**النموذج متعدد الحجرات**

**Multicompartement models**

1. **مقدمة:**

قد تستخدم نماذج الحركية الدوائية لتقديم أو لتمثيل توزع الدواء في الجسم أو إزالته من الجسم. بشكل مثالي، يجب أن يحاكي النموذج بشكل كبير العملية الفيزيولوجية في الجسم. في الممارسة العملية نادراً ما تأخذ النماذج سرعة العمليات المستمرة في الجسم وبالتالي فهي تبسط العمليات الحسابية.

عدم المقدرة على قياس سرعة العمليات في الجسم ونقص أو محدودية العينات الحيوية من داخل الجسم، هذا الأمر ساهم في تحديد تطور النموذج. نموذج الحجرة هو نموذج حركية دوائية تقليدي يحاكي حركية الدواء من امتصاص وتوزع وإزالة مع قليل من التفاصيل الحيوية. ضمن نظام الحجرات يُفترض أن تركيز الدواء في الأنسجة متجانساً ضمن حجرة افتراضية محددة. لذلك، كل الكتلة العضلية والأنسجة الرابطة قد تكون متضمنة ضمن حجرة أنسجة افتراضية والتي تتوازن مع الدواء في الحجرة المركزية (البلاسما). بما أنه لا توجد معطيات تم جمعها من الأنسجة فإن التركيز النسيجي الافتراضي لا يمكن التحكم به ولا يمكن استخدامها للتنبؤ بمستويات الدواء النسيجية الحقيقية. بكل الأحوال، يمكن أن نحاكي حركياً قبط النسيج للدواء أو ربط النسيج للدواء وسحبه من السوائل البلاسمية مع الأخذ بعين الاعتبار وجود الحجرة النسيجية. في الحقيقة، معظم الأدوية التي تعطى بالحقن الوريدي تنقص بسرعة مباشرة بعد الحقن ومن ثم تنقص بشكل بسيط إذ أن جزء من الدواء يتوزع بشكل مبدئي إلى داخل الأنسجة ثم يعود إلى البلاسما. تم تطوير النموذج متعدد الحجرات لشرح المشاهدات التي نلاحظ فيها أنه بعد الحقن الوريدي السريع، منحنى التراكيز /الزمن لا يتناقص بشكل خطي كما في عمليات الرتبة الأولى. في النموذج متعدد الحجرات، يتوزع الدواء بسرعات مختلفة من مجموعات نسيجية مختلفة. الأنسجة التي لها تروية دموية عالية قد تتوازن مع حجرة البلاسما. الأنسجة ذات التروية العالية تشكل الحجرة المركزية. بينما يحصل توزع الدواء الأساسي يتم تقسيم الدواء أو ايصاله إلى واحد أو عدة حجرات محيطية مؤلفة من مجموعات نسيجية لها تروية دموية أبطأ ولكن ألفة مشابهة للدواء. هذا الاختلاف في سرعة التوزع يفسر ظهور المنحنى غير الخطي للوغاريتم التراكيز البلاسمية مقابل الزمن. بعد توازن الدواء خلال هذه الأنسجة منحنى التركيز/زمن يعكس إزالة الدواء من الرتبة الأولى.

سيتركز الدواء في الأنسجة بما يتناسب مع ألفة الدواء لنسيج خاص. مثلاً الأدوية المنحلة في الدسم تميل لأن تتراكم في الأنسجة الشحمية. الأدوية التي ترتبط ببروتينات البلاسما قد تتركز في البلاسما. الأدوية المرتبط بالبروتينات لا تتوزع ضمن الأنسجة. بما أن عملية الحصول على عينات نسيجية هي عملية غازية وقد لا تمثل العضو بأكمله فإن التراكيز النسيجية غالباً ما يتم محاكاتها عبر النموذج متعدد الحجرات. في بعض الأحيان، يمكن جمع العينات النسيجية لعدة حالات فرط الجرعة. مثلاً النموذج ثنائي الحجرة من ثم استخدامه لوصف توزع الكولشيسين، لكن المستويات النسيجية السامة بعد فرط الجرعة القاتل لم يتم تسجيلها إلا حديثاً. لقد وجد أن الايزوتريتيونين له عمر نصفي أطول بسبب توزعه في الأنسجة الشحمية.

تفترض تحاليل الحركية للنموذج متعدد الحجرات أن سرعة عملية نقل الدواء إلى خارج الجسم هي عملية من الرتبة الأولى. استناداً على هذا الافتراض، منحنى التراكيز/زمن للدواء الذي يتبع نموذج متعدد الحجرات يُوصف بشكل أفضل بجمع سلسلة من العمليات الأسية كل منها يتوافق مع عملية من الرتبة الأولى ومرتبطة بحجرة محددة. بسبب عوامل التوزع هذه فإن الدواء ستتركز في الأنسجة والأنسجة المختلفة سوف تراكم الدواء بسرعات مختلفة. ملخص للدوران الدموي التقريبي في جسم الانسان في الجدول 1. هناك أنسجة مختلفة وسرعات مختلفة قد تتدخل في توزع الدواء. لكن، تمت الإشارة إلى أهمية فيزيولوجية محدودة لبعض المجموعات النسيجية الجدول 2.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **النسيج** | **النسبة من وزن الجسم** | **النسبة من النتاج القلبي** | **الجريان الدموي (مل /100 غ من النسيج/د** |
| **الكظر** | 0,2 | 1 | 550 |
| **الكلية** | 0,4 | 24 | 450 |
| **الدرق** | 0,04 | 2 | 400 |
| **الكبد****الكبدي****البابي** | 2 | 520 | 2075 |
| **القلب** | 0,4 | 4 | 70 |
| **الدماغ** | 2 | 15 | 55 |
| **الجلد** | 7 | 5 | 5 |
| **العضلات** | 40 | 15 | 3 |
| **الشحوم** | 15 | 2 | 1 |

**الجدول (1) الجريان الدموي إلى الأنسجة البشرية**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **التروية الدموية** | **المجوعات النسيجية** | **النسبة من وزن الجسم** |
| **عالية التروية** | القلب، الدماغ، النظام الكبدي البابي، الكلية، الغدد الصمالجلد والعضلاتالأنسجة الشحمية ونقي العظام | 95019 |
| **قليلة التروية** | العظام، الأربطة،الغضاريف، الأسنان، الشعر | 22 |

