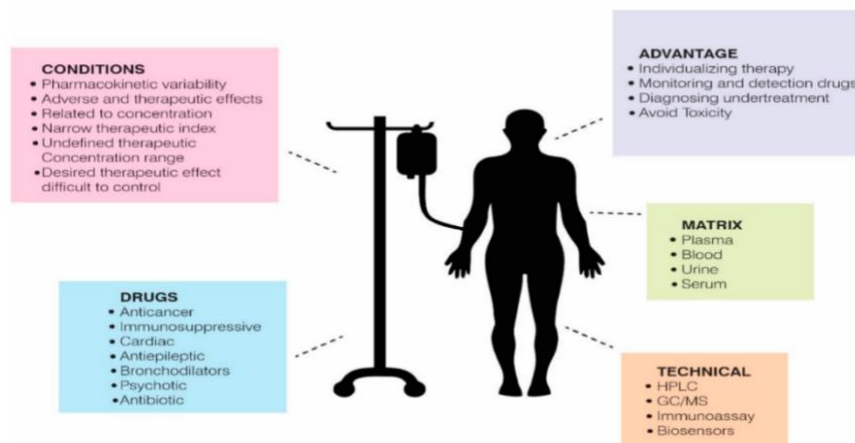
➤ مهار و القای آنزیمی توسط ضد تشنج ها:

Phenytoin, phenobarb, CBZ Lamotrigine Valproate Felbamate	↑* CYP/UGT ↑ UGT (weak) ↓ UGT/epoxidases/CYP2C ↑ 3A4 ↓ 2C19
Ethosuximide Gabapentin Tiagabine Vigabatrine	No Effect
* ↓=inhibition; ↑/↑↑=induction (+/++)	

در لیست داروهای عکس بالا، از فنیتوئین تا فبامات: باید تک تک به مونوگراف مراجعه کرد و تنظیم دوز کلی ندارند.

(استاد گفتن فصل کلینیکال بومر که یک جدول بزرگ داره که تغییرات پارامترهای فارماکوکینتیکی در سالمند و neonate و کودکان رو بررسی کرده رو خودمون بخونیم.) قسمت مربوطه از جزوه ی قبلی:

نمودار خلاصه مانیتورینگ داروها:



ویراستار ۱۴۰۰: استاد گفتن یک سری داروهای جدید و کموتراپی رو در اسلاید جدید، داخل نوید میدارن که بخونیم. تا این لحظه هنوز چیزی آپلود نکردن.

➤ تعریف (Therapeutic drug monitoring) TDM:

فرآیند TDM شامل بررسی و اندازه‌گیری غلظت داروها در پلاسما، سرم و خون بیماران است. نظارت بر داروهای درمانی یا همان TDM، در موارد زیر از اهمیت بیشتری برخوردار می‌شود:

- (1) دارو دارای پنجره درمانی کوچک باشد. (narrow therapeutic-toxic range)
- (2) تنوع زیادی در مقادیر پارامترهای فارماکوکینتیکی بین بیماران وجود دارد.
- (3) اثر درمانی به راحتی ارزیابی نمی‌شود (به عنوان مثال آنتی بیوتیک‌ها)، یا از علائم بالینی اجتناب می‌شود (به عنوان مثال تشنج). بنابراین برای مواردی مانند کاهش فشار خون (می‌تواند مستقیم B.P را اندازه‌گیری کند) یا ضد انعقادها (دوباره زمان لخته شدن را مستقیماً اندازه‌گیری می‌کنید) مفید نیست. (چراکه ارزیابی این موارد آسان است)
- (4) رابطه مستقیمی بین C_p یا غلظت و اثر دارویی در سایر نمونه‌های بیولوژیکی (به عنوان مثال بزاق) وجود دارد.
- (5) یک روش تحلیلی و آنالیزی مناسب (دقیق، کوتاه، ارزان) برای دارو در دسترس است.
- (6) اثر درمانی مورد انتظار یا مطلوب مشاهده نشده است (ممکن است مشکل جذب یا compliance بیمار باشد).
- (7) دارویی با first pass metabolism بالا مورد بررسی یا استفاده قرار گرفته است.
- (8) بیمار دارای وضعیت کلیوی تغییر یافته یا متغیر باشد که موجب شود بیشتر دارو بدون تغییر از طریق ادرار دفع شود.

