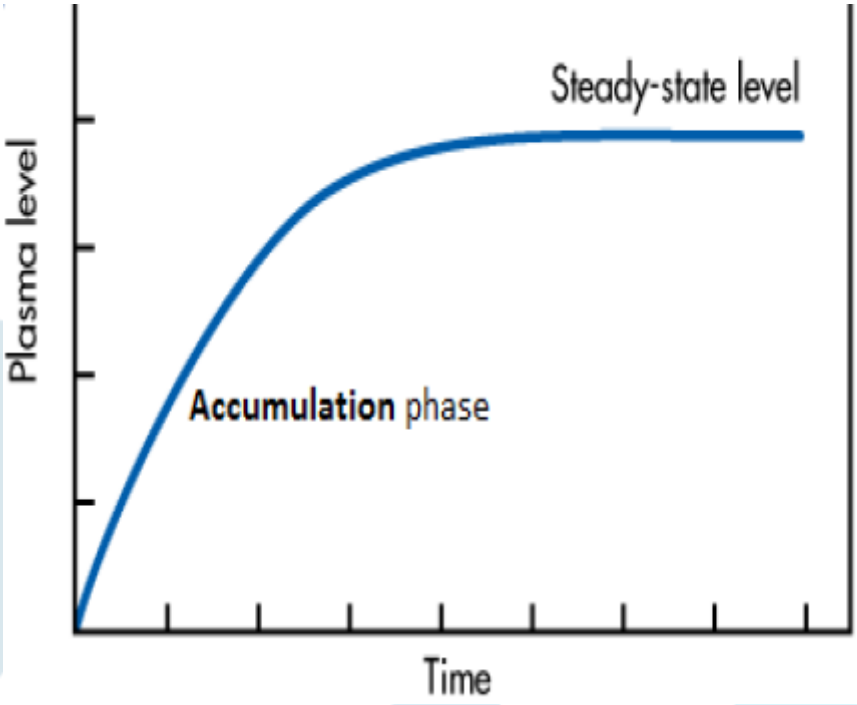
التسريب الوريدي

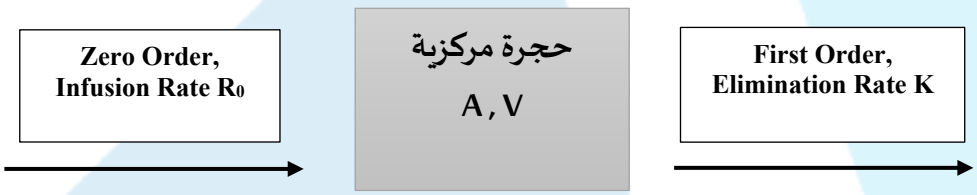
Intravenous Infusion

- **التسريب الوريدي بتدفق ثابت:**

أي إدخال الدواء عبر الوريد إلى البلاسما بسرعة ثابتة (معدل التسريب الوريدي Rate In) يتم تحديده مسبقا" بهدف الوصول بشكل تراكمي لتركيز محدد في مرحلة الثبات steady state يسمى تركيز التوازن C_{ss} و ذلك بهدف الضبط الدقيق للتراكيز البلاسمية ضمن النافذة العلاجية للدواء بمايلبي حاجة المريض.



معدل التسريب الوريدي R_0 : هو كمية المادة الدوائية الداخلة خلال واحدة الزمن و الجاهزة للإطراح واحدته كمثال mg/h أو ml/ h.



