

# المستشار

قوي قلبك طلب الأستنان



## الرصد العلاجي الدوائي Therapeutic drug Monitoring



الأستاذ الدكتور

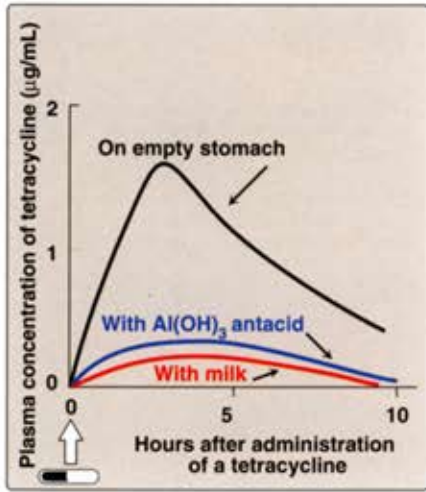
جمعه الزهوري

عميد كلية الصيدلة السابق - جامعة دمشق

من جهة ومن جهة اخرى لا يعطي الآثار السامة . حيث ثبت منذ عقود عدة بأن فعالية الدواء وتأثيراته الجانبية إنما هي مرتبطة مع المستوى العلاجي للدواء أكثر من ارتباطها مع الجرعة المقدمة للمريض . وهذا ما تأكد من خلال إجراء الدراسات السريرية والتحليلية بأن معاً . ففي الشكل (1) نلاحظ من منحنيات الجرعة للفينوتين لمجموعة من المرضى (خمسة) أبدت نتائج مختلفة بمستويات الدواء بالمصل . الأمر الذي يؤكد عدم وجود علاقة خطية مابين الجرعة والتركيز بالمصل إنما يتعلق بطبيعة الدواء المعتمد بالمعالجة .

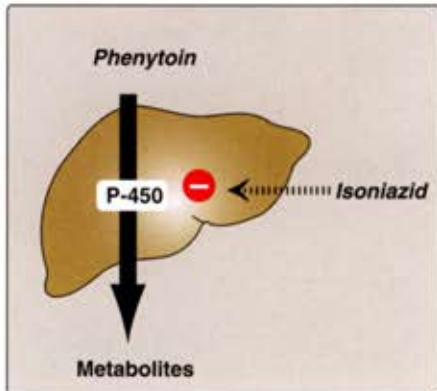
إن تحديد تركيز (معايرة أو رصد) دواء معين في سوائل الجسم الحيوية وخاصة في المصل أو البلازما له أهمية كبيرة في المعالجة الدوائية. وتتجلى الفائدة الحقيقية لهذه المعايرة عندما تكون الدواعي لها ضرورة حيث تتجلى الفائدة الحقيقية لرصد الدواء بالمصل في مجموعات الأدوية التي مجالها العلاجي ضيق . بمعنى أن الفارق مابين الجرعة الدوائية والجرعة السمية لهذه الأدوية صغير جداً ولذلك فإن اختيار الجرعة الدوائية يجب أن يحدد اعتماداً على التركيز الدوائي لهذا الدواء بالدم بحيث أنه يعطي الفعالية العلاجية المطلوبة

للدواء وذلك وفقاً لطبيعة التداخل الدوائي والشكل (2) يوضح الحد من امتصاص التتراسيكلين الناتج عن تزامن تناوله مع مضادات الحموضة . الأمر الذي سينقص بالتالي من تركيزه بالمصل .

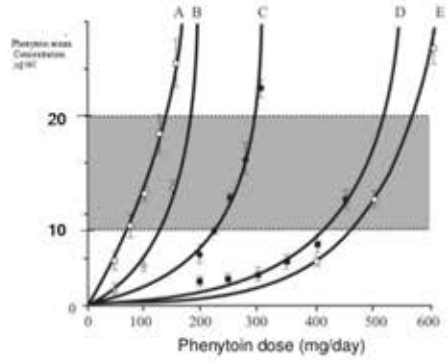


الشكل (2)

في حين يظهر الشكل (3) التداخل الدوائي الناجم عن تزامن تناول الأيزونيازيد ( المثبط الأنزيمي ) Enzyminhibitor مع الفينوتيين والذي بالتالي سيزيد من تركيز الفينوتيين بالمصل .



