**نموذج الحركية المفتوح أحادي الحجرة: اعطاء البلعات الوريدية**

**One-compartment open model: Intravenous bolus administration**

1. **اعطاء الدواء عن طريق الحقن الوريدي أو البلعات الوريدية:**

عند اعطاء دواء بشكل بلعة وريدية سريعة فإن الجرعة كاملة ستصل إلى الجريان الدموي فوراً، وتعتبر عملية الامتصاص آنية. في معظم الحالات يتوزع الدواء الجهازي إلى كل أنسجة الجسم. بعض الأنسجة تلتقط الدواء وذلك بحسب انحلالية الدواء في الدم وألفته للنسيج. تتم إزالة غالبية الأدوية عبر الإطراح عن طريق الكلية عبر الاستقلاب بواسطة الكبد. نظراً للتوازن السريع بين الدم والأنسجة فإن إزالة الدواء تتم كما لو أن الجرعة بكاملها قد انحلت في هذا المقدار من السائل المتجانس والتي منها يتم إزالة الدواء. يُعد النموذج المفتوح أحادي الحجرة أسهل طريقة لوصف عملية التوزع وإزالة الدواء في الجسم. الحجم الذي يفترض أن يتوزع فيه الدواء بشكل متجانس يسمى حجم التوزع الظاهري. حجم التوزع الظاهري يتم تحديده من الكمية التي يتم حقنها والتركيز البلاسمي الذي يصل إليه الدواء مباشرة بعد الحقن.

حجم التوزع الظاهري هو معامل للنموذج المفتوح أحادي الحجرة، لأن حجم التوزع يحدد التركيز البلاسمي، المعامل الثاني هو ثابت الإزالة k الذي يحدد السرعة التي ينقص فيها الدواء عبر الزمن، النموذج المفتوح أحادي الحجرة الذي يوّصف التوزع والإزالة بعد حقنة وريدية يظهر في الشكل 1.



**الشكل (1) نموذج الحركية الدوائية لدواء يعطى بحقن وريدي سريع**

النموذج المفتوح أحادي الحجرة لا يتنبأ بتركيز الدواء الحقيقي في الأنسجة ولكن يفترض أن تغيرات المستويات البلاسمية سوف تنتج تغيرات مناسبة في مستويات الدواء في الأنسجة. حجم التوزع الظاهري هو الحجم الظاهري في الجسم والذي يحصل فيه انحلال الدواء.

1. **ثابت سرعة الإزالة:**

سرعة الإزالة لمعظم الأدوية هي عملية من الرتبة الأولى ثابت سرعة الإزالة k هو ثابت سرعة الإزالة من الرتبة الأولى خلال الزمن. بشكل عام الدواء الأم أو المركب الفعال يتم قياسه في الحجرة الوعائية. الإزالة الكلية أو الإزالة للدواء الام من هذه الحجرة يتأثر بالاستقلاب والإطراح. ثابت سرعة الإزالة يقدم مجموع كل من هذه العمليات:

K=Km+Ke (1)

Km سرعة عملية الاستقلاب من الرتبة الأولى

Ke سرعة عملية الإطراح من الرتبة الأولى

قد يكون هناك عدة طرق للإزالة وفي هذه الحالة كل عملية لها ثابت سرعة من الرتبة الاولى خاص بها

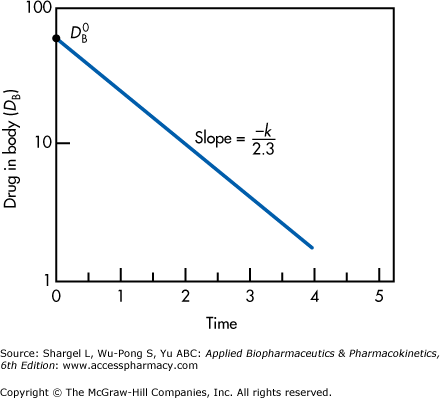
التعبير عن السرعة في الشكل 1 هي:

(2)

تظهر هذه المعادلة أن سرعة الإطراح للدواء في الجسم هي عملية من الرتبة الأولى، تعتمد على ثابت سرعة الإطراح وكمية الدواء المتبقية في الجسم DB . تكامل العلاقة 2 يعطي المعادلة التالية:

(3)

حيث DB كمية الدواء في الجسم في اللحظة t و هو الدواء المتبقي في الجسم في اللحظة t=0 ، عندما يتم تحري DB مقابل t يتم الحصول على خط مستقيم الشكل 2.