**الجدول (2) المجموعات الأساسية للأنسجة استناداً إلى التروية الدموية**

النموذج غير الخطي للتراكيز البلاسمية/الزمن هو نتيجة لعدة عوامل تتداخل مع بعضها وتتضمن الجريان الدموي إلى الأنسجة، نفوذية الدواء إلى الأنسجة (الانحلالية في الدسم)، التجزئة وقدرة النسيج على اختزان الدواء وتأثير العوامل المرضية على هذه العمليات. تراجع الوظائف القلبية قد يؤدي إلى تبدل في الجريان الدموي وهذا سيؤثر على طور توزع الدواء في حين أن الفشل الكلوي أو الكبدي قد ينقص من العمر النصفي للاطراح والذي تم اظهاره أو اثباته عبر نقص الميلان في منحنى طور الإزالة النهائي. غالباً، عدة عوامل قد تعقد نموذج التوزع بحيث لا يمكن وصف النموذج إلا بالاستعانة بنماذج المحاكاة.

1. **النموذج المفتوح ثنائي الحجرة Two-compartements open model**

الدواء الذي يتبع حركية دوائية بنموذج ثنائي الحجرة لا يتوازن سريعاً عبر الجسم. كما تم افتراضه في نموذج احادي الحجرة. في هذا النموذج يتوزع الدواء ضمن حجرتين، الحجرة المركزية والنسيج أو الحجرة المحيطية. الحجرة المركزية تمثل الدم والسوائل خارج الخلوية والأنسجة عالية التروية. يتوزع الدواء بسرعة وبشكل متجانس في الحجرة المركزية. الحجرة الثانية تعرف بالنسيج أو الحجرة المحيطية وتتألف من النسيج الذي يتوازن فيه الدواء بشكل أبطأ يفترض انتقال الدواء بين الحجرتين يحصل بعملية من الرتبة الأولى. هناك عدة أنماط للنموذج ثنائي الحجرة (الشكل 2). النمط A هو الاكثر استخداماً ويوصف منحنى التركيز/زمن الملاحظ في الشكل 1. تقليدياً، تُعتبر الحجرة 1 هي المركزية والحجرة 2 هي حجرة النسيج. ثابت السرعة K21 وK12 تمثل ثوابت سرعة النقل من الرتبة الأولى. حركة الدواء من الحجرة 1 إلى الحجرة 2 (K12) ومن الحجرة 2 إلى الحجرة 1 (K21). ثابت الانتقال قد يسمى الثابت الدقيق (microconstant) ولا يمكن تقدير قيمها بشكل مباشر. معظم النماذج ثنائية الحجرة تفترض أن الإزالة تحصل من نموذج الحجرة المركزية كما يظهر الشكل 2 (نموذج A) الا إذا كانت المعلومات الأخرى غير معروفة. يفترض أن إزالة الدواء تحصل من الحجرة المركزية لأن المواقع الرئيسية للإزالة (الاطراح الكلوي والاستقلاب الكبدي) يحصل في أعضاء مثل الكلية والكبد ذات التروية العالية.



**الشكل (1): منحنى التراكيز/زمن في النموذج المفتوح ثنائي الحجرة (بلعة وريدية وحيدة) يقابل النموذج A في الشكل رقم 2**



**الشكل (2) النموذج المفتوح ثنائي الحجرات، حقن وريدي**

منحنى التركيز /زمن للدواء والذي يتبع النموذج ثنائي الحجرة يتم تقسيمه إلى جزأين طور التوزع () وطور الإزالة (). بعد جرعة وريدية يتوازن الدواء بسرعة من الحجرة المركزية. طور التوزع في المنحنى يمثل النقص السريع للدواء من الحجرة المركزية إلى الأنسجة الاخرى (الشكل 1، الخط a). رغم أن بعض الأدوية تطرح خلال طور التوزع، هناك نقل صافي للدواء من الحجرة المركزية إلى النسيج. جزء الدواء في النسيج خلال طور التوزع يزداد حتى يصل إلى الجزء الحر الأعظمي والذي فيه يكون تركيز الدواء في الأنسجة بحالة توازن مع تركيزه في الحجرة المركزية (الشكل 3). التركيز الأعظمي للدواء في الأنسجة قد يكون أكبر أو أقل من التركيز البلاسمي. بعد التوازن وتركيز الدواء في الحجرة المركزية والأنسجة يتناقص بشكل بطيء كعملية من الرتبة الأولى خلال طور الاطراح (الشكل 1 الخط b). النموذج ثنائي الحجرة يفترض انه في الزمن t=0 لا يوجد دواء في حجرة الأنسجة وبعد جرعة وريدية، ينقل الدواء بسرعة إلى الأنسجة في حين ينقص المستوى الدموي بسرعة وهذا يعود إلى الإزالة ونقل الدواء من الحجرة المركزية إلى عدة أنسجة. منحنى تراكيز الدواء في الأنسجة النموذجي بعد جرعة وريدية وحيدة يظهر في الشكل 3. يمكن حساب مستوى الدواء في الأنسجة نظرياً عندما يتم تحديد معاملات النموذج. بكل الأحوال، تركيز الدواء في مجموعة من الأنسجة أكثر من التركيز الحقيقي في النسيج المحدد. هذا التنوع في تركيز الدواء في الأنسجة يعود إلى الاختلاف في توزع الدواء ضمن الأنسجة.

بالاستعانة بنموذج الحركية الدوائية ينعكس الفرق بين التركيز الدوائي في الأنسجة عبر معدل K12/K21. بالتالي التركيز في الأنسجة قد تكون أكبر أو أقل من تركيز الدواء في البلاسما. بالإضافة لذلك، إزالة الدواء من حجرة النسيج قد لا تكون نفسها من الحجرة المركزية، مثلاً، إذا كان K12 وCp أكبر من K21,Ct (أي سرعة الدخول > سرعة الخروج) فإن تركيز الدواء سيزداد في الأنسجة وينقص في البلاسما.

على الرغم من الطبيعة النظرية لحجرة النسيج فإن المستوى النظري في الأنسجة يقدم معلومات قيّمة للسريري. التركيز النظري في الأنسجة مع تركيز الدم يعطي طريقة ذات مصدوقية لحساب الكمية الكلية للدواء المتبقي في الجسم بأي زمن. لم يكن من الممكن الحصول على هذه المعلومات إلّا عبر نموذج الحركية الدوائية.



