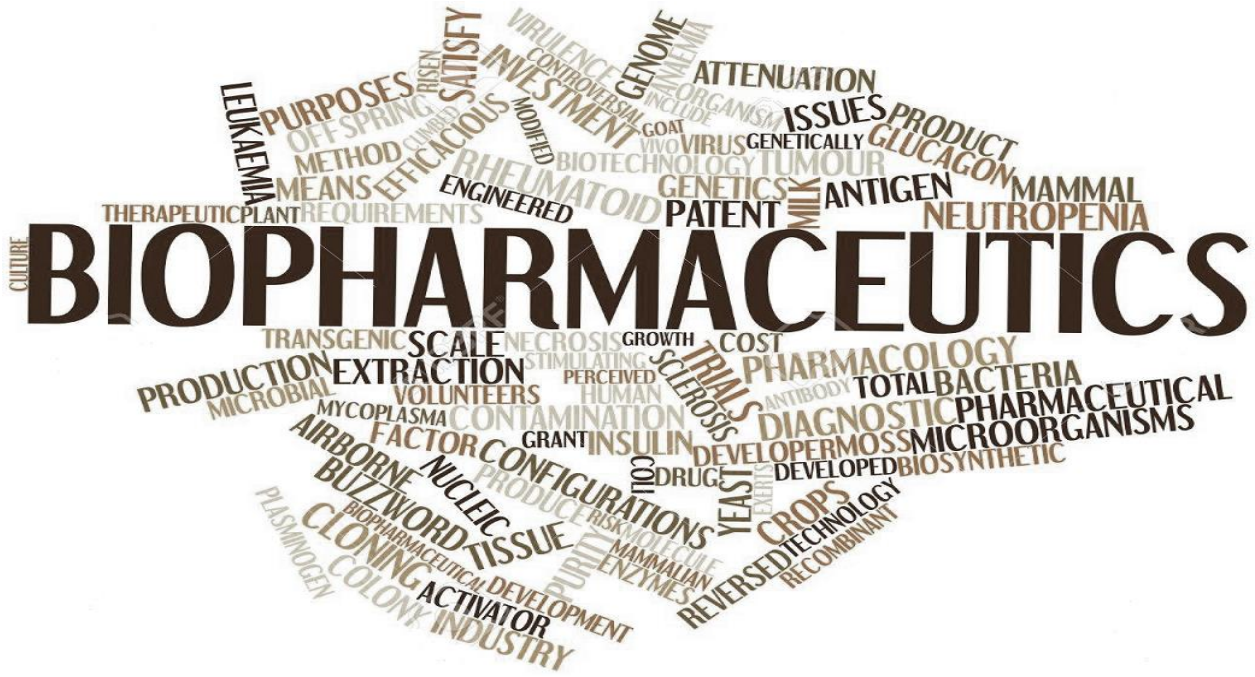
با نام و یاد خالق دارو



جلسه پانزدهم

مجموع تفاضل و کلیرانس

پیاده سازی و تایپ

ضحی حاجی خانی

دکتر رویینی

۹۷/۸/۱۹

فهرست عناوین

متد مجموع تفاضل

کلیرانس

نکته مسئله جلسه قبل:

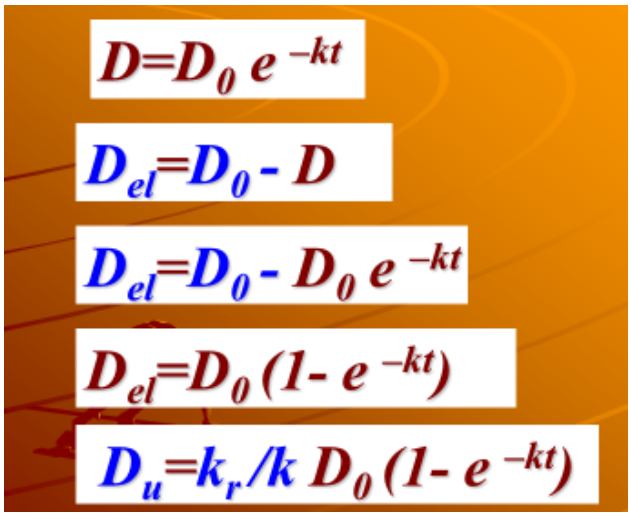
هیچ گاه K حذف ادراری نمیتواند بزرگتر از K حذف سراسری به دست آید.حداکثر میتواند با آن برابر باشد.که یعنی ۱۰۰ درصد دارو از طریق ادرار دفع شده است.