**الشكل (2) المنحنى نصف اللوغاريتمي لسرعة إزالة الدواء في نموذج أحادي الحجرة**

في المجال العملي، بدلاً من تحويل قيم DB إلى القيم اللوغاريتمية يمكن وضعها في فواصل لوغاريتمية كما في الأوراق نصف اللوغاريتمية ويمكن التعبير عن العلاقة 3 كما يلي:

(4)

1. **حجم التوزع الظاهري Apparent volume of distribution**

يمثل حجم التوزع الحجم الذي يتم اعتباره عند تقدير كمية الدواء في الجسم اعتباراً من تراكيز الدواء التي وجدت في عينات الحجرة.

حجم التوزع هو أيضاً حجم التوزع الظاهري (VD) الذي ينحل فيه الدواء (المعادلة 5). بما أن قيم حجم التوزع ليس لها معنى فيزيولوجي حقيقي ضمن المجال التشريحي فيتم استخدام تعبير حجم التوزع الظاهري. بشكل عام، يتوازن الدواء بشكل سريع في الجسم. لكن كل نسيج قد يحتوي تركيز مختلف في الدواء نظراً لاختلاف ألفة الأنسجة. لا يتم تحديد كمية الدواء في الجسم بشكل مباشر. بدلاً من ذلك يتم اخذ عينات دموية خلال فواصل زمنية ويتم تحليلها وقياس تراكيز الدواء فيه. يرتبط VD بتركيز الدواء في البلاسما Cp وكمية الدواء في الجسم DB كما تظهر المعادلة التالية 5

(5)

باستبدال العلاقة 5 ضمن 3 يحصل على تمثيل مشابه يستند إلى التركيز في البلاسما من أجل تناقص تراكيز البلاسما من الرتبة الاولى

(6)

Cp تركيز الدواء في البلاسما في الزمن t، تركيز الدواء في البلاسما في الزمن t= 0 ويمكن أن يتم التعبير عن العلاقة 6 كما يلي:

(7)

العلاقة بين الحجم الظاهري، تركيز الدواء والكمية الكلية للدواء قد تكون مفهومة أفضل في المثال التالي

تم حل 1 غ من دواء في حجم ماء غير معلوم وخلال التجربة كان تركيز المحلول 1 مغ/مل ما هو الحجم الاصلي لهذا المحلول؟

الحجم الأصلي للمحلول يمكن الحصول عليه:

بالتالي الحجم الأصلي هو 1000 مل أي ا لتر

إذا كان حجم المحلول معلوماً 1 ل والتركيز للمحلول هو 1 مغ/مل حساب الكمية الكلية للدواء

بالتالي الكمية الكلية للدواء هي 1 غ

من المثال السابق إذا كان حجم المحلول الذي يتم فيه حل الدواء وتركيز الدواء معلوماً فإن الكمية الكلية للدواء الموجودة في المحلول يمكن حسابها

D=VC (8)

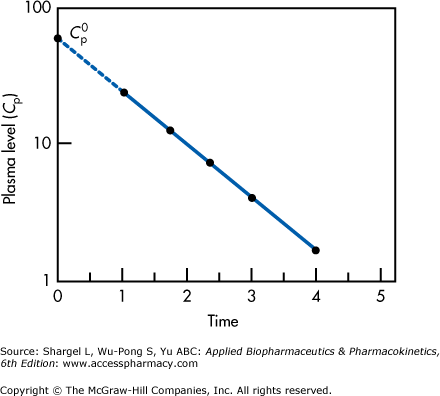
في الجسم قد يعتبر أن حجم المنظومة ثابت وبالتالي حجم التوزع الظاهري لأي دواء هو ثابت. إذا كان تركيز الدواء في البلاسما وحجم التوزع الظاهري معلوماً فإن كمية الدواء في الجسم يمكن حسابها من المعادلة السابقة.