**الشكل (3) العلاقة بين تراكيز الدواء البلاسمية والنسيجية ضمن نموذج مفتوح ثنائي الحجرة، التركيز النسيجي الأعظمي قد يكون أقل أو أكبر من التركيز البلاسمي**

بشكل عملي، يتم الحصول على عتبات الدم خلال فترات محددة من الحجرة الرئيسية ويتم تحليل البلاسما للتحري عن الدواء. منحنى التراكيز –زمن يمثل طور التوازن الأساسي السريع مع الحجرة المركزية (طور التوزع) متبوعاً بطور الإزالة بعد أن تكون حجرة النسيج قد توازنت مع الدواء. طور التوزع قد يأخذ دقائق إلى ساعات أو قد يضيع بشكل كامل إذا تم أخذ عينات الدم بشكل متأخر بفواصل زمينة (كبيرة) بعد اعطاء الدواء.

في المثال الموصوف سابقاً، K12، K21 هي ثوابت سرعة من الرتبة الأولى والتي تضبط سرعة انتقال الدواء إلى داخل وخارج النسيج

$\frac{dC\_{t}}{d\_{t}}=K\_{12}C\_{p}-K\_{21} C\_{t}$ (1)

*العلاقة بين كمية الدواء في كل حجرة وتركيز الدواء في حجرة ما يظهر في العلاقة 2 أو 3*

$C\_{p}=\frac{D\_{p}}{V\_{p}}$ (2)

$C\_{t}=\frac{D\_{t}}{V\_{tp}}$ (3)

Dp*: كمية الدواء في الحجرة المركزية،* Dt*: كمية الدواء في النسيج*

Vp*: حجم الدواء في الحجرة المركزية،* Vt*: حجم الدواء في النسيج*

$\frac{dC\_{p}}{dt}=K\_{21} \frac{Dt}{Vt}=K\_{12}\frac{D\_{p}}{V\_{p}}-K\frac{D\_{p}}{V\_{p}}$ (4)

$\frac{dC\_{t}}{dt}=K\_{12} \frac{D\_{p}}{V\_{p}}-K\_{21}\frac{D\_{t}}{V\_{t}}$ (5)

*حل المعادلتين 4 و5 يعطي المعادلة 6 و7 والذي يصف التغيرات في تركيز الدواء في الدم والنسيج تبعاً للزمن:*

$C\_{p}=\frac{D\_{p}^{0}}{V\_{p}}\left[\frac{K\_{21}-α}{β-α}e^{-αt}+\frac{K\_{21}-β}{α-β}e^{-βt}\right]$(6)

$C\_{t}=\frac{ K\_{21}D\_{p}^{0}}{V\_{t}\left(α-β\right)}\left(e^{-βt}-e^{-αt}\right)$(7)

$D\_{p}=D\_{p}^{0}\left[\frac{K\_{21}-α}{β-α}e^{-αt}+\frac{K\_{21}-β}{α-β}e^{-βt}\right]$(8)

$D\_{t}=\frac{ K\_{21}D\_{p}^{0}}{\left(α-β\right)}\left(e^{-βt}-e^{-αt}\right)$(9)

*حيث* $D\_{p}^{0}$ *الجرعة المعطاة بالطريق الوريدي،* t *الزمن بعد اعطاء الجرعة،*  *و*  *هي ثوابت معتمدة على* K12 *و*K21*. كمية الدواء المتبقية في البلاسما وحجرة النسيج بأي وقت قد يتم توصيفها بشكل حقيقي أو واقعي بالمعادلة 8 و9.*

*ثابت السرعة لانتقال الدواء بين الحجرات يشار له بالثوابت الدقيقة أو ثابت الانتقال (*transfer constant*) ويربط كمية الدواء التي تم نقلها عبر وحدة الزمن من حجرة إلى أخرى. قيم هذه الثوابت الدقيقة لا يمكن أن يتم تحديده بقياس مباشر ولكن يمكن تقديرها بالطرق البيانية.*

+=K12+K21+K10 (10)

= K21 K10 (11)

*الثوابت*  *هي ثوابت سرعة هجينة من الرتبة الأولى لطور التوزع وطور الإزالة على التوالي. العلاقة الرياضية لـ*  *بالنسبة لثابت السرعة يتم اعطاؤها في المعادلة 10 و11 المشتقة بعد تكامل العلاقة 4 و 5 . العلاقة 6 يمكن أن يتم تحويلها إلى العلاقة التالية:*

$C\_{p}=Ae^{-αt}+Be^{-βt}$(12)

*الثوابت* *,* *هي ثوابت سرعة لطور التوزع والإزالة على التوالي. الثابت* B,A *هي جذر الدالة على المحور* y *لكل جزء أسي من المنحنى في المعادلة 12. هذه القيم يتم الحصول عليها بشكل بياني بواسطة طريقة البواقي أو بواسطة الكومبيوتر. جذر الدالة* A, B *هي ثوابت هجينة كما يظهر في المعادلة 13-14 وليس لها أي أهمية فيزيولوجية.*

(13) $A=\frac{D\_{0}(a-K21) }{V\_{p} (a-b)}$

(14) $B=\frac{D\_{0}(K21-b) }{V\_{p} (a-b)}$

***2ـ1) طريقة البواقي* Residual method**

*طريقة البواقي عملية نافعة لتحري منحنى المعلومات التجريبية للدواء عندما لا تتبع حركية الدواء بشكل واضح النموذج أحادي الحجرة. مثلاً 100 مغ من الدواء تعطى بشكل حقن وريدي سريع لشخص وزنه 70 كغ، ذكر وسليم، يتم أخذ عينات الدم بفواصل زمنية محددة بعد اعطاء الدواء. يتم تحليل الدواء في العينات. تم الحصول على المعطيات التالية:*

|  |  |
| --- | --- |
| ***التركيز البلاسمي (مكغ/مل)***  | ***الزمن (سا)*** |
| *43* | *0,25* |
| *32* | *0,5* |
| *20* | *1* |
| *14* | *1,5* |
| *11* | *2* |
| *6,5* | *4* |
| *2,8* | *8* |
| *1,2* | *12* |
| *0,52* | *16* |