داروهای تیپیک با محدوده (پنجره) درمانی کوچک در جدول مقابل آمده است:

طی این روند، داروساز و پزشک توصیه‌هایی اولیه در مورد dosing دارو را ارائه می‌دهند:

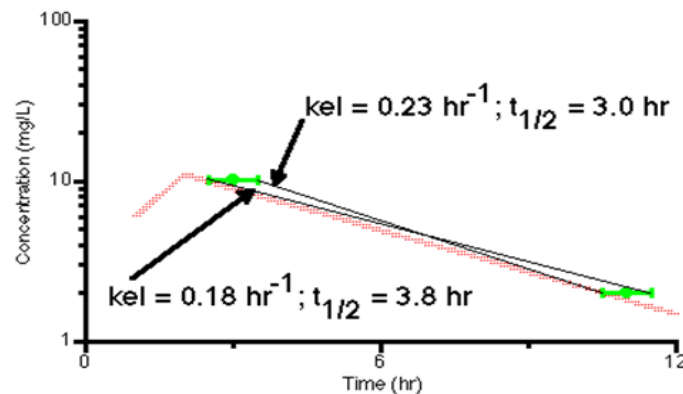
قدم اول جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز است:

- (a) در مورد بیمار: سن، وزن، جنس، قد، سیگاری بودن
- (b) اطلاعات بالینی: نیازهای دارویی، وضعیت بالینی (کلیه - کراتینین سرم؛ برون‌ده قلب، وضعیت کبد و غیره)

Table 25.2.1 Therapeutic Concentration Ranges

Drug	Therapeutic Concentration Range
Aminoglycoside (gentamicin, tobramycin)	0.5 <--> 8 mg/L
Digoxin	0.5 <--> 2.0 ug/L
Phenytoin	10 <--> 20 mg/L
Theophylline	10 <--> 20 mg/L

سپس با جمع آوری اطلاعات کافی و تجزیه ، تحلیل و سازماندهی نمونه ها، loading dose اولیه و maintenance dose را محاسبه کرده و توصیه هایی را ارائه می‌دهند. (مطابق نمودار زیر، **timing** صحیح و دقیق در تنظیم دوز نیز الزامی است و تاثیر زمان در مقادیر پارامترها را نشان می‌دهد)



نکات:

- ✓ بازبینی نتایج ارزیابی: نتیجه تحلیلی را از نظر فارماکوکینتیک ارزیابی کرده و توصیه های رژیم دوزینگ را دوباره محاسبه کنید. در صورت لزوم نمونه های دیگری بگیرید و تا زمان رسیدن به هدف، نمونه برداری را تکرار کنید.
- ✓ محاسبات فارماکوکینتیکی و dosing: از برنامه های رایانه ای یا ماشین حساب می توان برای کمک به ایجاد رژیم دوزینگ در بالین استفاده کرد. برنامه های پیچیده دیگری نیز برای محاسبه مقادیر دارویی دارو و توصیه های بیشتر در دسترس است.
- ✓ برای سیکلوسپورین، tdm مدنظره چون هم جذب و هم متابولیسم تحت تاثیر قرار می‌گیرد. در آمینوگلوکوزیدها، آمیکاسین، ونکومايسين و جنتاميسين بیشتر مطرح‌اند. برای تاکرولیموس حتما A5 3 باید مطرح شود که در تنظیم دوز موثر است. در لیدوکائین و پروکائین‌آمید و آمیودارون، خیلی الزامی بر tdm نیست.