1. **حساب حجم التوزع Calculation of volume of distribution**

في النموذج أحادي الحجرة (الحقن الوريدي) حجم التوزع يتم حسابه كما يلي:

(9)

مع حقن وريدي سريع والجرعة مطابقة لـ ، التركيز البلاسمي للدواء في الزمن t=0 قيمته يمكن الحصول عليها بالاستخلاص من خط الانحدار (regression) لمحور السينات (الشكل 3)



**الشكل (3): المنحنى نصف اللوغاريتمي يعطي قيم بالاستقراء**

عندما يتم تحديد بالاستقراء فإنها تمثل تركيز الدواء الآني في اللحظة 0 بعد أن يأخذ الدواء الوقت اللازم للتوازن. جرعة الدواء التي تعطي بالحقن الوريدي تمثل الكمية الكلية في الزمن 0. بما أن و معروفة في الزمن 0 بالتالي حجم التوزع الظاهري يمكن حسابه من المعادلة 9.

يتم حساب حجم التوزع الظاهري من معرفة الجرعة، ثابت سرعة الإطراح وAUC من t= 0 إلى t= ∞ من المعادلة 2 سرعة إطراح الدواء هي:

بالاستبدال في المعادلة 5، Dp=VpCp في المعادلة 2 نحصل على:

(10)

اعادة ترتيب المعادلة 10 يعطي:

(11)

بما أن كل من k, VD ثابتة، المعادلة 10 قد تعاد كما يلي

(12)

المعادلة 12 تظهر تغير بسيط في الزمن dt ينتج تبدل بسيط في كمية الدواء في الجسم DB

تكامل يمثل وهي مجموع المساحة تحت المنحنى من t=0 إلى t=∞

يتم حسابه بطريقة شبه المنحرف. بعد التكامل تصبح المعادلة 12 كما يلي

(13)

حجم التوزع الظاهري بواسطة المعادلة 13 هو طريقة مستقلة عن النموذج حيث لا يؤخذ بعين الاعتبار نموذج الحركية الدوائية ويتم تحديد AUC مباشرة بطريقة شبه المنحرفات.

1. **دلائل حجم التوزع الظاهري:**

حجم التوزع الظاهري ليس حجم فيزيولوجي حقيقي، معظم الأدوية لها حجم توزع ظاهري أصغر أو مساوي لكتلة الجسم. بالنسبة لبعض الأدوية حجم التوزع الظاهري قد يكون أكبر بعدة مرات من حجم الجسم. المعادلة 9 تظهر أن حجم التوزع الظاهري يعتمد على . بالنسبة لجرعة محددة، التركيز البلاسمي الصغير قد يكون في الجسم بسبب تراكيز الدواء في الأنسجة المحيطية والأعضاء. بالنسبة لهذه الجرعة فإن الصغير سوف ينتج حجم توزع كبير.

الأدوية التي لها حجم توزع ظاهري كبير غالباً تتمركز في الأنسجة خارج الوعائية وبشكل أقل داخل الاوعية. إذا كان الدواء يرتبط بشكل كبير ببروتينات البلاسما أو يعطى بالطرق الوعائية فإن ستكون أكبر وتؤدي إلى حجم توزع أصغر. بالنتيجة ارتباط الدواء بالنسج المحيطية أو ببروتينات البلاسما سوف يؤثر على VD.

حجم التوزع الظاهري هو حجم يمكن التعبير عنه بحجم بسيط أو بشكل نسبة من وزن الجسم. يفترض أن 1 ل تعادل 1 كغ من وزه الجسم. مثلاً إذا كان VD = 3500 مل لشخص وزنه 70 كغ يمكن التعبير عن الحجم بالنسبة لوزن الجسم كما يلي

اذاً 5 % من وزن الجسم.

إذا كان VD رقم كبير جداً مثلاً > 100 % من وزن الجسم هنا يفترض أن الدواء يتمركز في بعض الأنسجة. بالتالي حجم التوزع الظاهري هو معيار مفيد في تقدير الكمية النسبية من الدواء في الأوعية وفي الأنسجة خارج الوعائية.

