

اصول پایه مربوط به داروشناسی

Tae Kyun Kim, Shinju Obara, and Ken B. Johnson

اصول فارماکوکینتیک

مفاهیم پایه فارماکوکینتیک

اصول فارماکودینامیک

قدرت و اثر داروها

تداخلات داروی بیهوشی

گروه‌های خاص

تأثیر چاقی بر داروهای بیهوشی

تأثیر افزایش سن در بیهوشی

فارماکولوژی دارویی

خلاصه

سوالات مربوط به این فصل

کادر ۱-۴. تعریف اصطلاحات پایه فارماکولوژی

فارماکوکینتیک: رابطه بین دوز دارو و غلظت دارو در محل اثر دارو

بیوفاز: تأخیر زمانی بین تغییرات در غلظت پلاسما و اثر دارو

غلظت محل اثر: یک محل مجازی به دست آمده با استفاده از

فرمول‌های ریاضی که در آن داروی بیهوشی از اثر خود بهره می‌برد.

سینتیک فرانت‌اند (رابط کاربری): توصیفی از رفتار داخل وریدی

دارو بلافاصله پس از تزریق.

سینتیک بک‌اند (ظاهری): توصیفی از رفتار داخل وریدی دارو هنگام

تزریق به صورت انفوزیون مداوم، از جمله دوره زمانی پس از پایان

انفوزیون.

نیمه عمر حساس به بافت: توصیفی از زمان لازم برای غلظت دارو به

منظور کاهش ۵۰ درصدی پس از پایان انفوزیون دارو، بر مبنای

مدت زمان انفوزیون (بافت).

فارماکودینامیک: توصیفی از آنچه که دارو در بدن از جمله رابطه بین

غلظت دارو و اثر دارویی انجام می‌دهد.

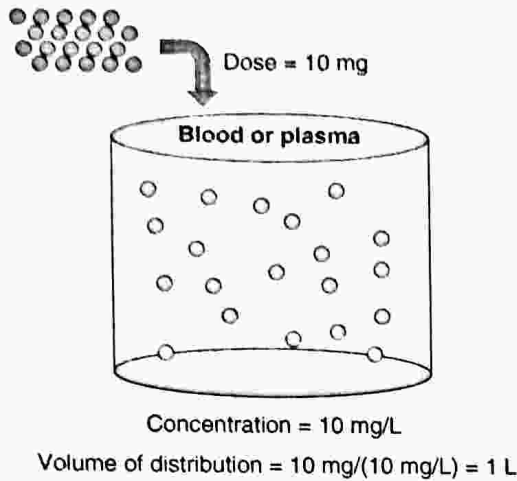
محدوده پویا: محدوده غلظت دارو که در آن تغییرات در اثر دارو رخ

می‌دهد. سطوح دارویی کمتر از محدوده پویا بی‌اثر هستند؛ سطوح

بالتر از محدوده پویا اثر دیگری ارائه نمی‌کنند.

ضددردی، آرام‌بخشی و شل‌کنندگی عضلات هستند. بنابراین، واکنش‌های فارماکودینامیکی می‌توانند عمیقاً اثر داروی بیهوشی را تحت تأثیر قرار دهند. تخمین دوز مناسب داروی بیهوشی مستلزم بررسی فاکتورهایی شامل: سن، طبیعت بدن، جنس، قرارگیری مزمن در معرض اپیوئیدها،

اصول پایه فارماکولوژی، عنصر اصلی پایه علمی بیهوشی دهنده است. این فصل بررسی اصول کلیدی در فارماکولوژی بالینی توصیف می‌کند و عملکرد داروی بیهوشی را ارائه می‌دهد. کادر ۱-۴ تعاریف برخی اصطلاحات فارماکولوژیک اولیه را ذکر می‌کند. مفاهیم فارماکوکینتیک شامل حجم‌های توزیع، کلیرانس دارو، انتقال داروها بین پلاسما و بافت‌ها و اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد. بخش فارماکوکینتیک، هم‌فرایندهای فیزیولوژیکی که فارماکوکینتیک‌ها را تعیین می‌کند و هم مدل‌های ریاضی که در ارتباط دوز با غلظت است را تعیین می‌کنند. متخصصین بیهوشی بندرت فقط یک دارو را تزریق می‌کنند. بیشتر داروهای بیهوشی ترکیبی از چند دارو با اهداف خاصیت



شکل ۱-۴. طرح کلی مدل تک مخزن حجم توزیع. گروه نقاط قرمز در بالای صفحه نشان‌دهنده دوز بولوس است که هنگام تزریق به مخزن آب، به طور مساوی در مخزن توزیع می‌شود.