➤ ملاحظات Dosing در کودکان:

- فرایندهای فیزیولوژیکی تعیین کننده وضعیت دارو، در طی بلوغ بیولوژیکی دچار تغییرات اساسی می شوند. بنابراین، فرایندهای **جذب، توزیع، متابولیسم و دفع** دارو در تمام دوران نوزادی و کودکی اصلاح می شود. این تغییرات به این معنی است که:
- (الف) وضعیت دارو در طی بلوغ و با قواعد بیولوژیکی تغییر می‌کند.
- (ب) تنوع زیادی برای وضعیت بسیاری از داروها در جمعیت‌های مختلف بیماران مشاهده می شود.

از دیگر مشکلات تنظیم دوز در کودکان این است که قبل از ورود داروهای جدید به بازار دارویی و انجام بررسی‌های داروهای جدید، اطلاعات کمی در مورد وضعیت دارو در نوزادان در دسترس است. همچنین انجام مطالعات در نوزادان و کودکان خردسال، به دلیل محدود بودن نمونه‌های قابل جمع آوری دشوار است. چشمگیرترین تغییرات فیزیولوژیک در سال اول رخ می دهد. برای کودکان بزرگتر از یک سال، تنظیمات دوز اغلب می‌تواند بر اساس **وزن یا مساحت سطح بدن** و بدون ایجاد مشکل‌های فراوان انجام شود.

تغییرات فارماکوکینتیک در طول رشد کودکان (تغییرات فیزیولوژیک منجر به این تغییرات می‌شود):

Table 25.3.2 Physiologic Differences between Neonates and Adults of Pharmacokinetic Importance (Hilligoss 1980)

	Neonate	Adult
Gastric acid output (mEq/10kg/hr)	0.15	2
Gastric emptying time (min)	87	65
Total body water (% of body weight)	78	60
Extracellular water (% of b.wt.)	44	19
Intracellular water (% of b.wt.)	34	41
Adipose tissue (% of b.wt.)	12	12-25
Serum albumin (gm/dL)	3.7	4.5
Glomerular filtration rate (ml/min/m ²)	11	70

1. جذب (Absorption): نوزادان پس از گذر از دوره نوزادی، دارای آکلریدریا (achlorhydria) نسبی (کم بودن میزان اسید معده) می‌باشند. ترشحات اسید معده برای رسیدن به سطح بزرگسالان، تا 3 سالگی افزایش می‌یابد؛ در نتیجه فراهمی زیستی پنی سیلین های حساس به اسید در نوزادان افزایش می‌یابد. تأخیر در تخلیه معده و بی نظمی حرکات دودی روده (irregular intestinal peristalsis) منجر به جذب کند برخی از داروها در نوزادان و کودکان خردسال می‌شود.

2. توزیع (Distribution): Total water بدن (به عنوان کسری از وزن بدن) در طول سال اول زندگی کاهش می‌یابد (به جدول بالا و ردیف 3 مراجعه کنید). مایع خارج عروقی نیز متناسب سن افراد است (یعنی آن نیز در اوایل زندگی زیاد است و به مرور کاهش می‌یابد).

به طور کلی حجم توزیع بیان شده بعنوان حجم در هر واحد وزن بدن (volume per body weight) در نوزادان، بیشتر از بزرگسالان است و در دوران کودکی به سمت بزرگسالی کاهش می‌یابد. این در مورد آمپسیلین، تیکارسیلین و آمیکاسین مشاهده شده است. به نظر می‌رسد اتصال به پروتئین های پلاسما در نوزادان تازه متولد شده در مقایسه با کودکان بزرگتر و بزرگسالان کمتر باشد که این مورد هم برای داروهای اسیدی و هم برای داروهای بازی درست است. وجود مواد رقیب، مانند بیلیروبین در نوزادان نارس، این فرایند را پیچیده می‌کند.

3. متابولیسم (Metabolism): مسیرهای مختلف متابولیسم دارو با rate های مختلفی تکامل می‌یابند و بنابراین توانایی متابولیسم داروها برای نوزاد تازه متولد شده، از نظر کمی و کیفی، با افراد مسن متفاوت است و هیچ قانون کلی نمی‌تواند برای آن تعیین شود. چند مثال می‌تواند تنوع اثرات مشاهده شده را نشان دهد.