*عندما يتم تحري المعطيات على ورق نصف لوغاريتمي، المنحنى البياني يظهر في الشكل (4). المنحنى البياني للعلاقة بين لوغاريتم التراكيز البلاسمية والزمن يشير إلى أن الدواء يتوزع في عدة حجرات. العلاقة 12 قد يتم اشتقاقها عبر الكومبيوتر أو طريقة البواقي كما يظهر في المنحنى ثنائي الأس في الشكل 4 وسرعة التوزع الأساسية أسرع من سرعة الإزالة. طور التوزع السريع يتم تأكيده بثابت*  *الذي يكون أكبر من ثابت السرعة* *.*

*بالتالي، عند زمن تالي (غالباً الزمن التالي لتحقيق حالة التوازن لطور التوزع)* Ae-t *سوف يقارب الصفر في حين أن* Be-t *سيبقى له قيمة. في هذا الزمن التالي فإن المعادلة (12) ستعود إلى:*

$C\_{p}=Be^{-βt}$ (15)

*وتكون بالشكل اللوغاريتمي*

$logC\_{p}=\frac{-βt}{2,3}+ logB$ (16)

*من المعادلة 16 وثابت السرعة يمكن الحصول عليه من الميلان* –/2,3 *الخط المستقيم الذي يمثل الطور الأسي النهائي الشكل 4. العمر النصفي لطور الإزالة (العمر النصفي بيتا) يمكن أن يشتق من العلاقة التالية:*

$t\_{1/2β}=\frac{0,693}{β}$(17)

*القيم من الخط الذي تم استقراؤه يتم طرحها من القيم التجريبية (الجدول 3) ويتم الحصول على خط مستقيم. هذا الخط يمثل طور التوزع السريع*  *الشكل 4. الخط الجديد الذي تم الحصول عليه برسم لوغاريتم التراكيز البلاسمية المتبقية (*Cp-C`p*) مقابل الزمن يمثل الطور* *. قيمة*  *1,8 سا-1. وجذر الدالة للمحور* Y *45 مكغ/مل. العمر النصفي للإزالة* t1/2 *يتم حسابه من*  *باستخدام المعادلة 17 وكان له القيمة 3,3 سا.*

*عدة معاملات للحركية الدوائية قد يتم اشتقاقها باستبدال مناسب لثابت السرعة*  *وجذر الدالة للمحور y : A, B ضمن المعادلة التالية:*

$K\_{10}=\frac{αβ (A+B)}{Aβ+Bα}$ (18)

$K\_{12}=\frac{AB (β-α)^{2}}{\left(A+B\right)(Aβ+Bα)}$ (19)

$K\_{21}=\frac{Aβ+Bα }{A+B}$ (20)

عندما يعطي الدواء الذي تم تناوله خصائص نموذج ثنائي الحجرة، الفرق بين ثابت سرعة التوزع  *وثابت سرعة الاطراح*  *يلعب دوراً هاماً. كلما كان الفرق بين*  *و*  *أكبر كلما كانت الحاجة أكبر لتطبيق نموذج ثنائي الحجرات. الفشل في تطبيق ذلك سيؤدي إلى تنبؤات سريرية خاطئة. بالمقابل إذا كان هذا الفرق صغيراً فإنه لن يسبب أي فرق هام في التنبؤات السريرية بغض النظر عن النموذج المختار لتوصيف الحركية الدوائية.*

**

***الشكل (4) منحنى التراكيز البلاسمية/زمن لنموذج مفتوح ثنائي الحجرة. تم حساب ثابت السرعة والفواصل بواسطة طريقة البواقي***

***2ـ2) حجم التوزع الظاهري:***

*حجم التوزع الظاهري* VD *معامل مفيد يربط تركيز البلاسما بكمية الدواء في الجسم بالنسبة للأدوية التي لها توزع كبير خارج الأوعية ويكون حجم التوزع كبيراً. بشكل معاكس، الأدوية القطبية التي لها انحلالية منخفضة في الدسم فإن حجم التوزع يكون صغيراً. الأدوية التي لها ارتباط عالي بالأنسجة المحيطية يساهم ذلك في إعطائها حجم توزع كبير. في الحركية متعددة الحجرات مثل النموذج ثنائي الحجرة يمكن حساب عدة أنماط لحجم التوزع وكل منها يستند إلى افتراضات خاصة. يعكس عادة حجم التوزع مدى توزع الدواء في الجسم. يعتمد الحساب على توافر المعطيات. بشكل عام، من المهم أن يتم اعتماد نفس معامل الحجم عند مقارنة تغيرات الحركية في الحالات المرضية. لسوء الحظ، قيم حجم التوزع الظاهري في الجداول المذكورة في الأدب السريري غالباً يسجل بدون تحديد الحركية الذي يخضع لها، معاملات النموذج ولا حتى طريقة الحسابات.*

***2ـ3) حجم الحجرة المركزية:***

*هام لتحديد تركيز الدواء بشكل مباشر بعد حقن وريدي في الجسم. في الصيدلة السريرية، يُرمز إلى هذا الحجم بـ* Vi *أو حجم التوزع الأساسي عندما يتوزع الدواء في البلاسما والسوائل الاخرى في الجسم. هذا الحجم يكون أصغر من الحجم النهائي للتوزع بعد أن يتم اكتمال توزع الدواء في الأنسجة. حجم الحجرة المركزية يكون غالباً أكبر من 3 ل وهو حجم البلاسما الوسطي لشخص بالغ. بالنسبة لعدد من الأدوية القطبية الحجم الأساسي 7-10 لتر وقد يتم تفسيرها بأن الدواء يتوزع في البلاسما والسوائل خارج الخلوية.*

*كما في حالة النموذج وحيد الحجرة، قد يتم تحديد* Vp *من الجرعة والتركيز البلاسمي الفوري للدواء* $C\_{p}^{0}$ *.يُستخدم أيضاً* Vp *لتحديد تصفية الدواء إذا كان* k *أو* t1*/*2 *غير معلومين.*