روش دوم در ادامه جلسه قبل:

روش مجموع - تفاضل

Sigma-Minus method

مزایا و معایبی نسبت به روش سرعت دفع ادراری دارد.طبق معادلات زیر:

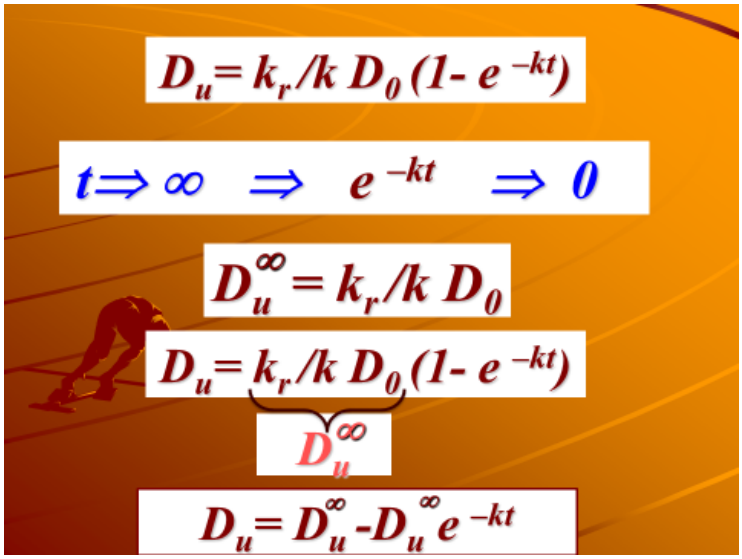


وقتی دوزی از دارو وارد بدن شد حذف دارو از بدن شروع می شود.این حذف با روش های مختلفی اتفاق می افتد مثل بزاق ،ادرار و... .

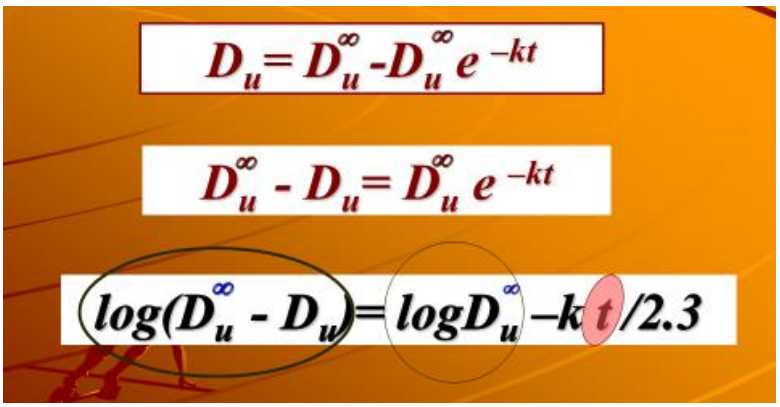
به دلیل اینکه نمیتوانیم میزان داروی حذف شده از راه های مختلف را به د ست آوریم.برای مثال بعد از یک ساعت از تجویز دارو میزان داروی باقی مانده در بدن را به دســت می آوریم و از داروی اولیه کم میکنیم میزان داروی حذف شــده از بدن به دست می آید. (معادله ی سوم بالا)

برای اینکه بگوییم چه مقدار دارو از راه ادرار حذف شده باید معادله سوم را در K_r/K ضرب کنیم. که به آن D_u یعنی میزانی دارویی که از طریق ادرار دفع شده میگوییم.(معادله چهارم)

اگر آنقدر نمونه گیری را ادامه بدهیم که t به سمت بی نهایت میل کند:



حال در معادله آخری یک جابه جایی انجام میدهیم و لگاریتم میگیریم:



این معادله ی آخر معادله ی درجه یک ا ست. محور افقی t و محور عمودی $log(D_u - D_{u\infty})$ می با شد.با ر سم معادله در کاغذ نمیه لگاریتمی یک خط مستقیم کاهشی خواهیم داشت که شیب آن K سراسری است.

برای به دست آوردن K ادراری: $D_u = k_r/k\ D_{0\infty}$

برای به دســت آوردن D بی نهایت $D_{u\infty}$ نباید هیچ نمونه ادراری را از دســت بدهیم و نمونه گیری را تا ۶الی۷ نیمه عمر حذف ادامه بدهیم تا مطمئن شویم که دارو کاملا وارد ادرار شده است.

