**التسريب الوريدي**

**Intervenus infusion**

1. **مقدمة**

طريقة مباشرة يتم بها اعطاء الدواء. قد يعطى الدواء بشكل جرعة وحيدة أو تسريب وريدي بسرعة ثابتة أو بسرعة من الرتبة صفر. الفائدة الأساسية للتسريب الوريدي هي تحقيق ضبط جيد للتراكيز البلاسمية لتحري الحاجة الشخصية لمريض. بالنسبة للدواء الذي له هامش علاجي ضيق فإن التسريب الوريدي يحافظ على تركيز بلاسمي ثابت وفعال ويلغي التأرجح الكبير بين التراكيز الصغرى والعظمى. قد تعطى الصادات الحيوية بتسريب وريدي مع سوائل حاوية على شوارد ومواد مغذية اضافة إلى ذلك مدة العلاج قد يتم الحفاظ عليها وتحديدها حسب مدة التسريب الوريدي.

منحنى التراكيز /الزمن في حالة التسريب الوريدي يظهر في الشكل 1. في الزمن صفر لا يوجد مادة دوائية ولكن التركيز يزداد تدريجياً حتى يصل إلى الحالة الثابتة. في الحالة الثابتة، السرعة التي يغادر بها الدواء الجسم تساوي سرعة الدواء الداخل للجسم (سرعة التسريب). بالتالي سرعة التغير في تركيز البلاسما وسرعة دخول الدواء (سرعة التسريب) تساوي سرعة خروج الدواء (سرعة الاطراح). بالاستناد إلى قانون توازن الكتلة فإن معادلة الحركية الدوائية للتسريب الوريدي قد يتم اشتقاقها اعتماداً على إذا كان الدواء يتبع حركية وحيدة الحجرة أو ثنائية الحجرة.



**الشكل 1: منحنى التراكيز/زمن للتسريب الوريدي الثابت**

1. **الأدوية ذات الحركية وحيدة الحجرة One-compartement model drugs:**

حركية الدواء الذي يعطى بتسريب وريدي ثابت يتبع عملية دخول من الرتبة صفر والتي فيها يدخل الدواء بشكل مباشر إلى الدوران الجهازي. بالنسبة لغالبية الأدوية، إزالة الدواء من البلاسما يتبع عملية من الرتبة الأولى. بالتالي، في هذا النموذج، تسريب الدواء يتبع دخول من الرتبة صفر وخروج من الرتبة الأولى. تبدل كمية الدواء في الجسم في اي زمن خلال التسريب هو سرعة الدخول منقوص منها سرعة الخروج.

(1)

*حيث* DB *هي كمية الدواء في الجسم،* R *هي سرعة التسريب (رتبة صفر) و* K *هو ثابت سرعة الإزالة (رتبة أولى)*

*تكامل العلاقة 1 و استبدال يعطي:*

 (2)

*العلاقة تعطي التركيز البلاسمي عند أي زمن خلال التسريب حيث* t *هي زمن التسريب. منحنى العلاقة 2 يظهر في الشكل 1 و 2. تحصل إزالة الدواء تبعاً لسرعة إزالة من الرتبة الأولى. في أي وقت يتم ايقاف التسريب في الحالة الثابتة أو قبل الوصول إلى الحالة الثابتة فإن التركيز الدوائي يتناقص تبعاً لحركية من الرتبة الأولى مع ميلان لمنحنى الإزالة موافق لـ (-*K/2,3*). إذا تم ايقاف التسريب قبل الوصول للحالة الثابتة فإن ميلان منحنى الإزالة يبقى نفسه (الشكل* 2B*)*

*من وجهة نظر طبية، التسريب الذي يتم ايقافه قبل الوصول إلى الحالة الثابتة لأن الحالة الثابتة نظرياً لا يتم الوصول إليها إلا بعد زمن تسريب طويل جداً. في الممارسة السريرية، فعالية الدواء ستلاحظ عندما يقترب الدواء من التركيز المرغوب وهو غالباً تركيز الحالة الثابتة الهدف.*