در نظر گرفتن اینکه چه مقدار دارو مصرف شده، یک ویژگی طبیعی می‌باشد.

بدن انسان‌ها مخزن آب نیست. به محض تزریق دارو، آن شروع به پاک‌شدن از بدن شود. برای توضیح این در طرح کلی ارائه شده در شکل ۱-۴، شیری به مخزن اضافه شده تا حذف دارو از بدن (شکل ۲-۴) را مدل‌سازی کند. با استفاده از معادله ۱، تخمین حجم توزیع بدون توجه حذف، منجر به برآوردهای حجم توزیعی که بزرگتر از حجم اولیه می‌شوند می‌گردد. برای اصلاح تعاریف حجم توزیع، مقدار دارویی که در زمان معین t وجود دارد، بر غلظت در همان زمان تقسیم می‌شود.

$$V_d = \frac{\text{Amount } (t)}{\text{Concentration } (t)}$$

در صورت وقوع فرآیند مرحله اول (یعنی، حذف متناسب با غلظت در آن زمان است)، حجم توزیع محاسبه شده با معادله ۲ ثابت خواهد بود (شکل‌های ۲-۴ و ۳-۴).

با تزریق داخل وریدی دارو، برخی داروها در حجم عروقی باقی می‌مانند، اما بیشتر داروها به بافت‌های محیطی توزیع می‌شوند. این توزیع اغلب به عنوان حجم‌های اضافی توزیع (مخازن) متصل به مخزن مرکزی (حجم خون یا پلاسما) نشان داده شده است. حجم‌های توزیع محیطی،

بنزودیازپین‌ها یا الکل، وجود بیماری قلبی، ربوی، کلیوی یا کبدی، و میزان از دست دادن خون یا کمبود آب و سایر عوامل می‌باشند. دو مورد از این عوامل یعنی طبیعت بدن و سن، به عنوان نمونه‌هایی از عوامل تأثیرگذار بر فارماکولوژی داروی بیهوشی مورد بحث قرار می‌گیرد.

اصول فارماکوکینتیک

فارماکوکینتیک رابطه بین دوز و غلظت دارو در پلاسما یا جایگاه اثر دارو در زمان را توصیف می‌کند. فرایندهای جذب، توزیع و حذف (متابولیسم و دفع) بر این رابطه اثر می‌کنند. جذب مربوط به تزریق داخل وریدی داروها نیست، بلکه مرتبط با تمام راه‌های انتقال دارو می‌باشد. دوره زمانی تزریق داخل وریدی داروها تابع حجم و کلیرانس توزیع می‌باشد. برآورد حجم‌ها و کلیرانس‌های توزیع با پارامترهای فارماکوکینتیک بیان می‌شوند. پارامترهای فارماکوکینتیک از فرمول‌های ریاضی متناسب با مقدار خون یا غلظت‌های پلاسمای اندازه‌گیری شده در طول زمان پس از دوز دارو مشخص می‌آیند.