D_u مقدار داروی وارد شده در ادرار تا زمان t (نه در لحظه زمان t) می باشد.

$D_u - D_{u\infty}$ مقداری از دارو که در بدن است و قرار است از زمان t تا بی نهایت وارد ادرار شود.

مسئله:

1000 mg iv dose injected

Time (h)	$D_u^\infty - D_u$	$D_u^\infty - D_u$
0.25	954-160	794
0.5	954-300	645
1.0	954-500	454
2.0	954-750	204
4.0	954-908	46
6.0	954	

1000 mg iv dose injected

Time (h)	Cp (µg/ml)	$D_u^\infty - D_u$
0.25	4.2	954-160
0.5	3.5	954-300
1.0	2.5	954-500
2.0	1.25	954-750
4.0	0.31	954-908
6.0	0.08	954

1000 mg iv dose injected

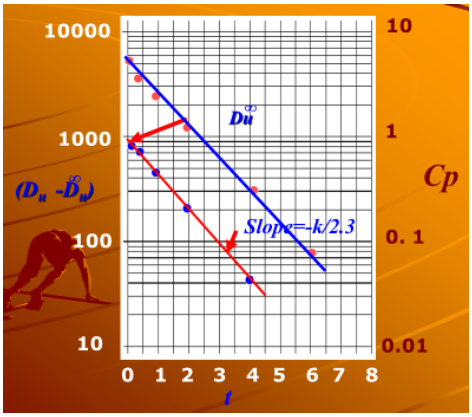
Time (h)	ΣDu (mg)	$D_u^\infty - D_u$
0.25	160	954-160
0.5	300	954-300
1.0	500	954-500
2.0	750	954-750
4.0	908	954-908
6.0	954	954

در این مسئله ستون وسط دفع تجمعی دارو است. D_u^∞=۹۵۴ یعنی تا زمان بی نهایت ۹۵۴ میلی گرم دارو باید وارد ادرار شود ولی مثلا بعد از ۲ساعت ۷۵۰ میلی گرم وارد ادرار شده است.

بر خلاف مسئله ی قبل اینجا میتوانیم بگوییم تا زمان مثلا ۱ چه مقدار دارو وارد ادرار شده.(۵۰۰میلی گرم)

اینجا احتیاج به t میانگین نداریم زیرا مقدار دقیق آن را میتوانیم تعیین کنیم.

علت اینکه به این روش مجموع تفاضل میگوییم این است که یک بار همه ی این اعداد را با هم جمع کردیم تا به D_u^∞ رسیدیم.یک بار هم $D_u^\infty - D_u$ انجام میدهیم.



نمودار را در کاغذ نیمه لگاریتیم رسم میکنیم:

محل تقاطع نمودار با محور y نشان دهنده $D_{u\infty}$ است که همان ۹۵۴ است.(intercept)

شیب نمودار Kسراسری را نشان میدهد.زمانی که نمودار غلظت پلاسمایی را رسم کردیم دیدیم که با خط رسم شده موازی شد.

$$D_u^{\infty} = k_r/k\ D_0$$

طبق فرمول بالا Kرنال را به دست می آوریم.

از تفاضل K renal از Kسراسری K non renal را به دست می آوریم.

جواب مسئله: نیمه عمر دارو =۱ساعت

$D_{u\infty}/dose = K_r/K$ =کسر دفع ادراری =۹۵٪ یعنی ۹۵ درصد دارو از راه ادراری دفع می شود.

- ✓ تفاوت روش امروز و روش جلسه قبل:

نمونه گیری را تا چه زمانی باید ادامه دهیم؟

در روش ســـرعت دفع ادراری نگفتیم نمونه گیری را تا کی باید ادامه بدهیم و برای ما اهمیتی ندارذ ولی در روش مجموع تفاضل باید تا زمان معینی نمونه بگیریم و این نمونه ها نباید از بین برود.

اگر نیمه عمر دارو کوتاه بود و تمام نمونه ها را هم توانســتیم جمع آوری کنیم روش مجموع تفاضــل روش دقیق تری است.زیرا در روش سرعت مجبور شدیم از سرعت متوسط به جای سرعت لحظه ای استفاده کنیم و سرعت متوسط بستگی به طول زمان های نمونه گیری دارد. یعنی باید فرصت بدهیم به فرد مورد آزمایش تا ادرار تولید شود.

در روش مجموع تفاضل ما tدقیق داشتیم در حالی در روش دفع ادراری t متوسط داشتیم.