مثال اول: کافئین در نوزادان بسیار آهسته متابولیزه شده و در طول ماه اول، تقریباً هیچ متابولیسمی اتفاق نمی‌افتد و نیمه عمر حدود 4 روز و حذف کلیوی دارد (به طور معمول یک مسیر جزئی). بین دوره 3 تا 7 ماهگی، کافئین به طور مشابه با بزرگسالان متابولیزه می‌شود و نیمه عمر در این دوره، به مقادیر مشابه بزرگسالان تغییر می‌کند. ترکیب مشابه کافئین یعنی تثوفیلین، با بررسی در 8 نوزاد که با وزن کم متولد شده بودند، نیمه عمر 13 تا 29 ساعت را نشان داد.

مثال دوم: گلوکوکورتیکوئید/سیون در بدو تولد کاملاً ناکارآمد است بنابراین برای دارویی مانند کلرامفنیکل که به طور معمول در بزرگسالان گلوکوکورتیکوئید شده و هیچ مسیر متابولیک عمده دیگری ندارد، حذف کلی آن در نوزادان نسبت به بزرگسالان، بسیار کندتر است.

مثال سوم: کانژوگه شدن با سولفات (Sulfate conjugation) از بدو تولد به خوبی توسعه یافته است؛ بنابراین حذف استامینوفن در نوزاد، که بطور عمده از طریق Sulfate conjugation صورت می‌گیرد، تفاوت زیادی با حذف در بزرگسالان ندارد.

مثال چهارم: برای داروهایی که تحت M-M یا متابولیسم اشباع قرار می‌گیرند، تأثیر سن جالب است. برای فنی‌توئین، K_m با افزایش سن تغییر نمی‌کند، اما حداکثر میزان متابولیسم و V_m در بیماران جوان کاهش می‌یابد.

Table 25.3.1 Glomerular Filtration Rate at Various Ages

Age	GFR (ml/min/m ²)
First four days	1
14 days	22
One year	70
Adult	70

4. دفع (Excretion): فیلتراسیون گلومرولی و عملکرد توبول کلیه در نوزادان نارس و نوزادان تا حدی، تکامل نیافته است. همچنین GFR نوزاد که بصورت نرمال برای سطح بدن او تنظیم شده است، به تدریج و در حدود 6 ماهگی به مقادیر بزرگسالان افزایش می‌یابد.

ظرفیت توبولار کلیوی، که با اندازه گیری کلیرانس کلیوی ماده پار/آمینو هیپوریک اسید تعیین می‌شود، 1 تا 2 ماه بعد (بعد از 6 ماهگی) به مقادیر بزرگسالان می‌رسد. بنابراین

داروهایی که دفع آن‌ها در درجه اول به مسیر دفع کلیوی بستگی دارند، مانند جنتامایسین، آمپی سیلین و فوروزماید، در neonate و young infants، زمان حذف طولانی (prolonged elimination times) دارند؛ یعنی کلیرانس کلیوی این داروها نسبت به بزرگسالان کاهش می‌یابد.

✓ توصیه های در ارتباط با دوز مصرفی داروها در کودکان:

برای برخی از داروها، ایجاد فارماکوکینتیک دقیق در دوزینگ دارویی برای بیماران کودک عملی نیست؛ به دلیل اینکه یا داده های کافی برای برآورد دقیق رژیم دوزینگ وجود ندارد و یا تنوع زیادی در مقادیر پارامترها بین بیمارهای مختلف وجود دارد. رژیم های دوزینگ را می توان از متن های مختلف مرجع، مانند کتاب دوزینگ کودکان تعیین کرد. **تنظیمات می تواند بر اساس وزن، سطح بدن یا سن باشد.**

این فرمول ها براساس دوز، تصحیح شده اند:

• Dosing based on weight, e.g. per mg doses or Clark's rule

$$\text{Child Dose} = \frac{\text{Weight in lb} \bullet \text{Adult Dose}}{150}$$

