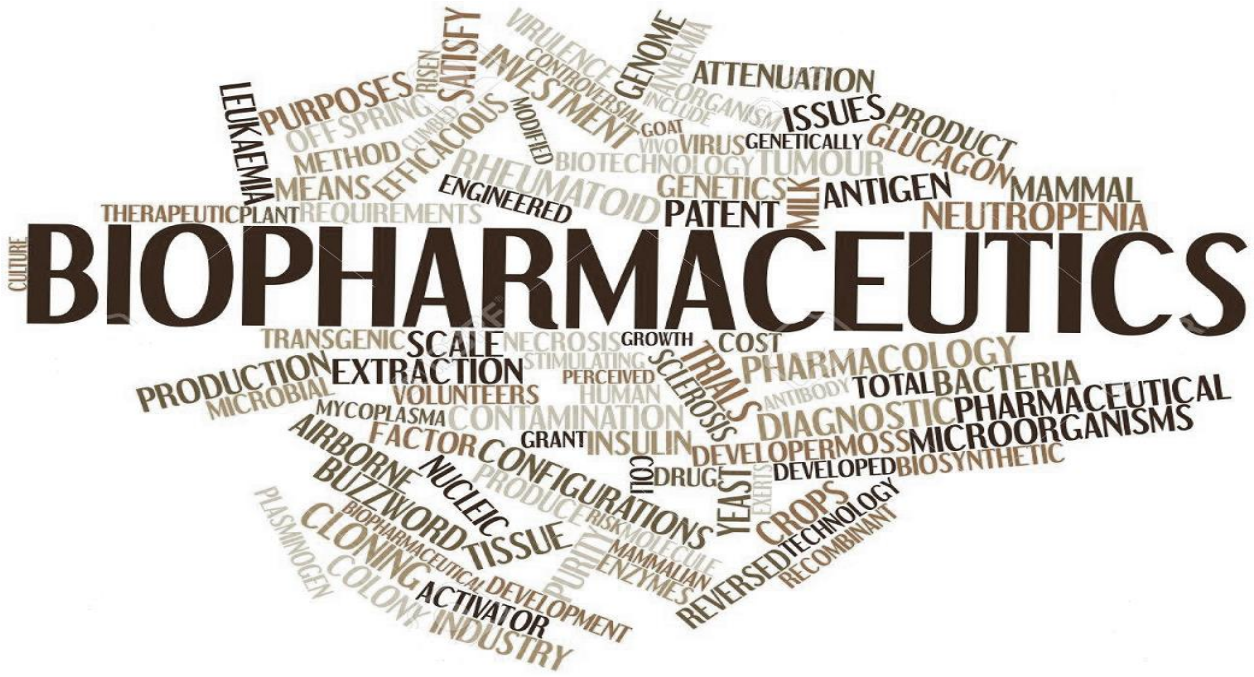
با نام و یاد خالق دارو




## جلسه چهاردهم

## محاسبات دفع ادراری دارو

**پیاده سازی و تایپ**

علی خادم لو

۹۷/۸/۱۵

دکتر روییني

**فهرست عناوین**

روش دفع ادراری

* این جزوه ممکن است حاصل ویرایش و بازنویسی جزوه دانشجویان ورودی ۹۰، ۹۲ و یا ۹۳ باشد!

jozve94tums

## تحلیل داده های ادراری ( analysis of urine data)

تعیین ثابت سرعت حذف سراسری بدون گرفتن نمونه خونی وبه کمک نمونه ادراری ( برای دارو های یک بخشی وریدی ) از مهمترین اهداف ما در این جلسه است.

ما نمیتوانیم با استفاده از گرفتن نمونه خونی ثابت سرعت حذف ادراری را بدست اوریم و فقط میتوانیم به ثابت سرعت حذف سراسری دست یابیم.