*في النموذج ثنائي الحجرة يمكن اعتبار* Vp *عامل توازن كتلة مضبوط بتوازن الكتلة بين الجرعة أي أن تركيز الدواء مضروباً بحجم السائل يجب أن يساوي الجرعة في الزمن 0. في الزمن صفر لا يوجد اي إزالة للدواء* $D\_{o }=V\_{p}C\_{p}$ *. هذا النموذج الأساسي يفترض أن تركيز الدواء في البلاسما يمثل تركيز الدواء في سوائل التوزع. إذا كانت هذه الخلاصة حقيقية فإن حجم التوزع سوف يساوي 3 ل وإن لم يكن كذلك، هذا يعني أن الدواء قد يتوزع خارج الأوعية إلى السوائل داخل وخارج الخلوية.*

$V\_{p}=\frac{D\_{0}}{C\_{p}^{0}}$ (21)

*في الزمن (*t=0*) كل الدواء في الجسم يكون في الحجرة المركزية* $C\_{p}^{0}$ *يمكن أن تظهر انها تساوي* A+B *عبر العلاقة التالية:*

$C\_{p}=Ae^{-αt}+Be^{-βt}$(22)

*في حال t=0 فإن*$e^{0}=1$ *بالتالي:*

$C\_{p}^{0}=A+B$ (23)

*Vp يتم تحديده من العلاقة 24 عبر قياس A و B بعد رسم المنحنى كما تم مناقشته سابقاً*

$V\_{p}=\frac{D\_{0}}{A+B}$ (24)

*بشكل بديل، حجم الحجرة المركزية يمكن حسابه من* $\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }$ *بطريقة مشابهة لحساب جم التوزع الظاهري* VD *في نموذج الحجرة الوحيدة*

$\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }=\frac{D\_{0}}{KV\_{D}}$ (25)

*بشكل مقابل،* $\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }$ *لنموذج الحجرتين:*

$\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }=\frac{D\_{0}}{KV\_{p}}$ (26)

 *اعادة ترتيب العلاقة يعطي*

$V\_{p}=\frac{D\_{0}}{K\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }}$ (27)

***2ـ4) حجم التوزع الظاهري في الحالة الثابتة:***

*في الحالة الثابتة، سرعة دخول الدواء إلى النسيج عبر الحجرة المركزية تساوي سرعة خروج الدواء من حجرة النسيج إلى الحجرة المركزية.*

*هذه السرعات لانتقال الدواء يتم وصفها بالعلاقة التالية:*

$D\_{t}K\_{21}=D\_{p}K\_{12}$ (28)

$D\_{t}=\frac{D\_{p}K\_{12}}{K\_{21}}$ (29)

*بما أن كمية الدواء في الحجرة المركزية* Dp *تساوي* VpCp *بالتبديل في العلاقة السابقة*

$D\_{t}=\frac{K\_{12}C\_{p}V\_{p}}{K\_{21}}$ (30)

*الكمية الكلية للدواء في الجسم عند الحالة الثابتة يساوي مجموع كمية الدواء في حجرة الأنسجة* Dt *وكمية الدواء في الحجرة المركزية* Dp*. بالتالي حجم التوزع الظاهري في الحالة الثابتة*  (VD)ss*يمكن حسابه بقسمة الكمية الكلية في الجسم على تركيز الدواء في الحجرة المركزية في الحالة الثابتة*

$(V\_{D})\_{ss}=\frac{D\_{p}+D\_{t}}{C\_{p}}$ (31)

*بالاستبدال في المعادلة 30 في العلاقة 31 وبالتعبير عن* Dp *كالتالي* $C\_{p}V\_{p}$ *يتم الحصول على علاقة أكثر نفعاً ولحساب* $(V\_{D})\_{ss}$

$(V\_{D})\_{ss}=\frac{C\_{p}V\_{p}+K\_{12}C\_{p}V\_{p}/K\_{12}}{C\_{p}}$ (32)

$(V\_{D})\_{ss}=V+\_{p}\frac{K\_{12}}{K\_{21}}V\_{p}$ (33)

*بشكل عملي، المعادلة 33 تستخدم لحساب* $(V\_{D})\_{ss}$ *و* $(V\_{D})\_{ss}$ *هو دالة لثوابت الانتقال* K12 *و* K21 *التي تمثل سرعة تحرك الدواء داخل وخارج حجرة النسيج. تعتمد قيمة* $(V\_{D})\_{ss}$ *على عوامل ديناميكية دموية مسؤولة عن توزع الدواء والخصائص الفيزيائية للدواء. الخصائص التي بدورها تحدد الكمية النسبية للدواء المتبقي داخل وخارج الاوعية.*

***2ـ5) حجم التوزع المستقرأ أو المستنتج Extrapolated volume of distribution*** $(V\_{D})\_{exp}$***:***

*يتم حسابه بالعلاقة التالية:*

$(V\_{D})\_{exp}=\frac{D\_{0}}{B}$ (34)

*حيث* B *هي جذر الدالة* y *الذي يتم الحصول عليه عبر استقراء الطور*  *لمنحنى التراكيز البلاسمية للمحور* y *الشكل 4. بما أن جذر الدالة* y *هو ثابت هجين كما يظهر في العلاقة 14 قد يتم حساب* $(V\_{D})\_{exp}$ *بالعلاقة التالية:*

$(V\_{D})\_{exp}=V\_{p}\frac{α-β}{K\_{21}-β}$ (35)

*هذه العلاقة تظهر تغير في توزع الدواء والذي يلاحظ بتغيير في قيم* Vp *الذي سينعكس بتغيرات في* $(V\_{D})\_{exp}$ *.*

***2ـ6) حجم التوزع بالمساحة* Volume of distribution by area (VD)area**

*يعرف أيضاً بـ* $(V\_{D})\_{β}$*، يتم الحصول عليه من خلال حسابات مشابهة لتلك التي استخدمت لحساب* Vp *باستثناء ثابت السرعة*  *الذي يستخدم بدل ثابت سرعة الإزالة الكلي* k*. يمثل هذا الحجم عامل تجزئة بين تركيز البلاسما وكمية الدواء في الجسم خلال الطور النهائي للاطراح أو ما يعرف بالطور بيتا. غالباُ يتم حساب* $(V\_{D})\_{β}$ *من التصفية الكلية للجسم مقسوم على* *، ويتأثر باطراح الدواء في الطور بيتا. يعتبر هذا الحجم معامل لحجم التوزع معتمد على الزمن وعلى التصفية. يتأثر* $(V\_{D})\_{β}$ *بإزالة الدواء ويتبدل بتغيرات التصفية. نقص تصفية الدواء من الجسم قد تزيد من* AUC *بشكل مشابه* $(V\_{D})\_{β}$ *تنقص أو لا تتبدل حسب قيمة*  *كما يظهر في العلاقة 36:*