Equation 25.3.1 Clark's Rule

• Dosing based on surface area, e.g. per m²
• Dosing based on age, e.g. Young's rule for children older than 2 years

$$\text{Child Dose} = \frac{\text{Age in years}}{\text{Age in years} + 12} \bullet \text{Adult Dose}$$

Equation 25.3.2 Young's Rule

➤ ملاحظات Dosing در سالمندان:

اگرچه بیماران سالمند فقط 11٪ از جمعیت آمریکای شمالی را تشکیل می دهند، اما 30٪ از کل هزینه های داروها را متحمل می شوند. پیش بینی می شود طی 30 سال آینده این ارقام به ترتیب 16-18٪ و 40٪ باشد. اگرچه افراد مسن گروه عمده ای از مصرف کنندگان داروها هستند، اما بیشتر مطالعات دارویی روی بیماران با دواطلبان 55 سال یا کمتر انجام می شود. بروز سمیت دارویی از حدود 20 سال تا 79 سال، تا هفت برابر افزایش می یابد. (از 3٪ در 20-29 سال به 21٪ در 70-79 سال). بخشی از این افزایش ممکن است به دلیل مصرف داروهای متعدد و تداخلات دارویی باشد. در حقیقت می توان گفت که بخش قابل توجهی از این افزایش سمیت دارویی به دلیل اطلاعات ناکافی از تغییرات در فرایندهای ADME داروها با افزایش سن است. ما برخی از تغییرات فیزیولوژیکی را که در پیری اتفاق می افتد، مورد توجه قرار داده و سپس فرایندهای ADME را بررسی خواهیم کرد.

تغییرات فارماکوکینتیک در اثر افزایش سن (تغییرات فیزیولوژیک منجر به این تغییرات می شود):

1. جذب (Absorption): همانطور که در جدول

ذکر شده است، تعدادی از تغییرات فیزیولوژیکی وجود دارند که بطور بالقوه جذب دارو را تغییر می دهند؛ مثل: تحرک دستگاه گوارش، تغییرات pH و ...

برای برخی از ترکیباتی که به طور فعال جذب می شوند، کاهش جذب در افراد مسن مشاهده شده است (به عنوان مثال گالاکتوز، کلسیم، تیامین و آهن). جذب اکثر داروهایی که تحت تاثیر فرایندهای غیرفعال هستند، به طور کلی تحت تاثیر قرار نمی گیرد. فقط t_{max} برای **تولبوتامید** در افراد مسن در مقابل جوانان کاهش می یابد. برای سایر داروهای مورد مطالعه، از جمله L-Dopa، متوپرولول، پروپرانولول، سایمتیدین و دیگوسین هیچ تغییری مشاهده نشده که تنها بتوانیم آن را به جذب نسبت دهیم. مقادیر بالاتر C_{pmax} در تعدادی از موارد مشاهده شد، با این حال بیشتر این تغییرات را می توان با تغییر در توزیع یا **کلیرانس** توضیح داد.

2. توزیع (Distribution): با افزایش سن بیمار

ممکن است تغییراتی در ترکیب بندی بدن ایجاد شود. چربی بدن ممکن است از 15٪ به 30٪ افزایش یابد و توده عضلانی بدون چربی متناسب با وزن کل بدن کاهش یابد. این باید

	Altered Physiology	Clinical Consideration
Absorption	gastric acid secretion, gastric pH, GI blood flow, pancreatic trypsin, GI motility	Altered dissolution rate, possible decreased absorption rate, time of onset delayed
Distribution		
Body Composition	total body water, lean body weight, body fat (female > male)	Polar drugs tend to have Vd, lipid-soluble drugs Vd
Protein Binding	serum albumin, a ⁺ , GP, gamma globulin, RBC binding	free fraction of acidic drugs, free fraction of basic drugs
Metabolism	enzyme induction, hepatic blood flow, hepatic mass, acetylation, glucuronidation, mixed function	decreased metabolism and clearance influenced by environmental factors (e.g. smoking, nutrition) oxidation system
Excretion	GFR, renal plasma flow, active secretion	decreased renal clearance, half-life