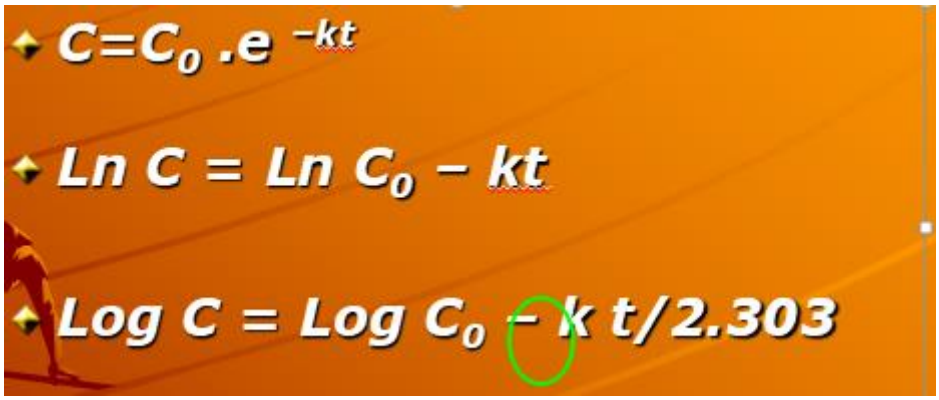
برای تحلیل ادراری یک دارو و رسیدن به ثابت سرعت حذف سراسری آن از این راه دو شرط زیر باید برقرار باشد:

۱- دارو بصورت دست نخورده (حداقل ۱۰-۱۵٪ دوز تجویزی ) دفع ادراری داشته باشد.
۲- امکان اندازه گیری غلظت دارو با دقت کافی در ادرار وجود داشته باشد . پس دارو باید تاحدی هیدروفیل باشد تا غلظت ادراری قابل اندازه گیری ایجاد کند.

**نکته اینجاست که دارو در ادرار تغلیظ می شود بنابراین اندازه گیری دارو در ادرار آسان است .**

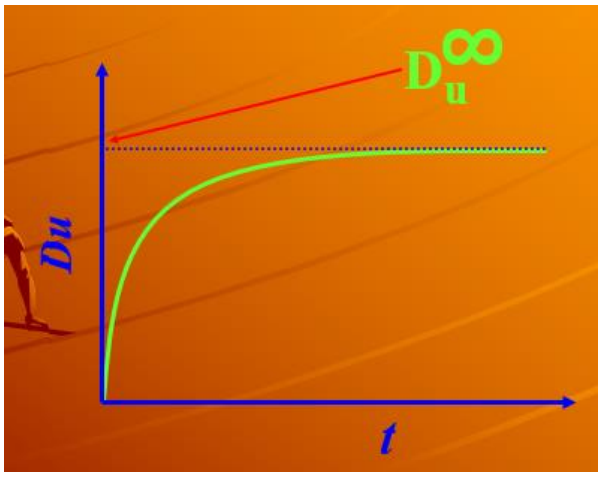
**همچنین متابولیت های بسیاری از دارو ها از طریق ادرار دفع شده که میتوان از این طریق دفع ادراری را محاسبه کرد**

**دفع ادراری دارو از کینتیک درجه اول تبعیت می کند که همانطور که می دانیم فرمول محاسبه به روش های ذیل می باشد :**




**همانطور که در نمودار زیر مشاهده می کنید پارامتر سرعت دفع ادراری دارو در برابر زمان نشان داده شده است**

**اگه نیم عمر یک دارو ۱ ساعت باشد حدود ۶ ساعت طول می کشد تا از بدن دفع شود**




**U = مقدار داروی موجود در ادرار و بی نهایت زمانی که دارو از بدن حذف می شود می باشد .**

**به طور مثال 100mg دارو را به صورت وریدی تجویز می کنیم که ۷۰٪ آن به صورت ادراری دفع می شود .**

در اینجا برابر $D_u^{\infty}$ 70mg و بی نهایت برابر ۷ می باشد

اگر یک ساعت از تجویز دارو گذا شته با شد 50mg دارو دفع شده که ۷۰٪ ان به صورت ادراری دفع شده پس 35mg دفع ادراری داریم