- **معادلات تغير التركيز مع الزمن خلال التسريب الوريدي و بعد إيقاف التسريب – موديل وحيد الحجرة:**

خلال التسريب الوريدي:	بعد إيقاف التسريب الوريدي:
تغير التركيز مع الزمن = سرعة التسريب (رتبة صفر) – سرعة الإطراح (رتبة أولى) Accumulation Phase	سواء تم الوصول إلى حالة التوازن أو لا تغير التركيز مع الزمن بفعل سرعة الإطراح فقط
$dA/dt = R_0 - K.A$	$dA/dt = -K.A$
$dc/dt = (R_0/V_d) - K.C$	$dc/dt = -K.C$
$C_t = (R_0/K.V_d)(1 - e^{-kt})$	$C_{T-t} = C_0 . e^{-k(T-t)}$

- **التركيز لحظة إيقاف التسريب ($C_0 = C_t$) بالتعويض نحصل على التركيز حيث:**

$$C_T = (R_0/K.V_d)(1 - e^{-kt})(e^{-k(T-t)})$$

t : مدة التسريب

T : الزمن الكلي (تسريب + بعد ايقاف التسريب)

T – t : الزمن بعد إيقاف التسريب

- **التركيز عند التوازن C_{ss} :**

في حالة التوازن : سرعة التسريب = سرعة الإطراح ، أي التغير في التركيز البلاسمي للدواء = 0

$$dc/dt = (R_0/V_d) - (K.C) = 0$$

و التركيز عند التوازن هو $C = C_{SS}$:

$$R_0/V_d = K.C_{SS}$$

$$C_{SS} = R_0 / (V_d.K) = R_0 / CL$$

$$A_{ss} = R_0 / K$$

و من المعادلة نستنتج أن تغيير معدل التسريب أو التصفية الكلية سيؤدي إلى تغيير في التركيز عند التوازن.

- **الزمن اللازم للوصول إلى التوازن:**

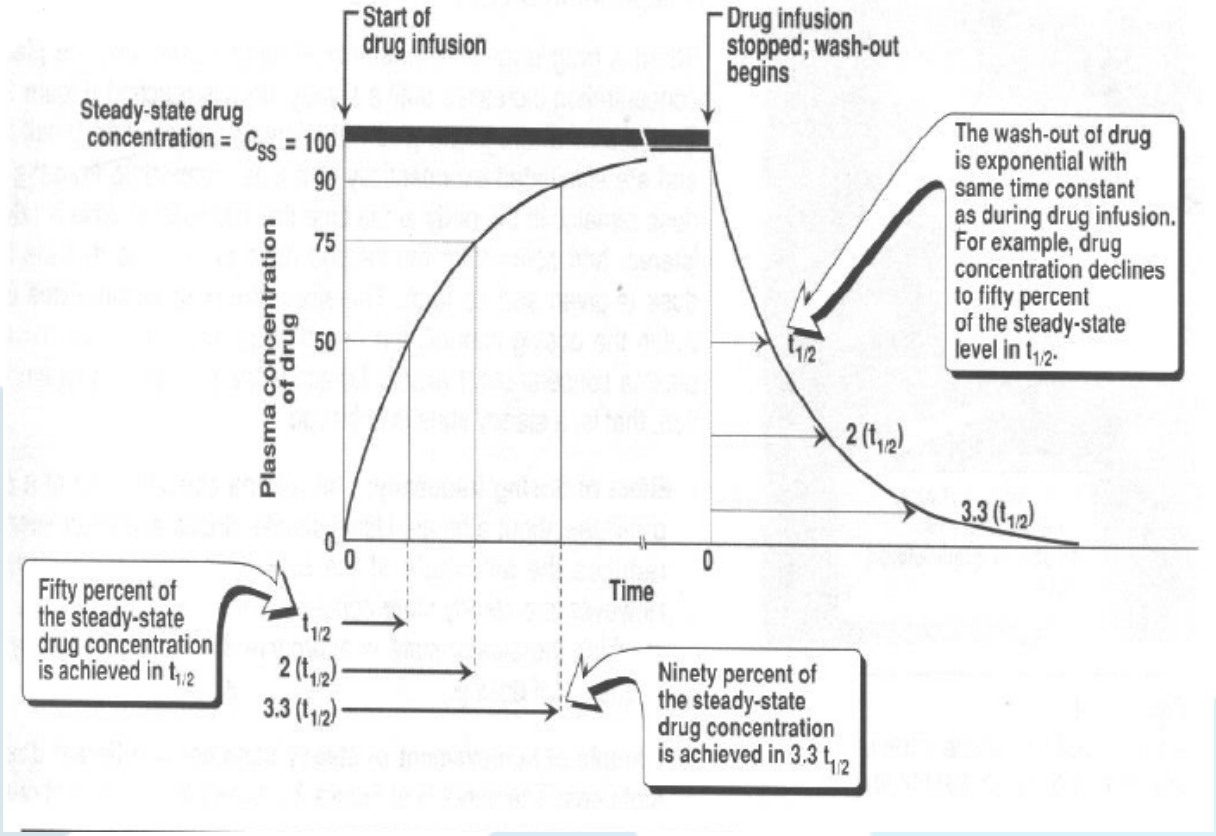
يحدد الزمن اللازم للوصول إلى التوازن من العمر النصفي للدواء و هذا الزمن سيكون خلال **مرحلة التراكم**.