يحاول العاملون في المجال الدوائي أن يحددوا مفهوم حجم التوزع الظاهري بحسب الحجم الحقيقي للسوائل الفيزيولوجية. عن طريق التعبير عن VD كنسبة من وزن الجسم. يوضح الجدول 1 توزع السوائل في الجسم.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| الحجرة المائية | النسبة من وزن الجسم | النسبة من ماء الجسم الكلي |
| البلاسما | 4,5 | 7,5 |
| الماء خارج الخلوي الكلي | 27 | 45 |
| الماء داخل الخلوي الكلي | 33 | 55 |
| ماء الجسم الكلي | 60 | 100 |

حجم التوزع الظاهري عادة ثابت. في بعض الحالات المرضية قد يتغير حجم التوزع الظاهري إذا طرأ أي تغير على توزع الدواء. مثلاً في حالات الوذمات، يزداد الماء الكلي للجسم والماء خارج الخلوي وهذا سينعكس بزيادة حجم التوزع للأدوية شديدة الانحلال في الماء. وبشكل مشابه التغيرات في ماء الجسم الكلي والأنسجة الشحمية تزداد مع العمر قد يؤثر ذلك على حجم التوزع الظاهري.

1. **التصفية Clearance**

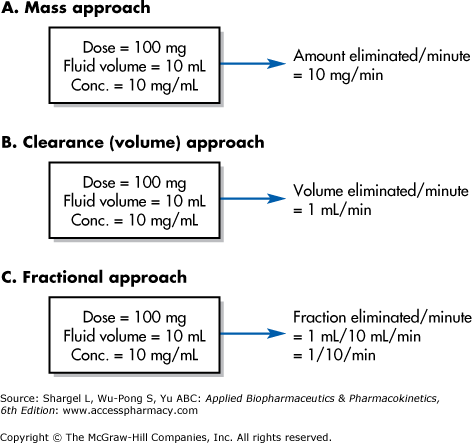
التصفية هي قياس لإزالة الدواء من الجسم بدون تحديد الألية أو العملية. وستتم مناقشتها لاحقاً.

* 1. **تصفية الدواء في نظام الحجرة الواحدة:**

يعتبر الجسم كمنظومة من الأعضاء تتم ترويتها بالبلاسما وسوائل الجسم. إزالة الدواء من الجسم هو عميلة مستمرة وهذا يعود لعملية الاستقلاب والإطراح التي تتم عبر الكلية والأعضاء الأخرى. آلية إزالة الدواء معقدة ولكن يمكن تقدير الكمية المزالة من الدواء عبر مفهوم التصفية، تصفية الدواء تشير إلى حجم البلاسما الذي تتم تصفيته من الدواء خلال وحدة الزمن. يمكن أيضاً اعتبار التصفية انها جزء الدواء الذي تتم ازالته خلال وحدة الزمن. سرعة إزالة الدواء يتم التعبير عنها بعدة طرق وكل منها يضيف نفس العملية لكن بمستويات مختلفة.

* + 1. **إزالة الدواء المعبر عنها بالكمية خلال وحدة الزمن:**

هذا التعبير عن إزالة الدواء من الجسم بشكل كتلة/زمن مثل مغ/د أو مغ/سا) هو سهل، مطلق وواضح. بالنسبة لعملية الإزالة من الرتبة صفر يتم التعبير عن سرعة إزالة الدواء ككتلة /الزمن وهي مناسبة لأن السرعة ثابتة (الشكل 4 A). بالمقابل، سرعة إزالة الدواء التي تتبع عملية من الرتبة الأولى فهي غير ثابتة وتتبدل مع تراكيز الدواء في الجسم. بالنسبة للإزالة من الرتبة الأولى، يتم التعبير عن تصفية الدواء كحجم/زمن.



**الشكل (4) شكل توضيحي لطرق التعبير عن إزالة الدواء بعد جرعة تقدر بـ 100 مغ تعطى بحقن وريدي في حجم 10 مل)**

* + 1. **إزالة الدواء المعبر عنها بـ حجم /زمن**

هو مفهوم شائع في مجال الصيدلة، مثلاً قد يتم وضع جرعة المريض كجرعة 2 ملعقة شاي (10 مل يومياً). التصفية هي مفهوم يعبر عن سرعة إزالة الدواء بمعنى حجم الدواء الذي تتم ازالته خلال وحدة الزمن (مهما يكن تركيز الدواء في الجسم في ذلك الوقت (الشكل 4B ).