الشكل (3)



الشكل (1)

وفيما يلي أهم الحالات التي يتم فيها اللجوء إلى رصد الدواء لدى المرضى:

- بهدف تحديد الجرعة العلاجية المناسبة وبشكل خاص بالنسبة للأدوية التي مجالها العلاجي ضيق .
- لدى بدء ظهور الآثار السمية على المريض .
- عندما لا يعطي الدواء التأثير العلاجي المنتظر منه .
- عندما يشك بأن المريض لا يتقيد بترشيده استخدام الدواء .
- لدى وجود اضطراب في وظائف الكبد أو الكلية .
- لدى إمكانية حدوث تداخلات الدوائية .

أما سبب عدم التجانس في التركيز العلاجي لمركب دوائي بين مريض وآخر فإنها يعزى لأسباب كثيرة نذكر أهمها:

- التداخلات الدوائية: حيث أنها يمكن أن تزيد أو تنقص الجرعة العلاجية . وبالتالي التركيز العلاجي

وهذا يعني أن الأدوية التي تستقلب بهذا الأنزيم سيكون تركيزها بالمصل عالياً لديهم .

- الارتباط بالبروتين : ذلك أنه بحالات نقص الألبومين يؤدي لارتفاع الجزء الحر من الدواء بالمصل
- مدمني الكحول : غالباً ما تتسرع عندهم العمليات الأستقلابية مؤدية لنقص تركيز المواد الدوائية في مصلهم .

• إضافة الى عمر الفرد . الحالة الفيزيولوجية (الحمل) . وظائف الكبد والكلية .

• تأثر المادة الدوائية ببعض العوامل التي تنعكس على امتصاصها بالقناة الهضمية وهنا نذكر :

- الأشكال الصلبة تتطلب انحلال بشكل جيد قبل الامتصاص .
- الأشكال السائلة تمتص بشكل أسرع .

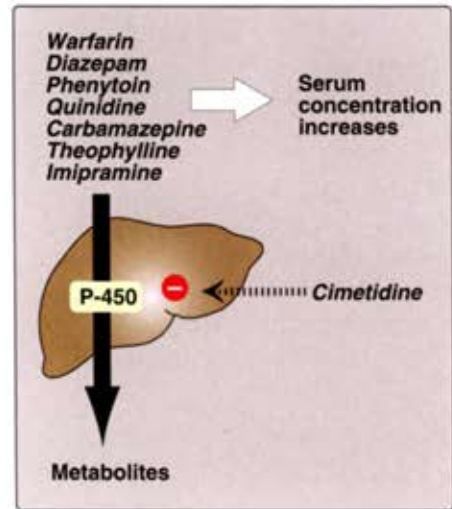
■ امتصاص المواد الدوائية الحمضي ضعيف بالأمعاء،  
■ امتصاص المواد الدوائية الأساسية سريع بالأمعاء.

■ كذلك يتغير الامتصاص بتغير الحركة الحوية وحالات الألتهاب وغيرها.

في حين هناك العديد من الحالات التي لا يكون فيها رصد الدواء بالمصل ضرورياً نذكر منها :

1. عندما تكون الأستجابة السريرية

وكذلك الأمر بالنسبة للتداخل الناجم عن تزامن إعطاء أي من المركبات التالية . وارفارين . ديازيبام . فينوتئين . كوانيدين . كاربامازيبين . ثيوفيللين . أو الأيمبرامين مع السيميتيدين . أيضاً المثبط الأنزيمي . حيث سيؤدي ذلك إلى زيادة التركيز بالمصل لأي من المركبات المذكورة .



الشكل (4)

• عوامل وراثية : كما هو الحال لدى وجود بطء في عمليات الأستلة الأستقلابية لدى 55 % من الأفراد . مقابل 45 % منهم تكون الأستلة سريعة لديهم . مما يؤدي إلى عدم جانس في التركيز بالمصل للأدوية التي تعتمد في أستقلابها على الأستلة . ثم هناك 10 % من الأفراد لديهم ولأسباب وراثية نقص وراثي في خميرة أنزيم سيتوكروم P-450

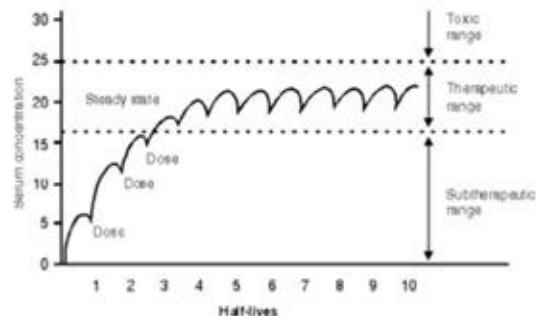
الجدول (1) قيم المجال العلاجي للأدوية الي ترصد علاجياً .