عندما $t = t_{1/2}$ أي :

$$C_t = R_0 / CL \left(1 - e^{-\ln 2} \right) = 0.5\ R_0 / CL$$

أي أنه عند الزمن المكافئ للعمر النصفي الأول للدواء تصل المادة الدوائية إلى نصف التركيز في حالة التوازن.

و بالمثل عند حساب C_t عند ثاني العمر النصفي و ثالثه و حتى عاشره نلاحظ العلاقة مابين العمر النصفي و الزمن اللازم للوصول للتركيز عند التوازن كما هو موضح في الشكل التالي.



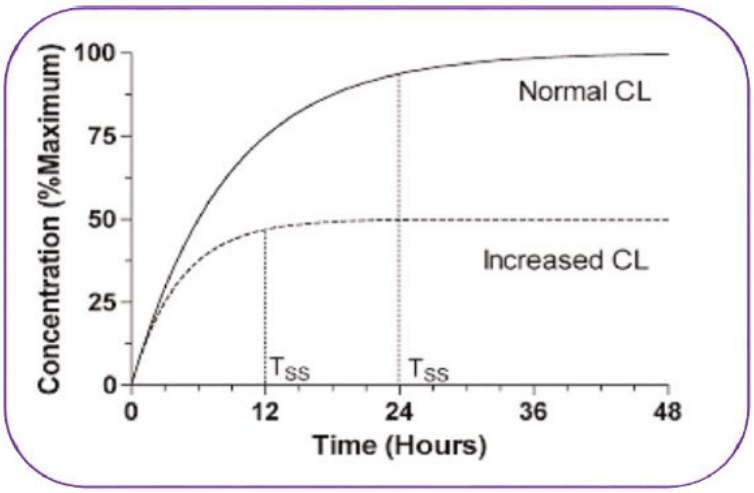
- ✓ بعد أول عمر نصفي ستصل المادة لتركيز يكافئ 50 % من التركيز الذي ستصل له في مرحلة الثبات C_{ss}
- ✓ بعد ثاني عمر نصفي ستصل المادة لتركيز يكافئ 75 % من التركيز الذي ستصل له في مرحلة الثبات C_{ss}
- ✓ بعد ثالث عمر نصفي ستصل المادة لتركيز يكافئ 87 % من التركيز الذي ستصل له في مرحلة الثبات C_{ss}
- ✓ بعد 3.3 عمر نصفي ستصل المادة لتركيز يكافئ 90 % من التركيز الذي ستصل له في مرحلة الثبات C_{ss}
- ✓ 90% من المادة الدوائية ستصل إلى حالة الثبات بعد 3.3 أعمار نصفية بينما 100 % من المادة الدوائية ستصل لحالة الثبات بعد 10 أعمار نصفية.

- **دراسة تأثير التصفية الكلية CL_T على حالة الثبات Steady state:**

تعتمد قيمة التصفية الكلية على عدة عوامل منها ما يتعلق بفيزيولوجيا الجسم و منها ما يتعلق بالمادة الدوائية أو التداخلات الدوائية.