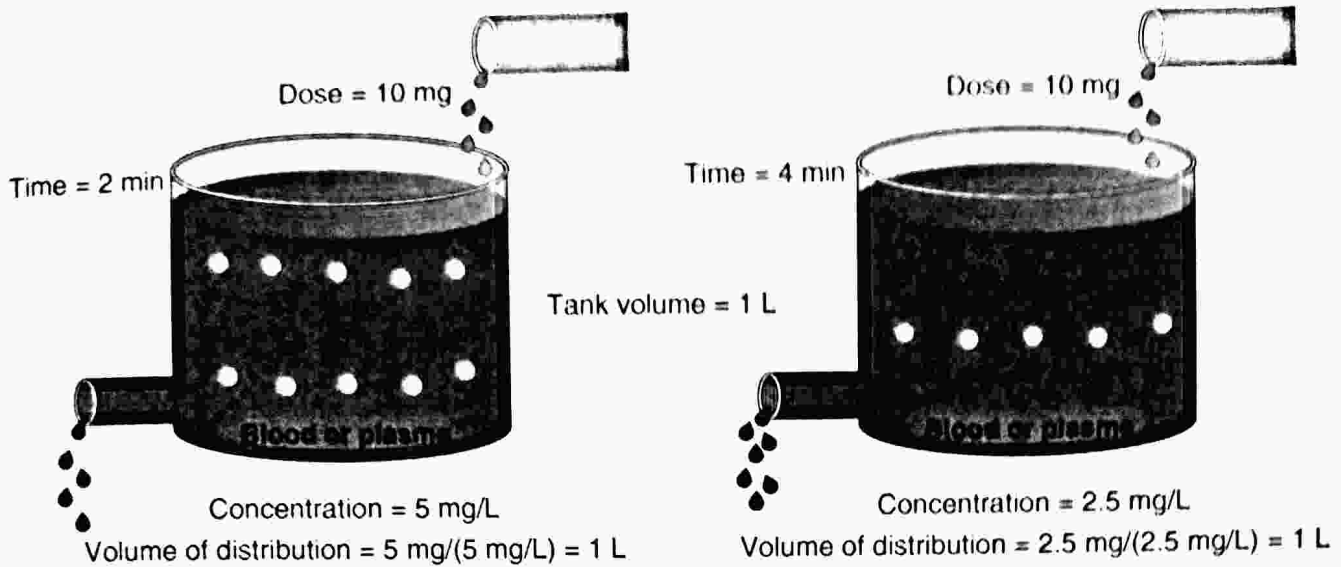
مفاهیم پایه فارماکوکینتیک

حجم توزیع

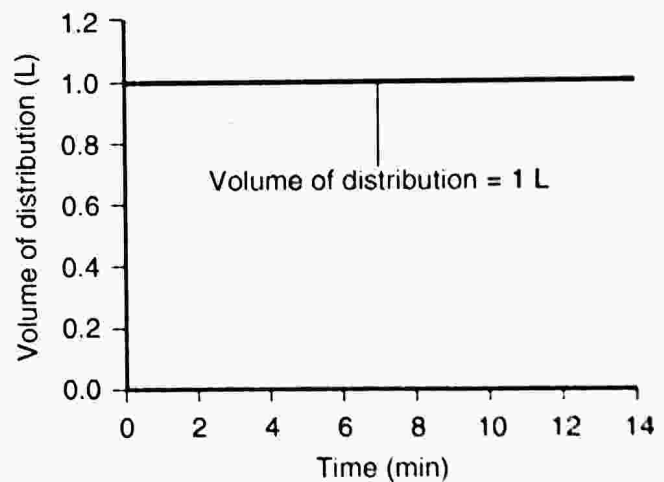
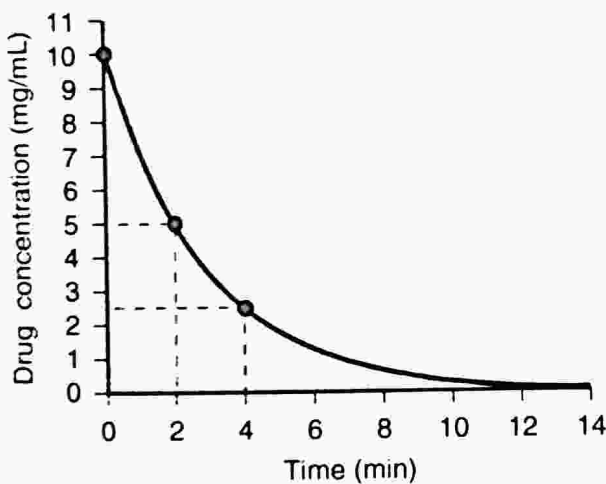
مدل بسیار ساده توزیع دارویی در همه پلاسما و بافت‌ها، رقیق‌سازی دوز دارو در مخزن آب است. حجم توزیع (V_d) اندازه ظاهری مخزن مورد نیاز برای توضیح غلظت داروی اندازه‌گیری شده از مخزن آب است، هنگامی که دارو زمان کافی برای آمیختن کامل در داخل مخزن را داشته باشد (شکل ۱-۴). حجم توزیع با استفاده از رابطه ساده بین دوز (برای مثال، میلی‌گرم) و غلظت اندازه‌گیری شده (برای مثال، میلی‌گرم بر لیتر) به صورت معادله ۱ برآورد می‌شود.