**

***الشكل 2: نموذج تركيز بلاسمي/زمن بعد تسريب وريدي. ايقاف التسريب الوريدي عند الحالة الثابتة (*A*) أو قبل الوصول إلى الحالة الثابتة (*B*). في كلتا الحالتين، التراكيز البلاسمية تتناقص بشكل أسي (رتبة أولى) تبعاً للميلان المشابه***

*الزمن اللازم للوصول إلى 90، 95، 99 % من تركيز الحالة الثابتة هو على التوالي 3,3 ، 4,3 و 6,6 العمر النصفي. زيادة سرعة التسريب لا تؤدي إلى إنقاص الزمن اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة. إذا تم إعطاء الدواء بسرعة تسريب عالية يتم الحصول على مستويات أعلى للحالة الثابتة لكن الزمن اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة يبقى نفسه (الشكل 3). هذه المعادلة يتم الحصول عليها بالمقاربة التالية. في الحالة الثابتة سرعة التسريب تساوي سرعة الإزالة. بالتالي سرعة التغير في تركيز البلاسما تساوي صفر.*

(rate in)- (rate out) = 0

 (3)

*المعادلة 3 تظهر أن تركيز الحالة الثابتة* Css *يعتمد على حجم التوزع، ثابت سرعة الإزالة وسرعة التسريب. تبديل أي منها سوف يؤثر على تركيز الحالة الثابتة.*

1. ***طريقة التسريب لحساب العمر النصفي للإزالة* Infusion method for calculating patient elimination half-life:**

*يمكن استخدام المعادلة 2 لحساب* k *أو بشكل غير مباشر العمر النصفي للإزالة. بعض المعلومات حول العمر النصفي للإزالة لدى بعض الجماعات يجب أن يكون معلوماً. يجب أخذ عينة أو عينتين من البلاسما في الزمن المعروف بعد التسريب. معرفة العمر النصفي في المجموعات العامة يساعد في تحديد إذا كانت العينات تؤخذ في الحالة الثابتة. لتسهيل الحساب، المعادلة 2 يمكن أن يتم اعادة ترتيبها لحساب* k

 (4)

 (5)

 (6)

 (7)

 (8)

*في الممارسة العملية، قبل البدء بالتسريب الوريدي، يجب حساب سرعة التسريب الوريدي والذي يتم بواسطة المعادلة رقم 8 وبالاستناد إلى القيم المذكورة في الأدب الطبي لكل من* Css*،* k*،* VD أوClT. *يتم أخد عينتين مع تسجيل الزمن الموافق لكن عينة. يجب أن تؤخذ العينة الثانية بزمن قريب من الزمن النظري المعروف للحالة الثابتة. يمكن استخدام العلاقة 8 لحساب* k *ومن ثم* t1/2*. إذا أكد العمر النصفي المحسوب أن العينة الثانية قد تم أخذها في الحالة الثابتة وبالتالي يُفترض أن التركيز البلاسمي هو تركيز للحالة الثابتة ويجب حساب سرعة التسريب من جديد.*

1. ***جرعة التحميل بالإضافة إلى التسريب الوريدي:***

*جرعة التحميل* DL *هي عبارة عن حقنة وريدية وحيدة تستعمل للوصول إلى الحالة الثابتة بأقصى سرعة ممكنة. تركيز الدواء في الجسم في نموذج الحجرة الوحيدة بعد حقنة وريدية يوصف كما يلي:*

(9)

*والتركيز بالتسريب الوريدي بالسرعة* R *هو:*

(10)

*على فرض أن جرعة الحقنة الوريدية* DL *تم اعطاؤها والتسريب الوريدي قد بدأ بنفس الوقت. التركيز الكلي* Cp *في الزمن* t *بعد بدء التسريب يساوي* C1+C2

(11)

*لنفترض أن* DL *مساوية لكمية الدواء في الجسم في الحالة الثابتة*

*وجدنا سابقاً أن:*

 (12)

 *باستبدال في المعادلة 11*

 (13)

 (14)

*بالتالي إذا تم اعطاء جرعة التحميل الوريدية لـ متبوعة بتسريب وريدي، فإن تركيز الحالة الثابتة قد تم الحصول عليه بشكل مباشر و يتم الحفاظ عليه (الشكل 4)*