المجال العلاجي	الزمرة الدوائية
1-10 مكغ/امل 50 - 100 مكغ / مل	1. مضادات الصرع . نذكر منها: - الكاربامابين - حمض الفالبرينيك - الأبتوكسيميد - الفينيتوين - الفينوباريتال
1-2 نغ/امل 10-30 نغ/امل 0.5 - 2 مكغ/امل 1-23 مكغ/امل 0.5-8 مكغ/امل	2. مضادات اضطراب نظم القلب. نذكر منها: - ديجوكسين - ديجونوكسين - أميودارون - ديزوبيراميد - كينيدين
10-15 مكغ/امل	3. موسعات قلبية . نذكر منها: - ثيوفيللين
مجالها متغير	4. المعالجة الكيميائية للأورام . نذكر منها: - ميتوتريكسات
100-400 نغ/امل ( بعد 12 ساء)	5. مثبطات الناعة . نذكر منها: - سيكلوسبورين
16-30 مكغ /امل	6. مضادات الأكتئاب ثلاثية الحلقة . نذكر منها: - امبيرامين - نورترينالين
5-10 مكغ/امل 15-25 مغ/امل 5-10 مكغ /امل	7. مضادات حيوية . نذكر منها: - جنتاميسين - أميكاسين - توبراميسين

للمعالجة الدوائية مشعراً كافياً يعكس فعالية الدواء . كما في خافضات الضغط ومسكنات الألم أوخافضات الحرارة .

2. عندما نستدل على التأثير من خلال قياس أحد المتثابتات بالبلازما . مثل قياس الغلوكوز بحال المعالجة بخافضات السكر أو قياس الشحوم الثلاثية بحال المعالجة بخافضات الشحوم...الخ.  
3. الأدوية التي مجالها العلاجي واسع لا حاجة ماسة لرصدها .  
4. الأدوية التي لم يثبت وجود علاقة طردية بين تركيزها بالمصل وتأثيرها الفارماكولوجي.

وبناءً عليه نجد أن المجال العلاجي لكثير من الأدوية التي تخضع للرصد العلاجي ( الجدول 1 ) تشتمل على قيمتين . دنيا لا بد من تحقيقها لبدء الاستجابة السريرية وقيمة عليا لا يجوز تجاوزها لئلا تظهر التأثيرات السمية للمادة الدوائية كما بالشكل ( 5 ) .



الشكل (5)

وهنا لا بد من الإشارة أنه لتحقيق الفائدة المرجوة من الرصد العلاجي لبعض الأدوية لا بد من توافر الطريقة التحليلية الناجعة والتي تتمتع بدقة وحساسية وانتقائية عالية . ليتأمن من خلالها تحديد تركيز هذه الأدوية بالمصل . وهنا يتجلى الدور الهام لأخصائي الكيمياء التحليلية الصيدلانية الذين لا يألون ببذلون الجهد الحثيث لتوفير طرائق تحليلية تناسب مع مختلف التقنيات

نذكر أهمها :