$$\text{volume of distribution} = \frac{\text{Amount of dose (mg)}}{\text{Concentration (mg/L)}}$$

با برآورد حجم مخزن، غلظت دارو پس از هر دوز بولوس را می‌توان محاسبه کرد. از آنجا که مخزن صرفنظر از وجود دارو در داخل آن، حجم دارد، حجم‌های توزیع در افراد بدون



شکل ۲-۴. طرح کلی هدف حذف تک مخزن به عنوان فرآیند مرحله اول. در ۲ دقیقه (پانل سمت چپ) و ۴ دقیقه (پانل سمت راست) پس از بولوس دارویی ۱۰ میلی‌گرم، غلظت‌های مخزن در حال کاهش از ۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر می‌رسد. با توضیح علت حذف، برآوردهای حجم توزیع در هر نقطه زمانی، هر دو ۱ لیتر هستند.



شکل ۳-۴. مدل‌سازی غلظت (سمت چپ) و حجم توزیع (سمت راست) پس از دوز بولوس برای مدل یک مخزن (یک کمپارتمان) به مرور زمان تغییر می‌کند. حجم توزیع در کل آن ثابت می‌ماند.

محیطی نسبت به خون یا پلاسما وجود داشته باشد، به همان اندازه حجم محیطی توزیع بیشتر خواهد داشت. یک نکته مهم نشان داده شده در شکل ۴-۴ این است که نه تنها دارو را به مخزن محیطی توزیع می‌کند و حجم توزیع را افزایش می‌دهند، بلکه به بافت در آن مخزن نیز متصل می‌کنند. این کار فرایند غلظت اندازه‌گیری شده در مخزن مرکزی را بیشتر پایین می‌آورد. بنابراین، حجم کل توزیع ممکن است حتی بیشتر از دو مخزن به هم افزوده شده

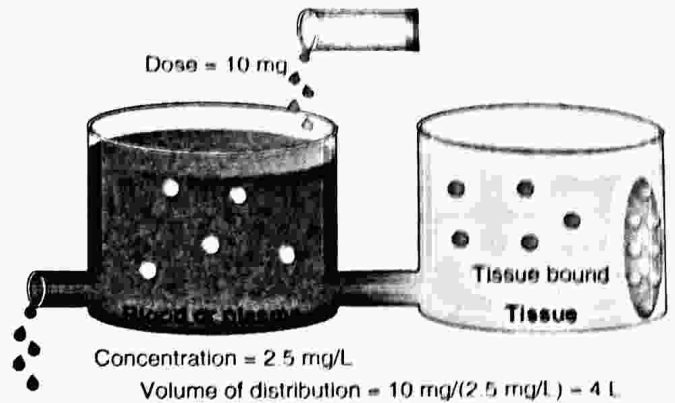
حجم کلی توزیع را افزایش می‌دهند (شکل ۴-۴). طرح کلی در شکل ۴-۴، حجم پلاسما و حجم بافت را نشان می‌دهد. مخزن محیطی نشان‌دهنده توزیع دارو در بافت‌های محیطی می‌باشد. ممکن است بیش از یک مخزن محیطی (حجم) وجود داشته باشد تا جابجایی کل داروها در بدن را به بهترین شکل توصیف کند. اندازه حجم‌های محیطی نشان‌دهنده خلالت دارو در بافت نسبت به خون یا پلاسما می‌باشد. هر چه مواد محلول بیشتری در بافت

کلیرانس

کلیرانس میزان حذف دارو از پلاسما/ خون را توصیف می‌کند. دو فرایند در کلیرانس دارو تأثیر دارند: کلیرانس سیستمیک (خارج از مخزن) و کلیرانس بین کمپارتمانی (بین مخازن) (شکل ۷-۴). کلیرانس سیستمیک دائماً دارو را از بدن یا با از بین بردن مولکول اصلی یا تبدیل آن به متابولیت‌ها حذف می‌کند. کلیرانس بین کمپارتمانی، دارو را بین مخازن بافت پلاسما و بافت محیطی حرکت می‌دهد. برای توضیح، در این فصل واژه‌های کمپارتمان و مخزن به جای یکدیگر استفاده می‌شوند.