**

***الشكل 4: جرعة التحميل في التسريب الوريدي. يتم اعطاء الجرعة بشكل بلعة وريدية في بداية التسريب. يتناقص التركيز البلاسمي بشكل أسي بعد جرعة التحميل في حين يزداد بشكل أسي خلال التسريب. منحنى التراكيز البلاسمية/زمن يكون مستقيماً وذلك بسبب جمع المنحنيين***

*عند الحاجة لجرعة تحميل للحصول على مستوى الدواء في الحالة الثابتة يمكن الاعتماد على المقاربة التالية:*

*معادلة التسريب:*

*إضافة المعادلتين تعطي المعادلة 14 و هي معادلة تصف التسريب الفوري بعد جرعة التحميل*

 (14)

*باشتقاق المعادلة عند الحالة الثابتة نحصل على :*

(15)

 (16)

*حتى يتم الحفاظ على مستوى الحالة الثابتة اللحظي () فإن جرعة التحميل يجب أن كون مساوية لـ* R/K*.*

*في الشكل 5، المنحنى* b *يظهر ان المستوى البلاسمي بعد جرعة تحميل وحيدة الجرعة* R/K *اضافة للتسريب الوريدي التي فيها تم تحديد مستوى الحالة الثابتة الآني أو اللحظي. إذا كانت جرعة التحميل كبيرة فإن التركيز البلاسمي يحتاج وقتاً اطول حتى ينقص إلى تركيز الحالة الثابتة (المنحنى* a*). إذا كانت جرعة التحميل صغيرة فإن التركيز البلاسمي سيزداد بشكل بطيء حتى يصل إلى مستوى الحالة الثابتة (المنحنى* c*) و لكن سيكون أسرع منه في حال عدم اعطاء جرعة تحميل.*

*طريقة أخرى لحساب جرعة التحميل* DL *تعتمد على معرفة التركيز المرغوب Css وحجم التوزع الظاهري*

 (17)

*بالنسبة لعدة أدوية، Css قد تم تسجيلها من الأدب الطبي وعرف بأنها التراكيز العلاجية الفعالة للدواء. كذلك يمكن معرفة كل من:* VD*، العمر النصفي للإزالة في منشورات الأدب الطبي.*

**

***الشكل 5: التسريب الوريدي مع جرعة تحميل (*a, b, c*)، يعرض المنحنى (*d*) التسريب الوريدي بدون جرعة تحميل***

1. ***تقدير تصفية الدواء و* VD *من معطيات التسريب* Estimation of drug clearance and VD from infusion data*:***

*يتم التعبير عن تركيز الدواء خلال تسريب وريدي ثابت بحجم التوزع وثابت الإزالة* k *في المعادلة 2. بشكل بديل قد يتم التعبير عن العلاقة بمعنى التصفية باستبدال* K *في العلاقة 2 بـ* K=Cl/VD

 (20)

*يُعبر عن تركيز الدواء في هذا النموذج الفيزيولوجي بحجم التوزع والتصفية الكلية* Cl*. المعاملات المستقلة هي التصفية وحجم التوزع. في هذا النموذج، زمن الحالة الثابتة وتركيز الحالة الثابتة سيكون معتمداً على التصفية وحجم التوزع. عندما يكون حجم التوزع ثابتاً، فإن زمن الحالة الثابتة يكون مرتبطاً بشكل عكسي مع التصفية. بالتالي الأدوية التي لها تصفية قليلة سوف تأخذ زمناً طويلاً حتى تصل إلى الحالة الثابتة. رغم ان هذه المقاربة الحديثة هي المفضلة لدى الصيادلة السريرين لكن المقاربة البديلة التي تعتمد على تقدير المعاملات هي المعروفة في الحركيات الدوائية التقليدية. تم تطبيق المعادلة 20 في مجموعات عامة لتقدير كل من التصفية وحجم التوزع لدى المرضى بقياس واحد أو عدة قياسات. لكن التصفية قد تختلف من مريض لأخر بشكل كبير وخاصة لدى المرضى الذين لديهم وظائف كلوية مختلفة. لسوء الحظ العينات البلاسمية التي تؤخذ بعد بدء التسريب بزمن أقل من عمر نصفي واحد لا يمكنها أن تكون مميِّزة إذ أن التبدلات في تركيز الدواء تكون بسيطة جداً. يجب أن تؤخذ عينات البلاسما بزمن يعادل 3-4 أعمار نصفية حتى نلاحظ الفرق في التصفية.*