بشكل معاكس لمحلول في زجاجة تركيز الدواء في الجسم سيتناقص تدريجياً عبر عملية من الرتبة الأولى وبذلك كتلة الدواء المزالة عبر الزمن غير ثابتة.

بما أن حجم ثابت من البلاسما يتم تصفيته عبر الكبيبات في الكلية (120 مل/د) فإن سرعة إزالة الدواء تعتمد على تركيز الدواء في البلاسما. هذه المشاهدات قادت إلى القاعدة الاساسية (عملية من الرتبة الأولى) هي المسيطرة على إزالة الدواء. بالنسبة لعدد من الأدوية. سرعة إزالة الدواء معتمدة على تركيز الدواء في البلاسما مضروبة بمعامل ثابت k ( dc/dt= kC). عندما يكون تركيز الدواء في البلاسما عالي فإن سرعة الإزالة تكون كبيرة والعكس صحيح.

التصفية لعملية من الرتبة الأولى هي ثابتة بغض النظر عن التركيز لأن التصفية يتم التعبير عنها بحجم /زمن أكثر من كمية /زمن. بشكل حسابي سرعة إزالة الدواء مشابهة للمعادلة 10

(2-a)

إذا تم قسمة طرفي المعادلة على Cp نحصل على المعادلة 14:

(14)

(15)

حيث /dt هو سرعة إزالة الدواء من الجسم (مغ/سا) و Cp تركيز الدواء في البلاسما (مغ/ل) ، k هو ثابت سرعة من الرتبة الأولى (سا-1) VD حجم التوزع الظاهري، Cl التصفية و تقدر بـ ل/سا أو مل/د. المعادلة 15 تظهر أن التصفية ثابتة لأن VD و K ثابتة، DB كمية الدواء في الجسم و /dt هو سرعة تغير (كمية) الدواء في الجسم خلال الزمن. الاشارة السلبية تشير إلى الدواء الذي يخرج من الجسم.

* + 1. **إزالة الدواء المعبر عنها بالجزء المطروح خلال وحدة الزمن:**

إذا اعتبرنا أن حجم الحجرة، يحتوي VD ل. إذا تم التعبير عن Cl بـ ل/د فإن جزء الدواء الذي يتم تصفيته في الدقيقة يساوي Cl/VD.

التعبير عن إزالة الدواء كجزء من الدواء الكلي المطروح ويتم تطبيقه بغض النظر إذا كان التعامل مع حجم أو كمية الشكل 4 C. هذه المقاربة مرنة ومناسبة وهي صالحة للتعبير عن الإزالة كجزء (مثل 1/10 من الكمية الكلية للدواء أو 1/10 من الحجم قد تم طرحها).

لقد ادخلت الحركيات الدوائية هذا المفهوم ضمن معادلة الرتبة الاولى التي تصف إزالة الدواء من نموذج أحادي الحجرة. في الحقيقة، الصيغة العامة للعديد من العمليات تشكل أساس معادلة ازالة الدواء من الرتبة الأولى (جزء من الكمية الكلية للدواء سوف ترتشح عبر الكبيبات، جزء من الجزيئات المرتشحة سيتم اعادة امتصاصه في الانابيب الكلوية وجزء سوف يتم إطراحه ليعطي ثابت عملية إزالة كلية من الرتبة الأولى k).

سرعة إزالة الدواء لـ k وتركيز الدواء المعادلة 2-a. معادلة الرتبة الأولى لإزالة الدواء يمكن أن تستند على الاحتمالية واعتبارات نظرية احصائية.