$(V\_{D})\_{β}= (V\_{D})\_{area}=\frac{D\_{0}}{β\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }}$ (36)

*بشكل عام، تسمح تصفية الدواء البطيئة بزمن أطول لتحقيق التوازن بين البلاسما والأنسجة ولتحقق بذلك قيم أصغر لـ* $(V\_{D})\_{β}$*. الحد الأصغر من* $(V\_{D})\_{β} $ هو Vss. بالتالي لـ $(V\_{D})\_{β} $ *أهمية في تقدير الطور بيتا. غالباُ ما يتم تسجل قيم لـ* $(V\_{D})\_{β}$ *أقل من الطبيعي لدى مرضى القصور الكلوي بسبب تناقص التصفية الكلوية. وهذا نتيجة أن زمن التوازن بين البلاسما والأنسجة معتمد على التصفية. بالتالي يفضل* Vss *لتمييز التبدلات الحاصلة في الإطراح عن تلك الحاصلة في التوزع.*

*بشكل عام، يترافق تناقص تصفية الدواء بنقص الثابت*  *(زيادة العمر النصفي للإزالة* *) . مثلاً، مرضى القصور الكلوي، العمر النصفي للاموكسيسللين يتطاول لأن التصفية الكلوية تتناقص.*

*بما أن التصفية الكلية للجسم تساوي:* ${D\_{0}}/{\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }}$ *فإن* $(V\_{D})\_{β}$ *قد يتم التعبير عنها بالتصفية و الثابت* *.*

$(V\_{D})\_{β}=\frac{Cl}{β}$ (37)

*بالاستبدال في* kVp

$(V\_{D})\_{β}=\frac{KV\_{p}}{β}$ (38)

*بشكل نظري، قيم*  *قد لا تتبدل لدى المرضى الذين يعانون من درجات معتدلة من القصور الكلوي الحقيقي. في هذه الحالة، أي نقص* $(V\_{D})\_{β}$ *قد يحسب أو يعود إلى نقص في* Cl*بينما*  *لم تتبدل. في الجسم، إعادة توزع الدواء بين البلاسما والنسيج سوف يخفي أو يحجب النقص المتوقع لـ* *. المثال التالي لمريضين يظهر أن ثابت سرعة الإزالة*  *يبقى نفسه في حين أن ثابت سرعة التوزع يتغير. من المهم أن نعرف أن* Vp *لا يتبدل لكن* $(V\_{D})\_{β}$ *يتبدل.*

***2ـ7) دلائل حجم التوزع:***

*من العلاقة 37 و 38 يمكن أن نلاحظ أن* $(V\_{D})\_{β}$ *يتأثر بالتبدلات الحاصلة في سرعة الاطراح الكلي (مثلاً تبدلات* K*) والتبدلات في التصفية الجسمية الكلية للدواء. بعد أن يتم توزع الدواء يمكن حساب الكمية الكلية للدواء في الجسم خلال خلال الإزالة للطور*  *باستخدام* $(V\_{D})\_{β}$*.*

*يمثل* Vp *حجم حجرة البلاسما والذي يسمى احياناً الحجم الأساسي أو البدئي للتوزع وهو مفيد في حساب تصفية الدواء. مدى أو مقدار حجوم التوزع الظاهري المختلفة ترتبط ببعضها البعض بالعلاقة التالية:*

$$(V\_{D})\_{exp}>(V\_{D})\_{β}>V\_{D}$$

$(V\_{D})\_{ss}$ *أكبر بكثير من* Vp *و تقترب من* $(V\_{D})\_{β}$ *و لكن تختلف في القيم بالاعتماد على ثابت الانتقال (transfer).*

*في دراسة أُجريت على دواء مقوي للقلب يعطى بشكل وريدي لمجموعة من الاشخاص الطبيعي و مجموعة من مرضى القصور القلبي الاحتقاني، متوسط* AUC *لمرضى قصور القلب كانت 40 % أكبر منها لدى الاشخاص الطبيعيين. ثابت الإزالة*  *كان أقل بـ 40 % لدى مرضى قصور القلب بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين وفي حين ان متوسط* $(V\_{D})\_{β}$ *بقي كما هو. رغم ظروف الوذمات لدى هؤلاء المرضى فإن حجم التوزع بقي بشكل ظاهري ثابت. لم يلاحظ اي تبدلات في Vp أو* $(V\_{D})\_{β}$*. في هذه الحالة، حجم التوزع قد تم تقديره باستخدام المعادلة 33. في هذه الدراسة لقد تمت موازنة زيادة 40 % في* AUC *لدى مرضى قصور القلب عبر ثابت الإزالة*  *الذي كان أصغر بـ 40 % و الذي تم تقديره باستخدام البرامج الالكترونية. بما أن الجرعة كانت نفسها،* $(V\_{D})\_{β}$ *لن تتبدل إلا إذا ترافقت زيادة* AUC *مع تبدل في ثابت الإزالة* *.*

*من المعادلة 37، تناقصت تصفية الدواء لدى مرضى قصور القلب بمقدار 40 % و ترافقت بتناقص موافق في ثابت الإزالة*  *قد يعود ذلك لنقص في الجريان الدموي الكلوي كنتيجة لنقص النتاج القلبي لدى هؤلاء المرضى. في الحرائك الدوائية الفيزيولوجية، التصفية* Cl *و حجم التوزع* VD*، يفترض أن تكون معاملات مستقلة تفسر تأثير العوامل المرضية على إزالة الدواء. بالتالي، أي زيادة في* AUC *للدواء المقوي للقلب لدى مرضى قصور القلب يقترض أن تعود إلى نقص تصفية الدواء لأن حجم التوزع لم يتبدل. العمر النصفي للإزالة ينقص بسبب نقص تصفية الدواء. في الواقع، تبدلات الحركية الدوائية في المنظومة المعقدة تعتمد على عدة عوامل تتداخل في هذه المنظومة. تتأثر التصفية بامتصاص الدواء، الاستقلاب والارتباط، الخ، كل هذه العوامل قد تتأثر بحجم توزع الدواء. هناك عدة معاملات يفترض أن تكون ثابتة ومستقلة لتبسيط النموذج. الجريان الدموي هو معامل مستقل سوف يؤثر على التصفية والتوزع. لكن جريان الدم بدوره يتأثر ويتم تنظيمه بعدة عوامل فيزيولوجية تعويضية.*