1. ***التسريب الوريدي للأدوية التي تتبع نموذج ثنائي الحجرات* Intravenous infusion of two-compartement model drugs**:

*عدة أدوية تعطى بالتسريب الوريدي تتبع النموذج ثنائي الحجرات. مثلاً توزع التيوفللين و الليدوكائين لدى البشر يتم عبر نموذج مفتوح ثنائي الحجرات.*

*كما في حال الأدوية ذات النموذج أحادي الحجرة، فإن التسريب الوريدي يتطلب توزع وتوازن الدواء قبل الوصول إلى الحالة الثابتة. الزمن اللازم للوصول لمستويات الحالة الثابتة يعتمد على العمر النصفي للدواء.*

 (21)

*حيث* a, b *هي ثوابت سرعة هجينة و* R *هي سرعة التسريب*

*عند الحالة الثابتة* t=∞ *و بالتالي العلاقة 21 تصبح:*

 (22)

 (23)

**6ـ1) جرعة التحميل للأدوية التي تتبع النموذج ثنائي الحجرة:**

*الأدوية التي لها عمر نصفي طويل تتطلب جرعة تحميل حتى تصل إلى الحالة الثابتة بسرعة. التركيز البلاسمي للدواء الذي يتبع نموذج حركية ثنائي الحجرات بعد عدة جرعات تحميل يتم عرضه في الشكل 6.*

*من الناحية السريرية، الأدوية التي تتبع نموذج ثنائي الحجرة، يتوزع الدواء بشكل بطيء ضمن الأنسجة خارج الوعائية (الحجرة الثانية). بالتالي توازن الدواء ليس آنياً. إذا تم اعطاء جرعة التحميل بشكل سريع جداً فإن الدواء قد يعطي في البداية تراكيز عالية في البلاسما (الحجرة المركزية) والتي تتناقص عند الوصول إلى الحالة الثابتة. ليس ممكناً الحفاظ على مستوى للحالة الثابتة يكون أنياً وثابتاً لدواء يعطى وريدياً ويتبع النموذج ثنائي الحجرات وسرعة التسريب من الرتبة صفر. بالتالي جرعة التحميل تعطي مستوي بدئي في الدم تكون أكبر أو أصغر من مستوى الحالة الثابتة. للتغلب على هذه المشكلة عدة حقن وريدية يتم اعطاؤها خلال التسريب الوريدي قد يتم استخدامها كطريقة لاعطاء جرعة التحميل للمريض.*

**

***الشكل 6: التراكيز البلاسمية بعد جرعة التحميل وسرعة التسريب للدواء الذي يتبع نموذج ثنائي الحجرة***

***a: بدون جرعة تحميل، b جرعة تحميل =R/K(تسريب سريع)، c: جرعة التحميل = R/b (تسريب بطيء)، d جرعة تحميل = R/b (تسريب سريع)***

***6ـ2) حجم التوزع الظاهري في الحالة الثابتة، نموذج ثنائي الحجرة:***

*بعد اعطاء أي دواء يتبع حركية ثنائية الحجرة، سوف تتناقص مستويات الدواء في البلاسما بسبب الإطراح، وقد تحصل إعادة توزع حيث ينتشر الدواء ثانية ضمن السوائل البلاسمية. حجم التوزع في الحالة الثابتة* (VD)ss *هو مساحة افتراضية يفترض أن الدواء يتوزع فيها. في الحالة الثابتة سرعة دخول الدواء إلى حجرة النسيج من الحجرة المركزية يساوي سرعة خروج الدواء من حجرة النسيج إلى الحجرة المركزية. يتم تحديد هذه السرعات في نقل الدواء حسب المعادلات التالية:*

DtK21= DpK12 (25)

(26)

بما أن كمية الدواء في الحجرة المركزية Dp تساوي VpCp بالاستبدال في المعادلة السابقة نحصل على:

(27)