چربی بدن ممکن است از 15٪ به 30٪ افزایش یابد و توده عضلانی بدون چربی متناسب با وزن کل بدن کاهش یابد. این باید

نشانگر مقادیر V کمتری برای داروهایی که در Central compartment می‌مانند، باشد؛ درحالی‌که برای داروهای محلول در لیپید، مقادیر V واضحاً بیشتر می‌شود. حجم توزیع (V_d) دپازپام و کلردیازپوکساید در افراد مسن بیشتر است؛ درحالی‌که، حجم توزیع لورازپام و اگزاپام نسبتاً بدون تغییر بوده است. حلالیت در چربی برای دو داروی اول بسیار بیشتر از دو داروی دوم است.

اگرچه غلظت کل پروتئین پلاسما نسبتاً ثابت باقی می‌ماند، اما غلظت آلبومین در افراد مسن کمتر است. کسر فنی توئین باند نشده (میزان داروی آزاد در خون) 25 تا 40% در افراد مسن، افزایش می‌یابد؛ با این حال همانطور که قبلاً هم توضیح داده شد، این امر همچنین منجر به افزایش کلیرانس می‌شود. در مورد دپازپام مشخص شده است که درصد داروی باند نشده می‌تواند با سن، برای زنان ارتباط داشته باشد اما برای مردان ارتباط ندارد. تداخلات دارویی مبتنی بر اتصال به پروتئین و سایر عوامل می‌تواند در افراد مسن مشهود باشد، زیرا آنها به طور معمول داروهای متنوعی مصرف می‌کنند. برون ده قلب در افراد مسن کاهش می‌یابد، بنابراین انتظار می‌رود توزیع در کلیه ها و کبد کاهش یابد. برای داروهای high extraction، این موضوع می‌تواند حذف کلی دارو را تحت تاثیر قرار دهد.

3. متابولیسم (Metabolism): کبد ارگان اصلی درگیر در متابولیسم است و همانطور که در جدول نشان داده شده، جریان خون کبد و توده کبدی با افزایش سن، کاهش می‌یابد. همانطور که در بخش قبلی ذکر شد، اتصال پروتئینی (به ویژه اتصال به آلبومین) نیز کاهش می‌یابد. سومین عامل تعیین کننده متابولیسم دارو، کلیرانس ذاتی (intrinsic clearance) است که کاملاً متغیر است و به مسیر متابولیسم بستگی دارد. به نظر می‌رسد استیل‌شدن (Acetylation) با افزایش سن تغییر نکند، پس کلیرانس ایزونیاژید تغییر نمی‌کند. نیز به نظر می‌رسد که برای برخی از داروهای که تحت متابولیسم فاز یک (اکسیداسیون و احیا) قرار می‌گیرند، متابولیسم با افزایش سن کاهش می‌یابد. به عنوان مثال می‌توان به لیدوکائین، فنی توئین، پروپرانولول و تنوفیلین اشاره کرد. برای سایر داروهای که تحت متابولیسم فاز II قرار می‌گیرند (کنژوگ‌شدن)، با افزایش سن، متابولیسم تغییر زیادی نمی‌کند که از جمله آن‌ها، ایزونیاژید (استیل‌اسیون) و تمازپام (گلوکوروئیداسیون) هستند.

4. حذف (Elimination): با افزایش سن، روند فیلتراسیون گلومرولی با کاهش اندازه کلیه (20%)، کاهش تعداد نفرون (35%)، کاهش تعداد گلومرول های عملکردی (30%) و کاهش جریان خون کلیوی (40-50%)، کاهش می‌یابد. کراتینین سرم (SrCr) نیز با افزایش سن و به دلیل کاهش توده عضلانی، کاهش می‌یابد.