*بالنسبة للأدوية التي تتبع النموذج ثنائي الحجرات، تبدلات الحالة المرضية قد لا تؤدي إلى تغيير معاملات الحركية الدوائية. بشكل معاكس، لا يمكن أن نرد أي تبدل في معاملات الحركية الدوائية إلى تبدلات فيزيولوجية دون الأخذ بعين الاعتبار طريقة رسم المنحنى والفروق بين الاشخاص.*

*تظهر المعادلة 38 أنه خلافاً للنموذج المفتوح وحيد الحجرة فإنه يمكن تقدير* $(V\_{D})\_{β}$ *من* Vp, ,k*. أي خطأ في التحري قد يؤثر على تقدير المعاملات حتى لو كان التقدير يتم بواسطة الكومبيوتر.*

*غالباً ما تتأرجح قيم* K12*,* K21 *بسبب طريقة التحري والفروقات التجريبية وقد تؤثر على حساب المعاملات الاخرى.*

***2ـ8) الدواء في حجرة النسيج* Drug in the tissue compartement**

*الحجم الظاهري لحجرة النسيج (*Vt*) هو حجم افتراضي فقط لا يمثل الحجم التشريحي* Vt*. قد يتم حسابه من معرفة ثابت النقل و* VP

$V\_{t}= \frac{V\_{p}K\_{12}}{K\_{21}}$ (39)

*حساب كمية الدواء في حجرة النسيج لا يستلزم استخدام* Vt*. حساب كمية الدواء في حجرة النسيج تعطي تقدير لتراكم الدواء في أنسجة الجسم. هذه المعلومات هي هامة للغاية في تقدير السمية المزمنة وتربط مدى الفعالية العلاجية إلى الجرعة. تركيز الدواء في حجرة هو متوسط لتقدير الدواء في عدد من الأنسجة ولكن لا يعني أن كل الأنسجة تملك هذا التركيز. تركيز الدواء في خزعة نسيجية سيعطي تقديراً لتركيز الدواء في عينة النسيج. نظراً لاختلاف الجريان الدموي وتوزع الدواء في النسيج وعدم التجانس فإنه حتى الخزعة من نفس النسيج قد يكون لها تراكيز مختلفة. يعطي نموذج الحجرات إلى جانب* Vp *و* Cp *، التي تساعد في حساب كمية الدواء في البلاسما، معلومات عن توازن الكتلة. من ناحية أخرى، قد ترتبط الفعالية بشكل أفضل مع منحنى تراكيز الدواء في النسيج /الزمن. لحساب كمية الدواء في حجرة النسيج* Dt *يتم استخدام العلاقة التالية:*

$D\_{t}= \frac{ K\_{12 }D\_{p}^{0}\_{ }}{α-β} (e^{-βt}-e^{-αt}$ (40)

***2ـ9) تصفية الدواء:***

*تعريف تصفية الدواء الذي يتبع نموذج ثنائي الحجرة مشابه لذلك الذي يتبع نموذج وحيد الحجرة. التصفية هي حجم البلاسما الذي يتم تصفيته من الدواء خلال وحدة الزمن. قد يتم حساب التصفية دون اعتبار نموذج الحجرات. بذلك، يمكن النظر إلى التصفية كمفهوم فيزيولوجي لإزالة الدواء رغم أن تطور التصفية متجذر في الحركيات الدوائية التقليدية.*

*غالباً يتم حساب التصفية بمقاربة غير معتمدة على نظام الحجرات كما في العلاقة 36 والتي فيها يتم قسمة جرعة الحقنة الوريدية على المساحة تحت المنحنى لمنحنى التراكيز البلاسمية/زمن من الصفر إلى اللانهاية* $\left[AUC\right]\_{\infty }^{0}$*. لحساب* $\left[AUC\right]\_{0}^{\infty }$ *يجب أن يتم جمع عينات في أزمنة مبكرة وبشكل متكرر حتى نستطيع ملاحظة التناقص الحاصل في تركيز الدواء (طور التوزع) بالنسبة للدواء الذي له حركية دوائية متعددة الحجرات. حساب التصفية باستخدام المقاربة غير المعتمدة على الحجرات، النقص في تقدير المساحة قد يضخم قيمة التصفية المحسوبة.*

$Cl=\frac{D\_{0}}{\left[AUC\right]\_{\infty }^{0}}$ (41)

*يمكن تعويض هذه المعادلة 41 في المعادلة 36 وهذا يظهر أن* Cl *في النموذج ثنائي الحجرات هو نتيجة* $(V\_{D})\_{β}$ *و* *.*

$Cl=(V\_{D})\_{β}β$ (42)

*إذا كان كلا المعاملين معلوماً فإن حساب التصفية يكون سهلاً وأكثر دقة من استخدام قاعدة شبه المنحرفات المستخدمة لحساب المساحة. حساب التصفية التي تستخدم نموذج ثنائي الحجرات تم اظهاره كنموذج معتمد لأنه يحتاج إلى فرضيات أكثر. بكل الأحوال، تزود الفرضيات معلومات إضافية وبمعنى أخر تصف بشكل خاص نموذج التركيز/زمن كثنائي الطور.*

*التصفية هي مصطلح مفيد في حساب متوسط تركيز الدواء. بالنسبة لعدة أدوية النموذج ثنائي الطور يقترح أو يفسر طور توزع سريع في الأنسجة متبوع بطور إزالة ابطأ. الحركية الدوائية متعددة الحجرات هي اعتبار هام في فهم نفوذية الدواء وسميته. مثلاً نموذج التراكيز البلاسمية/زمن للأمينوغليكوزيدات مثل الجنتاميسين هي أكثر فائدة في تفسير السمية من التركيز الوسطي للدواء أو تركيز الدواء الاعظمي أو الاصغري.*