1. في حالة مريض (خاضع لتسريب وريدي ثابت R_0) **ازدادت التصفية الكلية**:

حسب العلاقة $C_{ss} = R_0 / CL$ ستتناقص C_{ss} سنحصل على تركيز عند التوازن جديد يتناسب مع التصفية الجديدة و قد يكون هذا التركيز خارج النافذة العلاجية أي أقل من C_{lower} للمادة الدوائية و بالتالي تكون حالة ثبات غير موافقة للفعالية الدوائية.
و بطبيعة الحال و حسب العلاقة $t_{1/2}=0.693\ (V_d/CL)$ سيتناقص العمر النصفي للدواء و بالتالي نقصان الزمن اللازم للوصول إلى مرحلة الثبات.



الحل :
نقوم بزيادة سرعة التسريب بنفس المقدار الذي ارتفعت به التصفية و بذلك لن تتأثر قيمة ال C_{SS} .

2. في حالة مريض (خاضع لتسريب وريدي ثابت R_0) **تناقصت التصفية الكلية**:

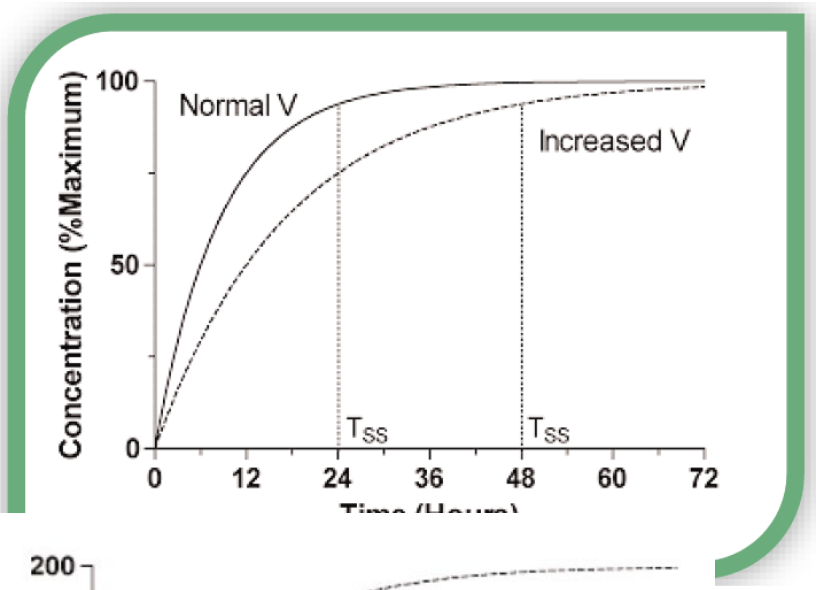
ستزداد قيمة ال C_{SS} و قد تصل إلى التركيز السمي و بالمقابل سيزداد العمر النصفي للدواء و بالتالي الزمن اللازم للوصول إلى حالة الثبات. لتصحيح التغيير نقوم بخفض معدل التسريب بنفس مقدار انخفاض التصفية الكلية.

- **دراسة تأثير حجم التوزع V_d على حالة الثبات:**

زيادة حجم توزع المادة الدوائية مع بقاء التصفية الكلية ثابتة و تسريب وريدي ثابت ستبقى C_{ss} ثابتة بينما سيزداد العمر النصفي للإطراح أي أن الزمن اللازم للوصول إلى مرحلة الثبات سيكون أطول.

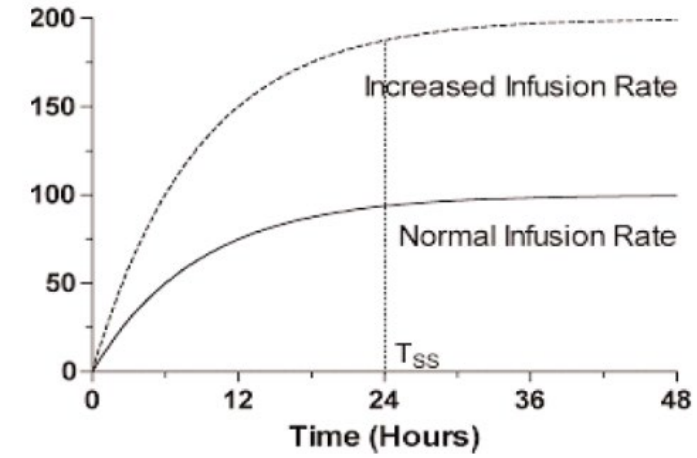
حسب الخط البياني المجاور:

في الحالة الجديدة سنصل إلى مرحلة الثبات بعد 3.3 أعمار نصفية جديدة.



- **دراسة تأثير معدل التسريب R_0 على حالة الثبات:**

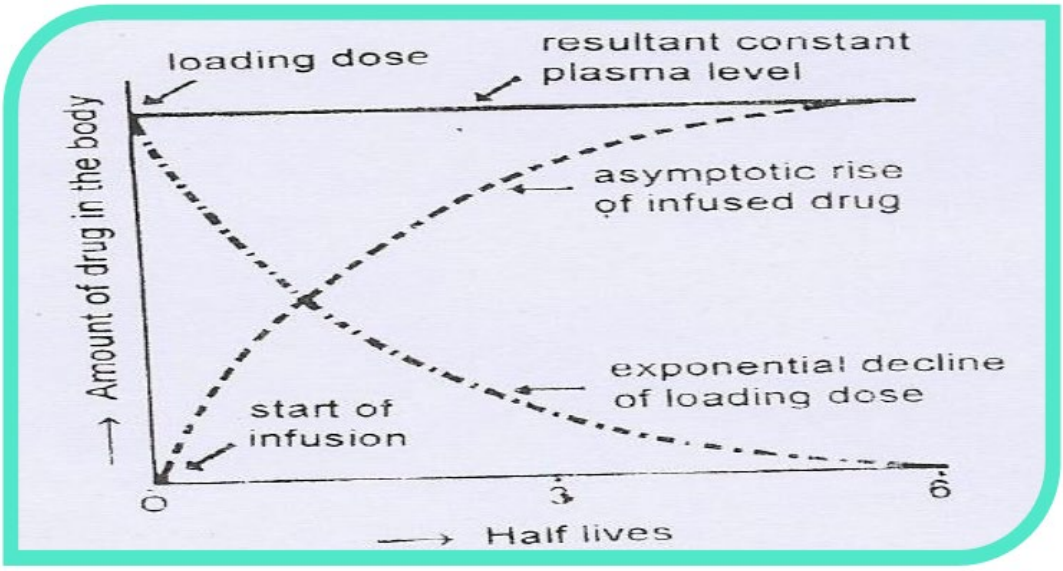
زيادة معدل التسريب (حيث التصفية ثابتة و حجم التوزع ثابت) فإن C_{ss} سيزداد و قد نصل لتراكيز أعلى من النافذة العلاجية أي تراكيز سمية بينما العمر النصفي للدواء سيبقى ثابتا" و بالتالي الزمن اللازم للوصول إلى حالة الثبات سيبقى نفسه.



- **جرعة التحميل Loading Dose و جرعة المحافظة Maintenance Dose:**

جرعة التحميل هي جرعة الدواء البدئية التي تعطى بالحقن الوريدي المباشر I.V. Bolus للوصول مباشرة إلى التركيز العلاجي المطلوب للدواء (المعادل للتركيز في حالة الثبات عن طريق التسريب الوريدي) في الحالات الإسعافية.

حيث أن الكمية المفقودة من جرعة الحقن الوريدي السريع بالإطراح ستعوض بالكمية الداخلة للجسم بالتسريب الوريدي (جرعة المحافظة) و ما إن تنتهي الكمية التي أدخلت بالحقن السريع بعد حوالي 3.3 أعمار نصفية للدواء نكون قد وصلنا لمرحلة الثبات بالتسريب الوريدي.