کلیرانس برحسب واحدهای جریان، یعنی حجم کاملاً پاک شده دارو در واحد زمان (مثلاً، لیتر بر دقیقه) تعریف شده است. کلیرانس با میزان حذف (مثلاً، میلی‌گرم بر دقیقه) اشتباه گرفته نشود. برای توضیح اینکه چرا میزان حذف دقیقاً مشخص نیست، مدل‌سازی ارائه شده در شکل ۸-۴ را در نظر بگیرید. با استفاده از حجم توزیع، مقدار کل دارو را می‌توان در هر غلظت اندازه‌گیری شده دارو محاسبه کرد. تغییر غلظت برحسب پنجره زمانی A بزرگتر از پنجره زمانی B است، حتی اگر هر دوی آنها یک دقیقه طول بکشند. میزان حذف به ترتیب ۲۷ و ۱۲ میلی‌گرم بر دقیقه برای پنجره‌های زمانی A و B هستند. چون متفاوت هستند، نمی‌توان به عنوان پارامتری برای پیش‌بینی غلظت‌های دارو در هنگام تزریق دوز بعدی دارو بکار برد. به دلیل این محدودیت در میزان حذف، کلیرانس به منظور ارائه یک تعداد واحدی برای بیان کاهش میزان غلظت داروی ارائه شده در شکل ۸-۴ می‌باشد.

برای اهداف بحث، فرض کنید که غلظت، توان لازم برای فشاردادن داروها به خارج از مخزن آب است. هر چه غلظت بیشتر باشد، مقدار داروهای حذف شده بیشتر خواهد بود. به منظور استانداردسازی میزان حذف، مقدار حذف دارو نسبت به میزان غلظت سنجیده می‌شود. برای مثال، میزان حذف در پنجره زمانی A (۲۷ میلی‌گرم در دقیقه) نسبت به مقادیر متوسط غلظت در آن پنجره زمانی (۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) برابر با 0.001807 می‌باشد. واحدها را تا 0.002 لیتر بر دقیقه کاهش دهید. با نرمال‌سازی میزان حذف در پنجره زمانی B به غلظت، نتیجه مشابهی با A می‌دهد. اگر فاصله زمانی کوتاه شود تا پنجره زمان نزدیک به صفر گردد،



شکل ۲-۲. طرح کلی مدل دو مخزنی. حجم کل توزیع شامل مجموع دو مخزن می‌باشد. نقاط آبی در بیضی در حجم محیطی نشان‌دهنده داروی متصل به بافت می‌باشد. غلظت اندازه‌گیری شده در خون یا پلاسما $2/5$ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر درست پس از دوز بولوس ۱۰ میلی‌گرم می‌باشد. با استفاده از شکل ۱-۴ این به حجم توزیع ۴ لیتر می‌انجامد.

باشد. در واقع، برخی داروهای بیهوشی از حجم‌های توزیع بزرگی (برای مثال، فنتانیل دارای حجم توزیع ظاهری ۴ لیتر بر کیلوگرم می‌باشند) برخوردار هستند که اساساً بزرگتر از حجم عروقی فردی (0.07 لیتر بر کیلوگرم) یا حجم خارج سلولی (0.2 لیتر بر کیلوگرم) می‌باشند.

با مخزن اضافی، حجم توزیع دیگر در طول زمان ثابت باقی نمی‌ماند. همان‌طور که در شکل ۵-۴ نشان داده شده، در زمان صفر، حجم توزیع به صورت $4/3$ لیتر تخمین زده شده، همانند مدل ارائه شده در شکل ۳-۴، که فقط یک مخزن دارد. بعد حجم توزیع در عرض ۱۰ دقیقه به ۴۸ لیتر افزایش می‌یابد. این افزایش به دلیل توزیع دارو به حجم محیطی و از بین رفتن یک باره دارو در بدن می‌باشد. مقدار دارویی که به بافت محیطی منتقل می‌شود، معمولاً بیش از میزانی است که طی چند دقیقه اول پس از تزریق دارو از بین می‌رود. برای مثال، مدل‌سازی بولوس پروپوفول را در نظر بگیرید که تجمع پروپوفول در بافت‌های محیطی و میزان حذف شده دارو در طول زمان (شکل ۶-۴) را ترسیم می‌کند. در عرض ۴ دقیقه اول، مقدار توزیع دارو به بافت محیطی بیشتر از مقدار حذف دارو از بدن می‌باشد. بعد از ۴ دقیقه، این مقدار تغییر می‌یابد.