الكمية الكلية من الدواء في الجسم في الحالة الثابتة تساوي مجموع كمية الدواء في حجرة الأنسجة (Dt) وكمية الدواء في الحجرة المركزية (Dp). بالتالي يمكن حساب الحجم الظاهري للدواء في الحالة الثابتة كما يلي:

 (28)

من المعادلتين السابقتين نحصل على المعادلة التالية:

 (29)

والتي يمكن اختصارها إلى:

 (30)

في الممارسة العملية، تستخدم العلاقة 30 لحساب (VD)ss. *تعتمد قيم* (VD)ss *على عوامل دموية تتدخل في توزع الدواء وعلى الخصائص الفيزيائية للدواء والتي بدورها تحدد الكمية النسبية من الدواء داخل وخارج الأوعية.*

*يتم استخدام تعبير أخر عن الحجم في النموذج ثنائي الحجرة وهو* (VD)*. غالبا يتم حساب* (VD) *من خلال تقسيم التصفية الكلية على b، خلافاً لحجم التوزع في الحالة الثابتة* (VD)ss *، يتأثر* (VD) *بإزالة الدواء في الطور بيتا (**).*

*انخفاض تصفية الدواء من الجسم قد يزيد من* AUC *وبشكل مشابه فإن* (VD) *يتناقص أو لا يتبدل حسب قيمة (*b*) كما تظهر العلاقة 37:*

 *(37)*

خلافاً لـ (VD) فإن (VD)ss لا يتأثير بالتبدلات الحاصلة في إزالة الدواء. يعكس (VD)ss حجم التوزع الحقيقي الذي يتم شغله بالبلاسما والأنسجة عندما يتم الوصول إلى الحالة الثابتة. رغم أن هذا الحجم غير مفيد في حساب كمية الدواء في الجسم في المرحلة قبل الحالة الثابتة، لكن عندما يتم ضرب (VD)ss بتركيز الدواء البلاسمي خلال الحالة الثابتة Css نحصل على كمية الدواء في الجسم. غالباً يتم استخدام هذا الحجم لتحديد جرعة التحميل. كما تظهر العلاقة 30 فإن (VD)ss أكبر بعدة مرات من والذي يعبر عن حجم حجرة البلاسما Vp.

1. **الخلاصة:**

تحقق البلعة الوريدية وصول الدواء مباشرة وبشكل آني ضمن الدوران الجهازي. بالنسبة لبعض الأدوية قد يؤدي الحقن الوريدي إلى تراكيز دوائية مرتفعة مباشرةً وبالتالي سمية دوائية. يسمح التسريب الوريدي للدواء بايصال الدواء بشكل بطيء ضمن الدوران الجهازي ويمكن أن يحقق تراكيز ثابتة للدواء في البلاسما وخلال فترة من الزمن. التسريب الوريدي الثابت لدواء يعتبر بأنه امتصاص من الرتبة صفر بسبب الادخال المباشر. ما إن يتم تسريب الدواء تبدأ بعدها عملية الإطراح والتي تكون عملية إطراح من الرتبة الأولى. يتم الوصول إلى الحالة الثابتة عندما تكون سرعة التسريب مساوية لسرعة الإطراح. نحتاح أربعة إلى خمسة أعمار نصفية لتحقيق 95 % من الحالة الثابتة. يمكن اعطاء جرعة تحميل على شكل بلعة وريدية في بداية التسريب لتسريع الحصول على تركيز الحالة الثابتة المطلوب. بالنسبة للأدوية التي تتبع حركية من النموذج ثنائي الحجرات، قد يكون هناك حاجة يمكن لاعطاء بعض جرعات تحميل أو تسريب وريدي متقطع لمنع ارتفاع تراكيز الدواء بشكل كبير جداً. يمكن حساب معاملات الحركية الدوائية من عينات تؤخذ خلال التسريب الوريدي وبعد ايقاف التسريب الوريدي بغض النظر عما إذا تم الوصول إلى الحالة الثابتة أو لم يتم. يمكن استخدام هذه المعاملات المحسوبة للوصول إلى الجرعة المثالية لهذا المريض عندما تكون الحسابات في المجموعات العامة غير مناسبة لهذا المريض.