جرعة التحميل D_L = كمية الدواء في الجسم في حالة الثبات
$D_L = A_{SS} = C_{SS} \cdot V_d$
$C_{SS} = R_0 / K \cdot V_d$
$D_L = R_0 / K$

<u>حساب كمية المادة الدوائية التي ستدخل بالتسريب الوريدي (جرعة المحافظة):</u>

كمية المادة الدوائية التي ستدخل بالتسريب الوريدي = كمية المادة الدوائية التي ستطرح بالإعطاء الوريدي السريع.

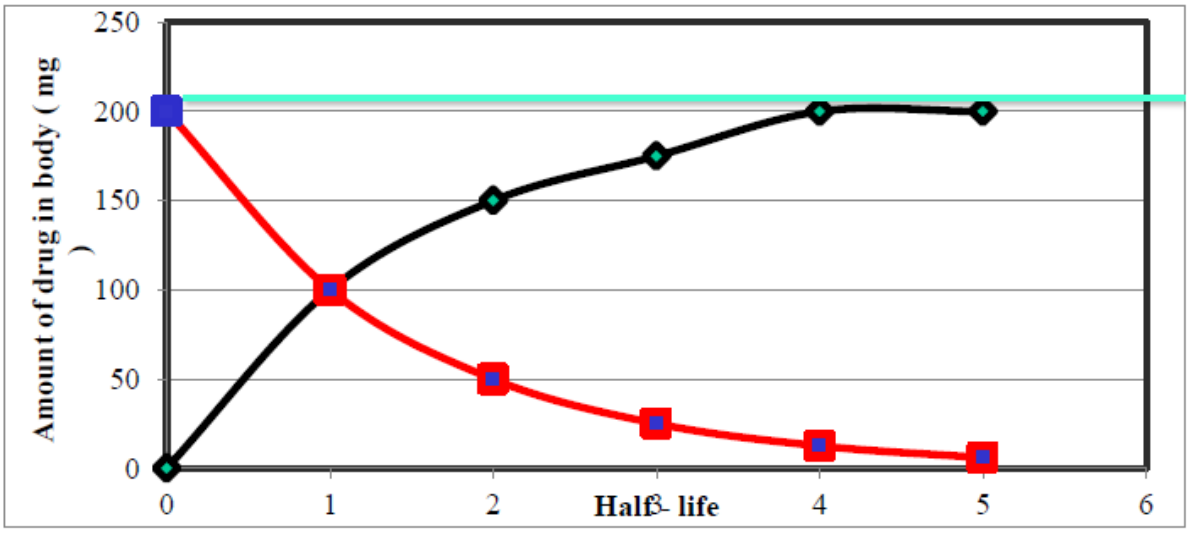
ولكن: الكمية المنطرحة بالاعطاء الوريدي = الكمية الكلية إعطاء وريدي مباشر - الكمية المتبقية من الإعطاء الوريدي المباشر

إذاً نجد بالتعويض: كمية المادة الدوائية التي ستدخل بالتسريب الوريدي = الكمية الكلية – الكمية المتبقية.

أي : $A_{Infusion} = A_{SS} - A_{SS} \cdot e^{-kt}$
$C_{Infusion} = C_{SS} - C_{SS} \cdot e^{-kt}$
التركيز عند المشاركة بين ال IV bolus & IV Infusion بعد فاصل زمني معين
$C = C_{bolus} + C_{infusion}$
$C = C_0 \cdot e^{-kt} + C_{ss} (1 - e^{-kt})$