با این حال، از فرمول های ارائه شده در بخش مربوط به بیماری کلیوی می‌تواند برای محاسبه کلیرانس کراتینین به عنوان تابعی از سن و در نتیجه ایجاد تنظیمات رژیم دوزینگ استفاده کنند. داروهای که از طریق کلیه دفع می‌شود و در بیماران مسن باید تنظیمات دوز آن انجام شود شامل آمینوگلیکوزیدها، دیگوکسین، لیتیم، متوترکسات، کینیدین و تتراسایکلین ها (به جز داکسی سایکلین) می‌باشند.

✓ توصیه های در ارتباط با دوز مصرفی داروها در سالمندان:

اثرات سن بر میزان مصرف دارو به ترکیب خاص مورد نظر (داروی خاص) و ویژگی های جمعیت مورد مطالعه بستگی دارد. هنگام ارزیابی مطالعات سالمندان، مهم است که بین بیماران long-term-care که سالم به نظر نمی‌رسند و افراد مسن فعال (افراد بالای 65 سال و شاید بالاتر) که در جامعه زندگی می‌کنند، تفاوت قائل شویم. برخی از تغییراتی که به افراد مسن نسبت داده می‌شود ممکن است به دلیل عدم تحرک بیمار یا بیماری زمینه‌ای او باشد. همچنین به دلیل تغییر ترکیب بندی بدن بین زن و مرد، اغلب تمایز بین این گروه‌ها مهم است. از نظر تعدیل رژیم دوزینگ برای بعضی از داروها مانند آمینوگلیکوزیدها، تنظیم دوز به صورت مداوم و با تغییر ثابت کلیرانس کراتینین، همگام با افزایش سن تحت تاثیر قرار می‌گیرد که منعکس کننده تغییر مشابه برای کلیرانس داروهای مورد بحث است.

در جداول زیر اطلاعات برخی از پارامترهای فارماکوکینتیکی تعدادی از داروها در گروه سنی کودکان (راست) و سالمندان (چپ) دیده می‌شود.

An illustration of the type of change in pharmacokinetics with age is shown in the following table.

Drug	Elderly			Young		
	Vd (L/kg)	t _{1/2} (hr)	CL	Vd (L/kg)	t _{1/2} (hr)	CL
Ampicillin	0.3 ± 0.04	6.7 ± 5.9	0.08 L/hr/kg	0.3 ± 0.04	1.7 ± 0.5	0.18
Chlordiazepoxide	0.38	40	10 ml/min	0.26	7	30
Digoxin	4.1 ± 0.9	70 ± 13	0.8 ± 0.2 ml/min/kg	5.3 ± 0.6	37 ± 4.5	1.7 ± 0.2
Nitrazepam	4.8 ± 1.7	40 ± 16	4.7 ± 1.5 L/hr	2.4 ± 0.8	29 ± 7.4	4.1 ± 2
Phenylbutazone	0.1 ± 0.02	87 ± 11	2.75 ml/min/kg	0.16	110	2.9
Warfarin	0.2 ± 0.01	44 ± 10	3.3 ± 0.5 ml/min/kg	0.2 ± 0.3	37 ± 2	3.8 ± 0.6

Age group	Volume term (L/kg)	Half-life (hr)	Total body clearance (ml/min/kg)
Theophylline			
Premature neonates	0.62(0.19-1.0)	26.9(14.4-57.7)	19(6.3-29.9)
Infants	0.44(0.16-0.83)	4.6(0.8-8.6)	76(28-156)
Children	0.44(0.20-0.68)	3.4(1.9-8.5)	95(60-221)
Adults	0.47(0.33-0.72)	5.7(2.9-8.3)	65(32-131)
Gentamicin			
	V _c		TBC (ml/min/1.73 m ²)
Preterm infants and full-term infants	0.48	5.7	21.0
Infants and children	0.28	1.4	130
Adults	0.21	2.1	95
Chloramphenicol			
	V _d		TBC (ml/hr/kg)
Infants (11-56 d)		10	
Infants (1-12 mo)	0.90	5.5	50-400
Children (1-11 yr)	0.90	4.4	100-400
Adults	0.4-0.9	2-5	100-300