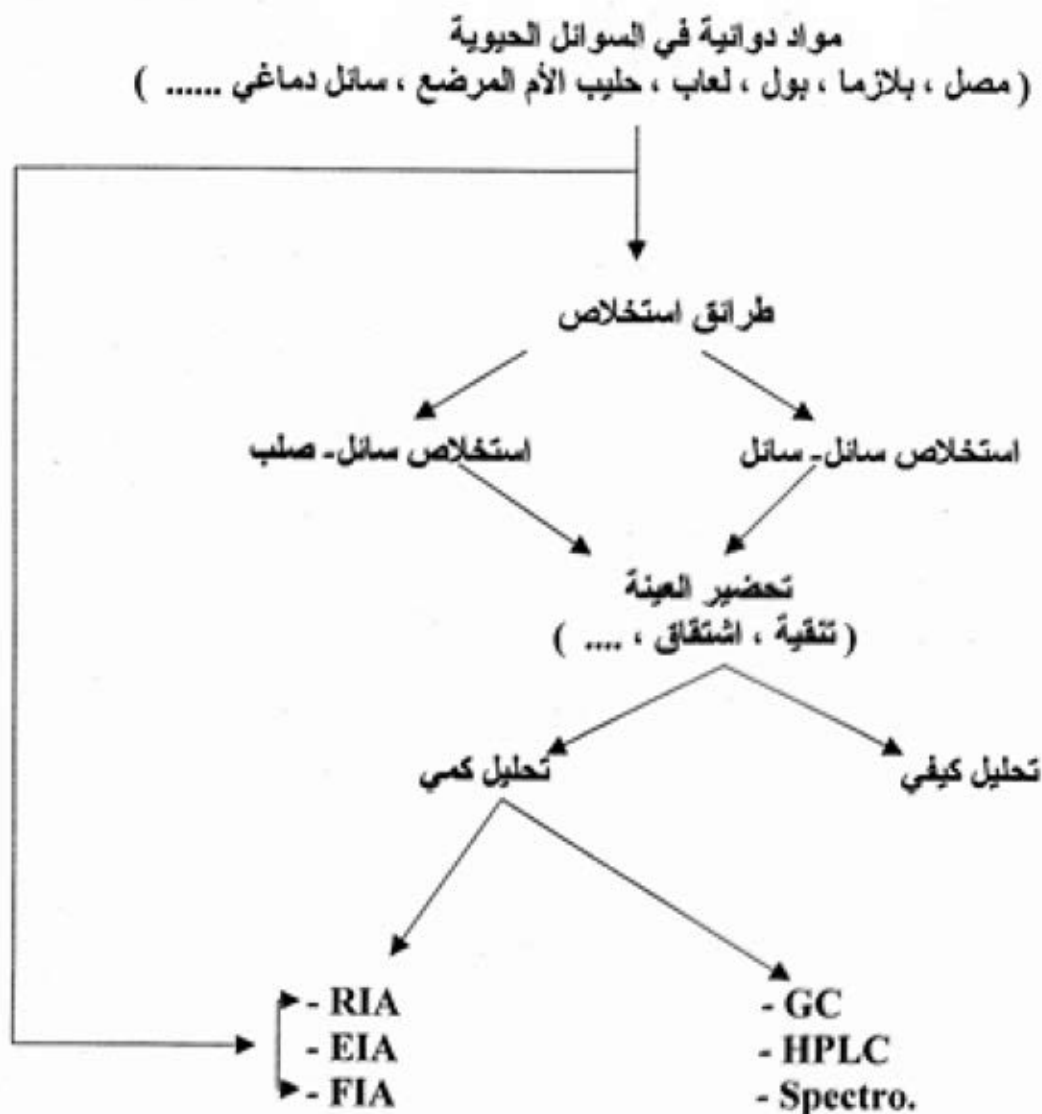
1. الطرائق الطيفية
2. الطرائق الأستشرابية أو التفريق اللوني (الكروماتوغرافيا) ( HPLC , GC ) . والمرتبطة منها مع (MS)
3. الطرائق المناعية (الأنزيمية ، الأشعاعية ، التألقية) .

و الجدول 2 يظهر مقارنة لتلك الطرائق .

مقارنة بين طرائق التحليل المختلفة المعتمدة في معابر الأدوية في سوائل الجسم الحيوية :