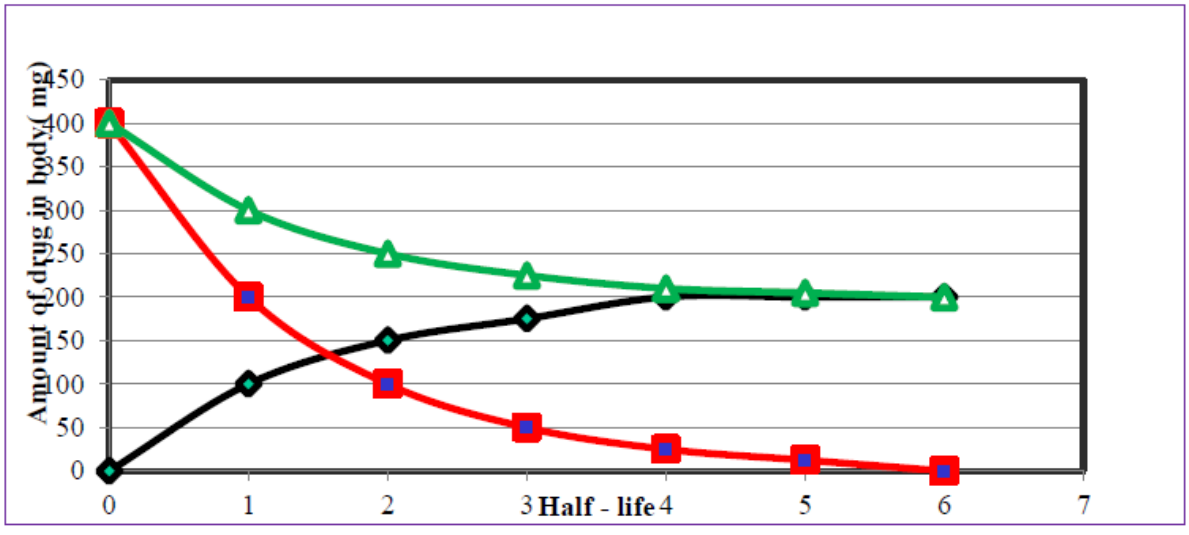
سنستعرض بعض الحالات و نناقشها:

<u>الحالة الأولى : حقن وريدي سريع كجرعة تحميلية 200 mg و الجرعة المراد الوصول إليها في حالة التوازن بالتسريب الوريدي I.V. Infusion هي 200 mg</u>



في اللحظة صفر و العمر النصفي الأول و الثاني تبقى الكمية الكلية في الجسم 200mg (ناتجة من التسريب الوريدي و الإعطاء الوريدي المباشر) و هكذا تبقى كميات التسريب الوريدي بالتراكم حتى تصل ل 200mg بعد 3.3 أعمار نصفية (حالة الثبات).

الحالة الثانية : حقن وريدي سريع كجرعة تحميلية 400 mg و تسريب وريدي I.V. Infusion بمعدل تسريب ثابت يوصلنا إلى تركيز عند التوازن 200 mg



في اللحظة صفر: تكون الكمية المتواجدة بالجسم 400 mg ناتجة عن جرعة الإعطاء الوريدي السريع و لم تدخل بعد أي كمية من التسريب الوريدي.

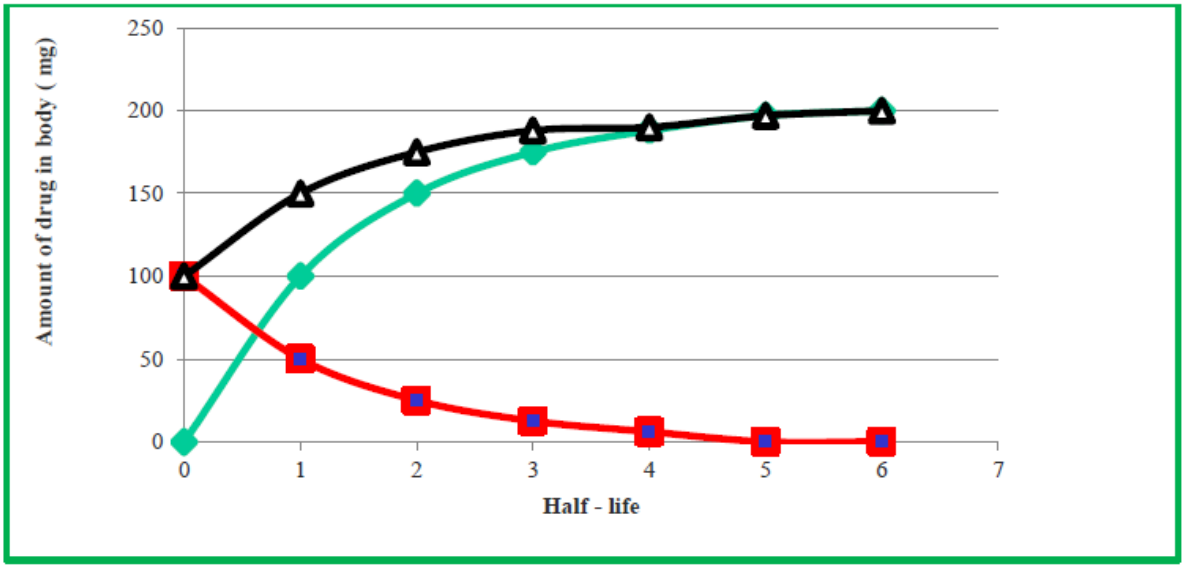
بعد أول عمر نصفي : تكون الكمية الكلية بالجسم 300 mg ناتجة عن تراكم 100mg من التسريب الوريدي و 200mg ما تبقى من جرعة الحقن الوريدي المباشر .