بعد از ۷ ساعت تقریبا به صورت عملی دارویی در بدن باقی نمانده و دارو حذف شده است

## روش های اندازه گیری ثابت سرعت حذف ادراری:

۱-روش سرعت دفع ادراری ( exertion rate )

۲- روش مجموع-تفاضل ( sigma_minus)

### ۱– روش سرعت دفع ادراری:

$$dD_u/dt = k_r D_b$$

سرعت لحظه ای دفع ادراری

$$dD_h/dt = k_h D_b$$

سرعت لحظه ای دفع کبدی

$D_b$=مقدار داروی موجود در خون

اگربجای Kr از Kکبدی استفاده کنیم سرعت دفع کبدی اندازه گیری میشود.

ثابت سرعت سراسری ثابت سرعت کلیوی + ثابت سرعت کبدی+ثابت سرعت ریوی+ثابت سرعت صفراوی+...

درجلسات قبل دیده بودیم:

$$dc/dt = k.c$$

Kr برابر با ثابت سرعت حذف کلیوی می باشد

برای به دست آوردن رابطه زیر از روش زیر استفاده می شود

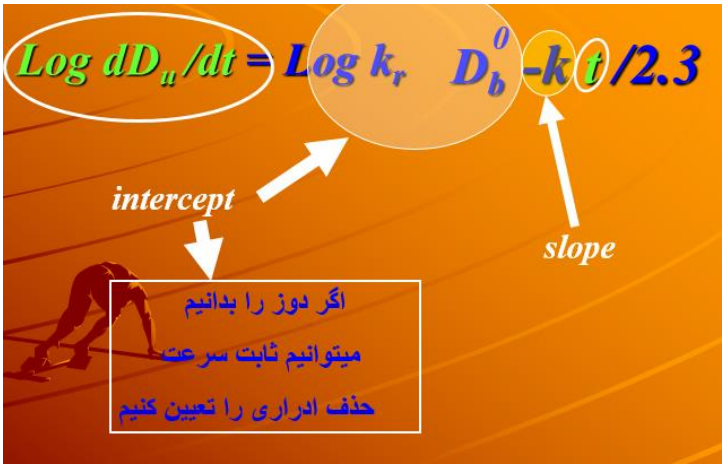
$$dD_u/dt = k_r D_b$$

$$D_b = D_b^0 e^{-kt}$$

$$dD_u/dt = k_r D_b^0 e^{-kt}$$

$$\text{Log } dD_u/dt = \text{Log } k_r D_b^0 - kt/2.3$$

از عرض از مبدا رابطه زیر برای به دست اوردن k renal و از شیب رابطه برای به دست اوردن K t ثابت سرعت حذف سراسری استفاده می شود .




همانطور که مشخص است با رسم نمودار بصورت نیمه لگاریتمی عرض از مبدا عبارت ، $K_rD_b^0$ و شیب نمودار $K/2.303$–خواهند بود.

درصد دفع ادراری $=K_{سراسری}/K_r$

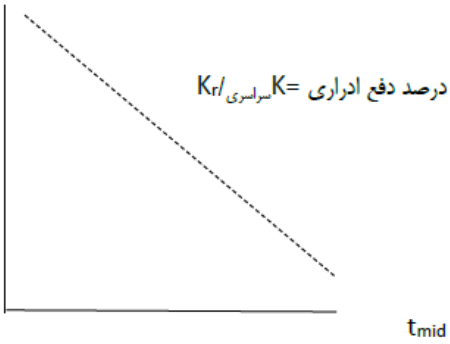
بنابراین میتوان ثابت سرعت حذف غیرادراری را نیز از اختلاف این دو بدست اورد:

$K_t-K_r=K_{non-renal}=K_h$

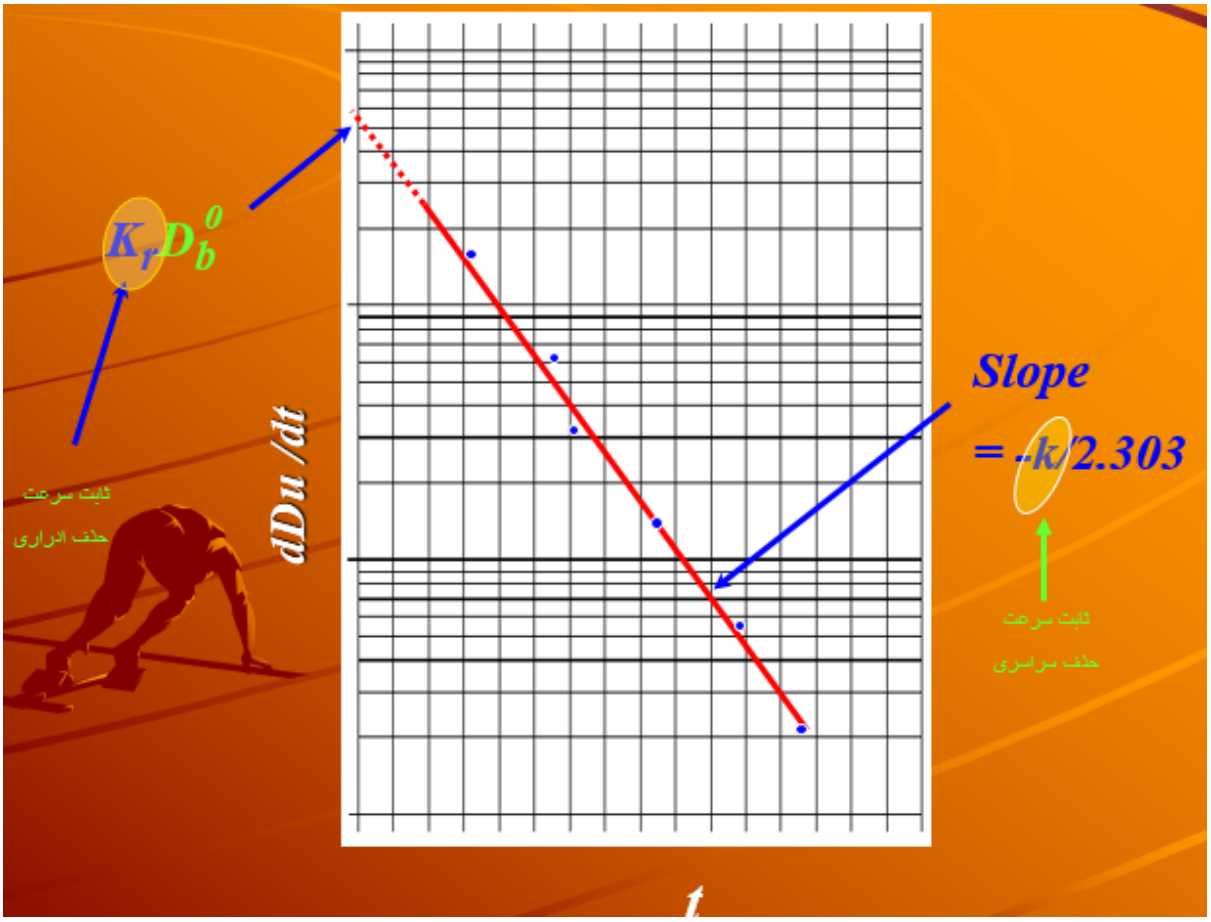
با افزایش فواصل اندازه گیری از یک طرف بعلت از دست دادن قسمتی از داده ها خطا افزایش میابد اما از سوی دیگر با افزایش فاصله زمانی و درنتیجه افزایش حجم ادراری ، حجم ادرار باقیمانده در مثانه در برابر این حجم قابل صرف نظر میشود و درنتیجه خطا کاهش میابد .