**6ـ1ـ4) معدل التصفية وحجم التوزع Cl/VD**

**مثال:**

إذا اعتبرنا أن 100 كغ من الدواء تحل في 10 مل سائل و10 مغ من الدواء تتم ازالتها في الدقيقة الأولى. فإن عملية الإزالة يمكن وصفها كما يلي:

أ: عدد مغ من الدواء المزالة في الدقيقة

ب: عدد مل من السائل المرتشح في الدقيقة

ت: جزء الدواء المزال في الدقيقة

العلاقة بين عملية إطراح ثلاثة أدوية تظهر في الشكل 4 A-C. في الشكل 4 C الجزء Cl/VD يعتمد على حجم التوزع، سرعة تصفية الدواء من الجسم. مفهوم التصفية هذا يشكل أساس الحركيات الدوائية التقليدية. ومؤخراً جرى توسيعه ليتبع النماذج في النماذج الدوائية. اذا كان تركيز الدواء Cp، سرعة إزالة الدواء هي:

(16)

بالنسبة للعملية من الرتبة الأولى

مساواة المعادلتين:

(18)

(19)

بالتالي، ثابت سرعة الرتبة الأولى هو الجزء الثابت Cl/VD. بعض الحركيات الدوائية تراقب تصفية الدواء وحجم التوزع كمعاملات مستقلة ضرورية لتوصيف مرور الزمن لإزالة الدواء. المعادلة 19 هي اعادة ترتيب المعادلة 15.

**معادلة نموذج الحجرة الواحدة بالاستناد إلى Cl، VD:**

هذه المعادلة يمكن أن تتم كتابتها باستخدام التصفية و حجم التوزع باستبدال K بـ Cl/VD

(20)

(21)

المعادلة 21 يتم تطبيقها مباشرة في الصيدلة السريرية لتحديد التصفية و حجم التوزع لدى المريض. عندما يكون هناك عينة واحدة متوفرة، Cp معروف في زمن محدد هو t، بعد جرعة محددة، لا يمكن تطبيق المعادلة لأنه لدينا مجهولين Cl، VD. في الممارسة العملية، القيمة الوسطية لـ Cl، VD لدواء ما يتم الحصول عليها من القيم التي قيست لدى مجموعة معينة أو بالرجوع إلى الأدب الطبي. قيم Cl، VD للمريض يتم ضبطها باستخدام برامج الكترونية. في النهاية يتم ايجاد زوج جديد من قيم Cl، VD التي تنسجم أو تتوافق بشكل أفضل مع التراكيز البلاسمية التي تم تسجيلها. يتم تكرار هذه العملية عبر الاعادة إلى أن يتم الحصول على المعالم الافضل. بما أنه يتوافر عدة تقنيات حسابة للاعادة، فقد يتم الحصول على نتائج مختلفة باستخدام برامج الاعادة المختلفة. يجب تحديد فحص حيادي لاختبار مصدوقية تقدير Cl، VD.

معدل Cl/VD يتم حسابه بغض النظر عن نموذج الحجرات باستخدام عدد قليل من العينات البلاسمية.

**اضاءة عملية:**

الطريقة الحركية الأفضل لتحديد حجم التوزع وحركية توزع دواء لدى مريض هو اعطاء الدواء بشكل حقن وريدي لمرة واحدة. هذه الطريقة تتجنب عدة متغيرات مثل التأخير، الامتصاص غير المنظم، و/أو غير الكامل بالمقارنة مع الطرق الاخرى للاعطاء.

معادلة جرعة الحقن الوريدي الوحيدة (22) قد يتم تعديلها لحساب ثابت الإزالة أو العمر النصفي للدواء في المريض عندما يتم أخذ عينتين من البلاسما بوقت محدد

(22)

إذا تم أخذ العينة الأولى في الزمن t1 بدلاً من الصفر ويتوافق مع تركيز الدواء في البلاسما وبالتالي C2 هو التركيز في الزمن t2. t هو t2-t1

(23)

اعادة الترتيب

(24)

(25)

t1: زمن أول عينة ، C1: تركيز العينة المأخوذ في الزمن t1، t2 : زمن العينة الثانية و C2: تركيز العينة المأخوذ في الزمن t2.

في الممارسة السريرية، عدة جرعات دوائية يمكن أن يتم اعطاؤها والزمن السابق للجرعة قد لا يتم اعطاؤها بشكل دقيق. إذا قدر المختص أن الدواء في الجسم في طور التناقص (الامتصاص كان كاملاً)، يمكن استخدم هذه المعادلة لحساب العمر النصفي للدواء بأخذ عينة من البلاسما وتسجيل الزمن الموافق.