نکته: اگر نیمه عمر دارو خیلی طولانی باشد نمیتوان از روش مجموع تفاضل استفاده کرد.

این دو روش روش های محاسبه پارامتر های حذف بودند.

حذف و دفع دارو از بدن:

زمانی که دارویی را به صورت خوراکی مصرف میکنیم وارد جریان خون سیستمیک که میشود

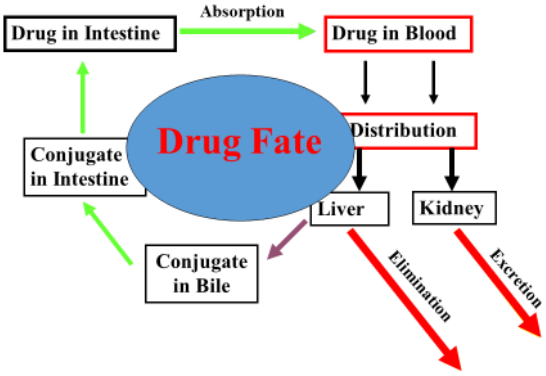
وارد ورید باب می شود و سپس وارد کبد می شود و بعد به قلب میر سد و بعد به ریه می ر سد سپس از آنجا به قلب چپ می رسد.و از این جا به تمام بدن پمپ می شود.(توزیع)

همزمان با ورود دارو به جریان خون سیستمیک دو اتفاق مهم می افتد: ۱- توزیع ۲-حذف

توزیع یعنی وارد گلبول قرمز یا سفید شود یا به پروتئین خون متصل شود یا از عروق خارج شود و به جاهایی که به آن تمایل دارد وارد شود مثل مایع میان بافتی یا بافت ها لیپوفیل

حذف یعنی یا به صورت دست نخورده از بدن خارج می شود یا به صورت شیمیایی از بدن حذف می شود.مثلا پرودراگ در اثر واکنش حذف (همان متابولیسم)باعث فعال شدن دارو می شود.

فرآیند حذف از مسیر متابولیسم میتواند باعث فعال شدن مولکول یا غیر فعال شدن یا فعال تر شدن آن می شود.



حذف را با ثابت سرعت حذف و نیمه عمر حذف می شناسیم.

در نیمه عمر حذف ما به هیچ ارگانی اشاره نمیکنیم.

نیمه عمر یک دارو ۲ساعت و یک داروی دیگر ۲۲ساعت است.با دوز برابر این دو دارو را به بیمار دادیم.کبد کدام دارو را با قدرت بیشتری از بدن حذف می کند؟ جواب: معلوم نیست!!

بنابراین برای اینکه بتوانیم بفهمیم از مفهوم کلیرانس ا ستفاده می کنیم.در این صورت قطعا دارو با کلیرانس ۲۲ ساعت با قدرت بیشتری توسط کبد پاک میشود.۱:۱۴

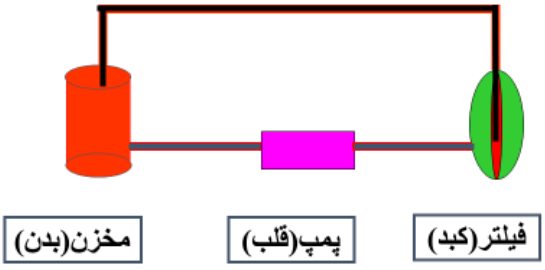
ولی نیمه عمر حذف ۲۲ لزوما نشان نمی دهد که کبد با قدرت بیشتری آن را پاک میکند.

نیمه عمر حذف را قبلا صحبت کردیم برای محاسبه آن و حساب کردن از طریق شیب باید از اعداد لگاریتم بگیریم.

کلیرانس:

حجم بدن چقدر است؟ حجم بدن نزدیک ۷۰الی ۸۰ لیتر است امام منظور ما از حجم ،حجم توزیع است.

قلب در دقیقه ۷۵بار تپش دارد.



قلب مثلا در دقیقه ۵لیتر را منتقل میکند و یک ونیم لیتر آن وارد کبد می شود.(اعداد فرضی)

در صورت ورود دارو در گردش خون مثلا لیدوکایین، کبد بلافاصله جواب میدهد و میتواند ۱,۵لیتر در دقیقه خون را از این دارو پاک کند.برای داروهای دیگر این عدد متفاوت است.

یعنی بستگی به نوع دارو، کبد حجم مشخصی از خون را در یک دقیقه از این دارو پاک میکند.(گاهی هم دارو توسط کبد پاک نمی شود.)