از انجاکه سرعت لحظه ای را نمیتوان اندازه گیری کرد به جای $dDu/dt$ از $\Delta Du/\Delta t$ استفاده میکنیم ؛ یعنی سرعت متوسط حذف ادراری بجای سرعت لحظه ای دفع ادراری محاسبه میشود.

$t_{mid}$ =مجموع دوزمان/۲




- همینطور باید این نکته رو بدانیم که خط غلظت ادراری و غلظت پلاسمایی دارو موازی هستند زیرا شیب خط برابر ثابت سرعت حذف سراسری می شود .




مسئله :

ما 1000 mg از یک دارو را به صورت وریدی تجویز می کنیم . غلظت های به دت امده به قرار زیر است

**1000 mg iv dose injected**

| Time (h) | Cp (µg/ml) | ΣDu (mg) |
|---|---|---|
| 0.25 | 4.2 | 160 |
| 0.5 | 3.5 | 300 |
| 1.0 | 2.5 | 500 |
| 2.0 | 1.25 | 750 |
| 4.0 | 0.31 | 908 |
| 6.0 | 0.08 | 954 |

برای رســـم نمودار دارو بر روی کاغذ نیمه لگاریتمی باید از $\Delta Du/\Delta T$ بر روی محور عمودی و (tmid) بر روی محور افقی استفاده کنیم

همانطور که می دانیم سه سیکل در کاغذ نیمه لگاریتمی تعریف می شد که در این غلظت ها یک سیکل از ۰,۰۱ تا ۰,۱ و یک سیکل از ۰,۱ تا ۱ و سیکل دیگر از ۱ تا ۱۰ می باشد

**1000 mg iv dose injected**

| Time (h) | ΔT (h) | T-midpoint (h) |
|---|---|---|
| 0.25 | 0.25-0=0.25 | (0.25-0)/2=0.125 |
| 0.5 | 0.5-0.25=0.25 | (0.5+0.25)/2=0.37 |
| 1.0 | 1.0-0.5=0.5 | (1.0+0.5)/2=0.75 |
| 2.0 | 2.0-1.0=1.0 | (2.0+1.0)/2=1.5 |
| 4.0 | 4.0-2.0=2.0 | (4.0+2.0)/2=3.0 |
| 6.0 | 6.0-4.0=2.0 | (6.0+4.0)/2=5.0 |

حال اختلاف غلظت در زمان های مختلف را حساب می کنیم

| $\Sigma$ Du (mg) | ΔDu (mg) |
|---|---|
| 160 | 160-0=160 |
| 300 | 300-160=140 |
| 500 | 500-300=200 |
| 750 | 750-500=250 |
| 908 | 908-750=158 |
| 954 | 954-908=46 |