***2ـ10) ثابت سرعة الإزالة* Elimination rate constant**

*في نموذج ثنائي الحجرات (الاعطاء الوريدي)، ثابت سرعة الإزالة (*k*) يمثل إزالة الدواء من الحجرة المركزية في حين أن*  *يمثل اطراح الدواء خلال طور الازالة أو طور بيتا، عندما يكون التوزع تقريباً كامل. بسبب إعادة توزع الدواء خارج حجرة الانسجة فإن منحنى التراكيز البلاسمية يتناقص بشكل ابطأ في الطور بيتا. إذا*  *أصغر من* k *وبذلك* k *هي ثابت الإزالة الحقيقي في حين أن*  *هو ثابت سرعة الإزالة الهجينة الذي يتأثر بسرعة نقل الدواء من وإلى النسيج. عندما يكون تحديد* k *غير عملي، يتم حساب*  *من ميلان* *.* $t\_{1/2β}\_{ }$ *غالباً ما يتم استخدامه لحساب جرعة الدواء.*

1. ***النموذج المفتوح ثلاثي الحجرات* Three-compartement open model**

*هو امتداد لنموذج ثنائي الحجرات مع حجرة نسيج اضافية. الدواء الذي يظهر الحاجة للنموذج المفتوح ثلاثي الحجرات بتوزع بشكل أسرع إلى حجرة مركزية ذات تروية عالية وبشكل أبطأ إلى حجرة نسيجية وبشكل أكثر بطأً ضمن حجرة نسيجية عميقة وهي الحجرة الثالثة والتي تكون غالباً نسيج قليل التروية مثل العظام والأنسجة الشحمية. حجرة النسيج العميق قد تمثل أيضاً الأدوية عالية الارتباط بالأنسجة. يظهر النموذج المفتوح ثلاثي الحجرات في الشكل 7. العلاقة التالية تعبر عن سرعة جريان الدواء ضمن وخارج الحجرة المركزية:*

$C\_{pt}= Ae^{-αt}+Be^{-βt}+Ce^{-δt}$ (43)

*حيث* A*,* B *,* C *جذر الدالة للخطوط التي تم استقراؤها من الحجرات المركزية، النسيج، حجرة النسيج العميق على التوالي، و* *,* *,*  *هي ثوابت من الرتبة الأولى للحجرة المركزية، النسيج والنسيج العميق على التوالي.*

**

***الشكل 7: النموذج المفتوح ثلاثي الحجرات. هذا النموذج مثل النموذج ثنائي الحجرات يفترض أن إزالة الدواء تحصل من خلال الحجرة المركزية***

*المعاملات في العلاقة 43 قد يتم ايجادها من المنحنى باستخدام طريقة البواقي (الشكل 8) أو عن طريق الكومبيوتر.*

*حسابات ثابت سرعة الإطراح* k *، حجم الحجرة المركزية و المساحة تظهر في العلاقات التالية:*

(44)$K =\frac{\left(A+B+C\right)αβδ}{Aβδ+Bαδ+Cαβ}$

$V\_{p} =\frac{D\_{0}}{A+B+C}$ (45)

$\left[AUC\right]=\frac{A}{α}+\frac{B}{β}+\frac{C}{δ}$ (46)

1. ***تحديد نموذج الحجرة* Determination of compartement model***:*

*الحركية المعتمدة على نموذج الحجرة يجب أن تستخدم اقل عدد من الحجر لتوصيف النتائج العملية. ما أن يتم اشتقاق معادلة من المشاهدات التجريبية يصبح من الضروري تحري كيف يتم حساب القيم النظرية من العلاقة المشتقة من تحري المعطيات التجريبية.*

*عدد الحجر الملاحظ أو الأطوار المتزايدة يعتمد على 1- طريق الاعطاء 2- سرعة امتصاص الدواء 3- الزمن الكلي لعينات البلاسما 4- عدد العينات التي تم الحصول عليها خلال الزمن المحدد 5- حساسية طريقة المعايرة.*

*إذا كان توزع الدواء سريعاً فإنه بعد جرعة فموية سيتوزع الدواء خلال طور الامتصاص وطور التوزع لن يتم ملاحظته ومثلاً التيوفللين يتبع حركية نموذج الحجرة الوحيدة بعد الامتصاص الفموي. ولكن بعد الاعطاء الوريدي (نعطي الامينوفللين)، فإن التيوفللين يتبع حركية من النموذج ثنائي الحجرات. بالتالي، إذا تم اعطاء التيوفللين بتسريب وريدي (أبطأ من الحقن الوريدي) فإن طور التوزع لن تتم ملاحظته.*

Hydromorphone *الذي يتبع نموذج ثلاثي الحجرات، يتبع نموذج الحجرة الوحيدة بعد الاعطاء الفموي لأن طور التوزع يكون سريع.*

*بالاعتماد على الفواصل بين العينات، يمكن أن نضيّع الحجرة لأن العينة قد تؤخذ بشكل متأخر بعد الاعطاء. مثلاُ المعطيات التي تم تسجيلها في الشكل (9) قد تكون سجلت بشكل خاطئ لنموذج وحيد الحجرة لأنه تم اضاعة طور التوزع واستقراء المعطيات لـ* $C\_{p}^{0}$ *سوف يكون أقل من الحقيقة في هذه الحالة. الحجرات بطيئة الإطراح للدواء قد يتم اضاعتها إذا لم يتم أخذ العينات بالوقت المناسب وإذا لم تكن طريقة التحليل ذات حساسية عالية.*

*الزمن الكلي لتجميع عينات الدم يتم تقديرها من العمر النصفي النهائي للدواء. بكل الاحوال، التراكيز المنخفضة للدواء قد لا يتم قياسها إذا لم تكن حساسية طريقة القياس كافية. عند وصف الحجرات، كل حجرة جديدة تتطلب تحري اضافي من الرتبة الأولى. نموذج الحجرات الذي له أكثر من ثلاث حجرات جديدة تتطلب تحري اضافي من الرتبة الأولى. نموذج الحجرات الذي له أكثر من 3 حجرات نادر جداً.*

*في بعض الحالات، من الممكن أن نجمع بعض الحجرات مع بعضها للتقليل من عدد الحجرات و التي يمكنها أن تمثل النتائج بشكل كافي.*

**

***الشكل (9): العينات التي تم اخذ المعطيات منها في هذا المنحنى قد تم أخذها متأخراً جداً لاظهار طور التوزع، بالتالي قيمة*** $C\_{p}^{0}$ ***الناتجة عبر الاستقراء (الخط المتقطع) تكون بشكل مخادع منفخضة***