حجمی که توسط کبد در دقیقه از دارویی پاک می شود کلیرانس نام دارد.

در مثال لیدوکایین یعنی کلیرانس آن ۱۵۰۰ میلی لیتر در دقیقه است.

Time	Reservoir	Cl.	Drug elim.
Zero	100 ml 100 mg	10 ml/min	10 mg
1 min	100 ml 90 mg	10 ml/min	9 mg
2 min	100 ml 81 mg	10 ml/min	8.1 mg
3 min	100 ml 72.9 mg	10 ml/min	7.29 mg

حجم خون ۱۰۰ میلی لیتر اســت و ۱۰۰ میلی گرم از یک دارو وارد آن کردیم. وغلظت آن ۱میلی گرم در ۱میلی لیتر است.

کبد میتواند ۱۰ میلی لیتر از خون را در دقیقه پاک کند.(صرف نظر از میزان دارو یعنی قبل از مرحله ی اشباع)

دقیقه ی اول: ۱۰ میلی لیتر از این مایع(خون) پاک شد در این ۱۰ میلی لیتر چقدر دارو بود؟ ۱۰ میلی گرم

یعنی ۱۰ میلی گرم دارو را حذف کرد.

در دقیقه دوم ۹۰ میلی گرم دارو در بدن باقی مانده که ۱۰کبد میلی لیتر از خون را از این دارو پاک میکند.حال در ۱۰ میلی لیتر خون چقدر دارو وجود دارو ؟ ۹ میلی گرم پس در یک دقیقه ی دوم ۹ میلی گرم دارو را حذف کرد.

حالا ۱۹ میلی گرم حذف شــده و ۸۱ میلی گرم دارو باقی مانده. حال در ۱۰ میلی گرم خون ۸,۱ میلی گرم دارو وجود دارد.

یک حجم ثابت ۱۰۰ میلی لیتر داریم که حجم بدن است.

یک حجم کاه شی و فرآیند کاه شی داریم ۱۰ میلی گرم در دقیقه ، ۹ میلی گرم در دقیقه ، ۸,۱ میلی گرم در دقیقه این مفهوم سرعت حذف ا ست. سرعت حذف وابسته به غلظت و مقدار دارو در بدن ا ست و یک روند درجه اول ا ست که با ثابت سرعت حذف به هم مرتبط می شدند.

حجمی از خون که در واحد زمان از دارو پاک می شود کلیرانس است (۱۰ میلی لیتر در دقیقه)

Time	Reservoir	Cl.	Drug elim.
Zero	1000 ml 100 mg	10 ml/min	1 mg
1 min	1000 ml 99 mg	10 ml/min	0.99 mg
2 min	1000 ml 98 mg	10 ml/min	0.98 mg
3 min	1000 ml 97 mg	10 ml/min	0.97 mg

برای کبد اهمیتی ندارد حجم خون(مخزن)چقدر است.

حالا اگر یک مخزن ۱۰۰۰ میلی لیتری بگذاریم ولی همان ۱۰۰ میلی گرم دارو را اضافه کنیم.کبد با همان روال قبل با کلیرانس ۱۰ میلی لیتر در دقیقه دارو را حذف می کند ولی سرعت حذف در دقیقه ی اول ۱ میلی گرم در دقیقه ا ست چرا که سرعت حذف بستگی به مقدار و غلظت دارو در بدن دارد.

سرعت حذف یعنی D_c به روی D_t مساوی K در C(معادله درجه ۱)

حالا Kعوض شد یعنی نیمه عمر عوض شد.چه عاملی نقش داشت؟ حجم توزیع

در مثال قبل که گفتیم دارو با نیمه عمر ۲ساعت سریع تر توسط کبد پاک میشود باید میپرسیدیم حجم توزیع چقدر است؟

از روی حجم توزیع کلیرانس ح ساب کنیم و بعد بگوییم کدام یک(نیمه عمر ۲ یا ۲۲) تو سط کبد با سرعت بی شتری حذف می شود.

کلیرانس و نیمه عمر حذف با بزرگ شدن حجم چه تغییری میکند؟

کلیرانس ثابت می ماند و اگر حجم را اضافه کنیم نیمه عمر بیشتر می شود.نیمه عمر بیشتر لزوما به معنی توانایی کمتر کبد نیست بلکه به این معنی است که حجم بزرگی باید از این مسیر عبور کند.