بعد ثاني عمر نصفي: تكون الكمية الكلية المتواجدة بالجسم 250mg ناتجة عن تراكم 150mg من التسريب الوريدي و 100mg ما تبقى من جرعة الحقن الوريدي المباشر

في العمر النصفي الثالث: تكون الكمية الكلية المتواجدة بالجسم 225mg حيث 175mg الكمية التي تراكمت من التسريب الوريدي و 50mg ماتبقى من جرعة الحقن الوريدي المباشر.

نلاحظ أن التراكيز البلاسمية أعلى من التركيز المطلوب بحالة التوازن $D_L > R_0 / K$ مما قد يجعلها بحالة سمية مستمرة لذلك نحتاج لتعديل معدل التسريب.

الحالة الثالثة : حقن وريدي سريع كجرعة تحميلية 100 mg و تسريب وريدي I.V. Infusion بمعدل تسريب ثابت يوصلنا إلى تركيز عند التوازن 200 mg



بعد أول عمر نصفي : تكون الكمية الكلية بالجسم 150 mg ناتجة عن تراكم 100mg من التسريب الوريدي و 50mg ما تبقى من جرعة الحقن الوريدي المباشر .

بعد ثاني عمر نصفي: تكون الكمية الكلية المتواجدة بالجسم 175mg ناتجة عن تراكم 150mg من التسريب الوريدي و 25mg ما تبقى من جرعة الحقن الوريدي المباشر

في العمر النصفي 3.3 :نكون وصلنا ل 200 mg بالجسم حيث كانت الكميات في مرحلة التراكم أقل من تركيز التوازن و ترتفع ببطء لتصل إلى Css ولكن تبقى أسرع من حالة التسريب بدون جرعة تحميل.

حساب معاملات الحركية الدوائية – التسريب الوريدي:

- العمر النصفي للإطراح **بيانيا"** : هو الزمن المقابل للتركيز المعبر عن نصف التركيز عند التوازن، و بعد استنتاج العمر النصفي بيانيا" يمكن حساب ثابت سرعة الإطراح K و التصفية الكلية CL.

$$K = 0.693 / t_{1/2}$$
$$CL = R_0 / C_{SS}$$

حيث معدل التسريب R_0 ثابت و محدد مسبقا" بينما C_{SS} مستنتج بيانيا". وممكن بعدها حساب حجم التوزع V_d .

- ثابت سرعة الإطراح K رياضيا":

$$C_t = C_0 (1 - e^{-kt})$$

$$C_t = C_{ss} (1 - e^{-kt})$$

$$C_{SS} - C_t = C_{SS} . e^{-kt}$$

$$\text{Log } (C_{SS} - C_t) = \text{Log } C_{SS} - (K/2.303). t$$

معادلة خط مستقيم ميله -K/2.303