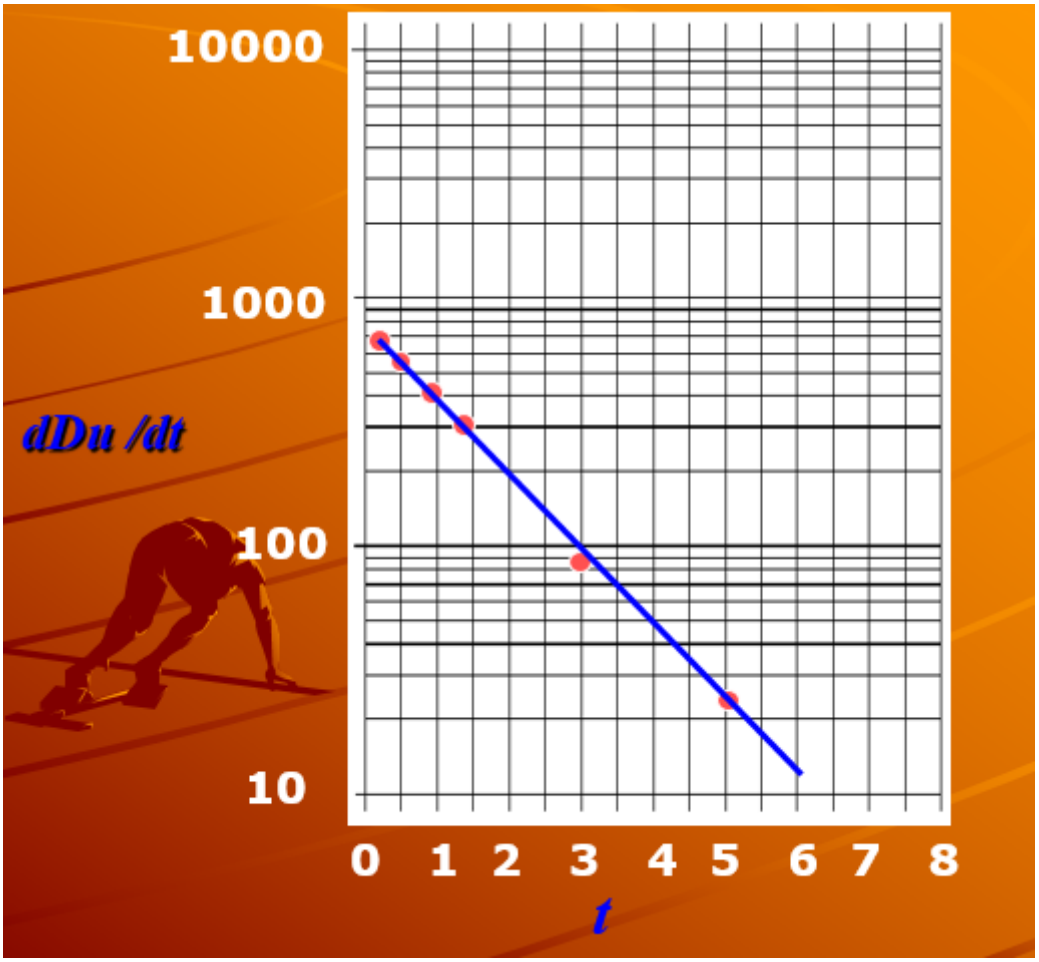
بعد از ۶ ساعت ۹۵,۴ درصد دارو از طریق ادرار دفع شده

| Tmid(h) | ΔDu | ΔT (h) | ΔDu/ΔT |
|---|---|---|---|
| 0.125 | 160 | 0.25 | 160/0.25 |
| 0.375 | 140 | 0.25 | 140/0.25 |
| 0.75 | 200 | 0.5 | 200/0.5 |
| 1.5 | 200 | 1.0 | 200/1.0 |
| 3.0 | 158 | 2.0 | 158/2.0 |
| 5.0 | 46 | 2.0 | 46/2.0 |

پس :

| Tmid(h) | ΔDu/ΔT |
|---|---|
| 0.125 | 640 |
| 0.375 | 560 |
| 0.75 | 400 |
| 1.5 | 250 |
| 3.0 | 79 |
| 5.0 | 23 |

رسم بر روی کاغذ نیمه لگاریتمی



سپس شیب را حساب می کنیم تا ثابت سرعت حذف سرا سری به د ست بیاید و بدین ترتیب ثابت سرعت حذف کلیوی نیز محاسبه می شود

$$Slope = \frac{\log Y_2 - \log Y_1}{t_2 - t_1}$$

$$Slope = \frac{1.7-2.3}{4-2} = -0.3$$

$$k = -slope \times 2.3 = 2.3 \times 0.3 = 0.69\ h^{-1}$$

$$t_{1/2} = 0.693/k = 0.693/0.69 = 1\ h$$

$$D_0 k_r \sim 650$$

$$1000 \times k_r \sim 650$$

$$k_r = 0.65\ h^{-1}$$

$$k_{nr} = 0.69 - 0.65 = 0.04\ h^{-1}$$

$$\%\ renal\ elimin. = 0.65/0.69 = 95\%$$