اسم الطريقة التحليلية	الميزات	السيئات
التفريق اللوني الغازي GC	مجال استخدام واسع بالتحاليل الروتينية والبحث العلمي ، معايرة عدة مواد بان واحد ، أتمتة كاملة بالجهاز ، التغلب على مشاكل التحاليل المختلفة ،	يحتاج إلى معرفة عالية Know-how ، ضرورة تحضير العينة وشروط العمل بتكاليف الجهاز عالية ، إمكانية تخرب المواد بالحرارة العالية
التفريق اللوني السائل ذو الأداء العالي HPLC	مجال استخدام واسع بالتحاليل الروتينية والبحث العلمي ، معايرة عدة مواد بان واحد ، التغلب على مشاكل التحاليل المختلفة ، أتمتة كاملة مرونة بالعمل ، إمكانية حقن المصل مباشرة بعد نزع البروتين منه ، عدم تخرب المواد الحساسة للحرارة .	يحتاج إلى معرفة عالية نسبيا Know-how ، ضرورة تحضير العينات واختيار شروط العمل بتكاليف عالية .
الطريقة المناعية الإشعاعية RIA	لا تحتاج لتحضير للعينات (استخلاص) ، لا تتطلب معرفة عالية ،	معايرة مادة واحدة ، المواد الدوائية التي تعابير بهذه الطريقة محدودة ، تكلفة كواشف عالية ، قصر عمر الكواشف ، ضرورة الحصول على ترخيص مسبق للعمل بالنظائر المشعة ،
الطريقة المناعية الأنزيمية EIA	لا تحتاج لتحضير للعينات (استخلاص) ، رخص الأدوات الأجهزة اللازمة ، لا تحتاج لمعرفة كبيرة تحليلية الأتمتة ،	معايرة مادة واحدة فقط ، المواد الدوائية التي تعابير بهذه الطريقة محدودة ، تكلفة كواشف عالية ، قصر عمر الكواشف ،
الطريقة المناعية التألقية FIA	لا تحتاج لتحضير للعينات (استخلاص) ، لا تحتاج لمعرفة كبيرة ،	معايرة مادة واحدة فقط ، المواد الدوائية التي تعابير بهذه الطريقة محدودة ، تكلفة كواشف عالية ، قصر عمر الكواشف ،
طرائق الطيف الضوئي Spectrophotometer	نحتاج فقط لجهاز طيف ضوئي بسيط	معايرة مادة واحدة فقط ، تحتاج لتحضير العينات ، وقت طويل ، تشويش بالمعايرة نتيجة المستقلبات و التلوث ، حجم عينات كبير نسبيا .

وفيما يلي الشكل (6) يوضح المخطط العام لمعالجة عينة المريض بغية تحليلها مع ملاحظة أن عينة الدم يجب أن لا تسحب قبل مضي الفترة الزمنية اللازمة لوصول تركيز الدواء موضوع التحليل لمرحلة الثبات أو ما يسمى steady state ( انظر الشكل 5)



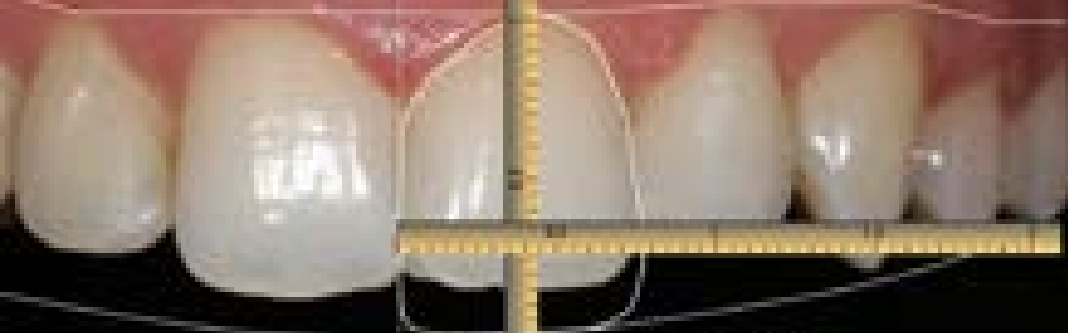
الشكل (6)

## الخلاصة :

إن توفير طرائق تحليلية تمكّن من معايرة مختلف الأدوية بسوائل الجسم الحيوية وبشكل خاص بالمصل تفتح باب الرصد العلاجي الدوائي ليصبح متطلباً أساسياً لتدابير العناية بالمريض نحو معالجة مثالية تتفادى فيها تدني التركيز بالمصل وبالتالي عدم تلمس الأستجابة السريرية أو ارتفاعه لحد ظهور التأثيرات السمية الأمر الذي يختصر فترة الإقامة بالمشفى ويجنب استخدام الأدوية غير الضرورية وتأثيراتها الجانبية . بحيث يضيف الرصد العلاجي الدوائي قيمة مضافة لنجاعة المعالجة الدوائية . خاصة في حال المشاركة الدوائية . أو في حال وجود أكثر من مرض .



# المستشار في طب الأسنان



Tooth proportion

L = 12mm  
W = 7.5mm