**التصفية من الأنسجة المسؤولة عن إزالة الدواء Clearance from drug-eliminating tissues**

يمكن تطبيق التصفية على أي عضو يشارك في عملية إزالة الدواء. كلما كانت عملية الإزالة من الرتبة الأولى هي المطبق كلما كانت التصفية ممثلة لمجموع التصفية في كل عضو

(26)

حيث ClR هي التصفية الكلوية للدواء و ClNR هي التصفية غير الكلية عبر أعضاء اخرى. بشكل عام، تعتبر التصفية بأنها مجموع التصفية الكلوية وغير الكلوية. ClNR يفترض أن تكون بشكل اساسي التصفية الكبدية ClH بغياب تصفية هامة من الأعضاء الأخرى (الرئة و الصفراء) كما تظهر المعادلة 27

(27)

تعتبر تصفية الدواء أن الدواء منحل بشكل متجانس في الجسم ضمن حجم محدد (حجم التوزع الظاهري) والذي منه يتم قياس تركيز الدواء بسهولة. يتم قياس التراكيز البلاسمية والتصفية باعتبار أن حجم ثابت من البلاسما (الحاوي على الدواء) يتم تصفيته من الدواء خلال الزمن. وحدة قياس التصفية هي حجم/زمن: مل/د أو ل/سا

بشكل بديل، ClT تعرف بأنها سرعة إزالة الدواء مقسومة على التركيز البلاسمي بالتالي يتم التعبير عن التصفية بحجم البلاسما الحاوي على الدواء والذي يتم ازالته خلال الزمن. تعريف التصفية هذا يستند على المعطيات المتعلقة بالتركيز البلاسمي.

(28)

(29)

حيث DE هو كمية الدواء المزالة و هو سرعة إزالة الدواء

اعادة ترتيب المعادلة 29 تعطي:

(30)

ClT: ثابتة لكل دواء و تمثل ميلان الخط الذي نحصل عليه عبر تحري مقابل Cp كما تظهر العلاقة 30. بالنسبة للأدوية التي تتبع إزالة من الرتبة الأولى، سرعة إزالة الدواء تعتمد على كمية الدواء المتبقية في الجسم.

(31)

باستبدال سرعة الإزالة في المعادلة 30 بـ في المعادلة 31

(32)

المعادلة 32 تظهر أن التصفية ClT هي ناتج لـ VD وK وكلاهما ثابت. المعادلة 32 مشابهة للمعادلة 19. كلما تناقص التركيز البلاسمي خلال الإزالة فإن سرعة الإزالة سوف تتناقص بشكل موافق ولكن التصفية ستبقى ثابتة. التصفية ستبقى ثابتة طالما سرعة الإزالة عملية من الرتبة الأولى.

بالنسبة لبعض الأدوية سرعة عملية الإزالة هي أكثر تعقيداً ويمكن استخدام طريقة مستقلة عن النماذج لحساب بعض معاملات الحركية الدوائية مثل التصفية.

قد يتم تحديد التصفية بشكل مباشر من منحنى التراكيز/زمن

(33)

حيث D0 هي الجرعة

بما أن يتم حسابه من التراكيز البلاسمي مقابل الزمن من 0 إلى ∞ باستخدام طريقة شبه المنحرفات لا يفترض هنا نموذج الحجرات. بكل الأحوال، لاستنباط أو استقراء النتائج إلى اللانهاية للحصول على المتبقي من أو يفترض أن عملية الإزالة هي من الرتبة الأولى. في هذه الحالة إذا كان الدواء يتمتع بحركية من نموذج أحادي الحجرة فإن ClT تشابه بشكل رقمي ناتج VD وK الذي يتم الحصول عليه بتحري النتائج اعتماداً على نموذج احادي الحجرة.

1. **حساب K اعتماداً على نتائج الإطراح البولي Calculation of K from urinary excretion Data**:

ثابت سرعة الإزالة K قد يتم حسابه بالاستناد إلى نتائج ومعطيات الإطراح البولي. في هذه الحسابات سرعة الإطراح للدواء يفترض أن تكون من الرتبة الاولى. تعبير Ke هو ثابت سرعة الإطراح الكلوي وDu هو كمية الدواء الموجودة في البول.

(34)

من المعادلة 4 يمكن استبدال DB بـ

(35)

باستخدام اللوغاريتم الطبيعي في كلا الجانبين تم تحويلها إلى اللوغاريتم العادي ونحصل على ما يلي:

(36)

الخط المستقيم الذي نحصل عليه من هذه المعادلة عبر التحري على اوراق نصف لوغاريتمية (semilog)، مقابل الزمن (الشكل 5 و6). ميلان المنحنى يساوي –k/2,3 وجذر الدالة (Intercept) على المحور y يساوي . بالنسبة للاعطاء الوريدي السريع تساوي D0 بالتالي، إذا كانت معروفة فإن ثابت سرعة الإطراح ((Ke يمكن الحصول عليه. بما أن ثابت سرعة الإطراح غير الكلوي (Knr) بالنسبة لأي طريق إزالة غير الإطراح الكلوي يمكن أن يحسب كما يلي:

Knr=K-Ke (37)

لكن، بما أن الإزالة تتم عبر الإطراح والاستقلاب فإن:

(38) Knr≈ Km

بالاستبدال بين Km , Km’ في المعادلة 37 نحصل على المعادلة 1

سرعة الإطراح البولي للدواء () لا يمكن تحديدها بشكل تجريبي في أي لحظة. بالتالي، المعدل الوسطي لسرعة الإطراح البولي Du/t يتم تحريها مقابل الزمن الوسطي t\* لتجميع العينات البولية. يمكن حساب سرعة الإطراح البولي المتوسطة يتم حسابها خلال فترة تجميع العينات (التي نحاول أن تكون محددة). القيمة الوسطى لـ يتم تحريها في مقياس نصف لوغاريتمي مقابل الزمن والذي يتوافق مع النقطة المتوسطة (midpoint) متوسط زمن التجميع.

|  |  |
| --- | --- |
| **الشكل 5: لوغاريتم سرعة إطراح الدواء مقابل الزمن على ورق نظامي** | **الشكل 6: منحنى نصف لوغاريتمي لسرعة إطراح الدواء عبر الزمن على ورق نصف لوغاريتمي جذر الدالة:** |

1. **الملخص:**

يفترض نموذج الحجرة الوحيدة أن الدواء يتوزع بشكل متجانس ضمن حجم حجرة نظرياً وحيدة ومنها يمكن اعتيان تراكيز الدواء وقياسها بسهولة. يعتبر نموذج الحجرة الوحيدة، حقن بلعة وريدية للدواء، ابسط مقاربة لتقدير حجم التوزع الظاهري (VD) وثابت سرعة الإزالة (k). في حال كان كل من VD و kمعلوماً فإن معادلة النموذج تسمح بتقدير تركيز الدواء في الحجرة (الجسم) في أي وقت. لكن، هذه الحجوم المضافة ليست متساوية رقمياً مع حجم التوزع الظاهري للدواء وقد يكون أكبر أو أصغر استناداً إلى مدى اتساع توزع الدواء في الأنسجة.

يمكن توصيف نموذج الحجرة الواحدة باستخدام معاملين هما التصفية وحجم التوزع. بشكل بديل يمكن أن يوصف هذا النموذج أيضاً بواسطة معاملين من معاملات النموذج وهما ثابت الإزالة وحجم التوزع. النموذج الأخير يفسر كيفية إزالة الدواء بشكل أجزاء في أي زمن مهما يكن التركيز الأساسي للدواء. K كنسبة بين Cl/VD. تصفية الدواء تعتبر ثابتة بالنسبة لعمليات الرتبة الأولى بغض النظر عن تركيز الدواء. يتم التعبير عن التصفية بأنه الحجم الظاهري لسائل الدواء المنحل والذي يتم ازالته عبر واحدة الزمن. التعبير عن ازالة الدواء كجزء من الدواء الكلي الذي يتم إطراحه عبر واحدة الزمن يمكن تطبيقه بغض النظر إذا كنا نتعامل مع كمية أو حجم. هذه المقاربة هي الأكثر مطاوعة والانسب. نموذج الحجرة الوحيدة يمكنه ان يقدر ثابت السرعة من الرتبة الأولى أو الرتبة صفر اعتماداً على ما إذا كان الدواء يتبع حركية خطية أو لا.