



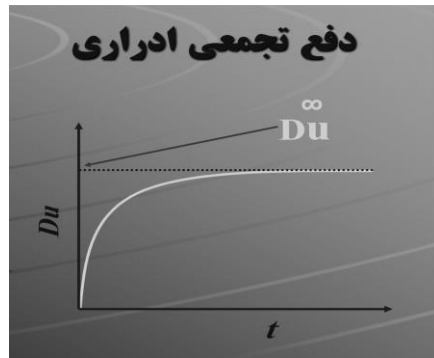
جلسه ۱۴ - محاسبه پارامترهای حذف از داده های ادراری (ادامه)، مقدمه کلیرانس	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۸
استاد: دکتر رویینی	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان:	ویراستار: محمدحسین قربانی

➤ روش مجموع-تفاضل (Sigma-Minus)

روشی است که بر مبنای مقدار دارویی که باقی مانده و باید دفع شود بنا شده است.

مرور جلسه قبل:

در جلسه پیش گفتیم ورود دارو به ادرار، تابعی از مقدار دارو موجود در بدن یا خون است. اگر نمودار تجمعی مقدار داروی موجود در ادرار (D_u) را در مقابل زمان رسم کنیم، یک روند افزایشی خواهد داشت، اما تا بی نهایت به صورت افزایشی نیست؛ زیرا در نهایت مقدار دارو در بدن تقریباً به صفر رسیده و در نتیجه آن داروی وارد شده به ادرار نیز در زمان های طولانی به صفر خواهد رسید.



D_u^∞ : مقدار دارویی است که تا زمان بی نهایت وارد ادرار خواهد شد. زمان بی نهایت می تواند ۶ یا ۷ نیمه عمر حذف باشد. وقتی ۷ نیمه عمر حذف از ورود دارو به بدن می گذرد، تقریباً مقدار ۹۹٪ داروی موجود در بدن، از بدن خارج می شود (هیچگاه این مقدار ۱۰۰٪ نخواهد بود).

ادامه مبحث:

$$D = D_0 e^{-kt}$$

D_0 در این معادله، در حقیقت نشان دهنده دوز و K در این معادله، ثابت سرعت حذف سراسری است و هر چه t بزرگتر شود، مقدار حاصل معادله یعنی D (مقدار دارو موجود در بدن) کاهش می یابد. مقدار داروی حذف شده تا زمان t برابر است با تفاضل مقدار داروی وارد شده در لحظه صفر و مقدار دارویی که در حال حاضر در بدن وجود دارد. این معادله راه حذف دارو را مشخص نمی کند.

$$D_{el} = D_0 - D$$

$$D_{el} = D_0 - D_0 e^{-kt} \rightarrow D_{el} = D_0(1 - e^{-kt})$$

اما چگونه می توان به جای D_u ، D_{el} را محاسبه کرد؟ (راه دفعی را مشخص کرده و دفع کلیوی را مدنظر داریم)

$$D_u = (Kr/K)D_0(1 - e^{-kt})$$

باید درصدی از دارو که از راه ادرار دفع شده است را محاسبه کنیم و در این معادله بگذاریم؛ یعنی کسر دفع ادراری را در D_{el} ضرب می کنیم که D_u را می دهد. اگر در این معادله به جای کسر دفع ادراری، کسر دفع کبدی را بگذاریم، D_h را به ما می دهد:

$$D_h = (Kh/K)D_0(1 - e^{-kt})$$

*نکته: مجموع مقدار داروهایی که از راه های مختلف حذف می شوند برابر خواهد بود با مجموع داروهای حذف شده تا زمان t .

در معادله $D_u = (Kr/K)D_0(1 - e^{-kt})$ ، هر چه t به سمت بی نهایت میل کند، e^{-kt} به صفر میل خواهد کرد و $1 - e^{-kt}$ به یک نزدیک خواهد شد. در نتیجه داریم:

$$D_u^\infty = (Kr/K)D_0$$

در واقع می‌گوییم نسبت مقدار داروی وارد شده در ادرار تا بی‌نهایت، به داروی وارد شده به بدن در لحظه صفر، برابر با همان کسر دفع ادراری خواهد بود.

$$\frac{D_u^\infty}{D_0} = \frac{Kr}{K}$$

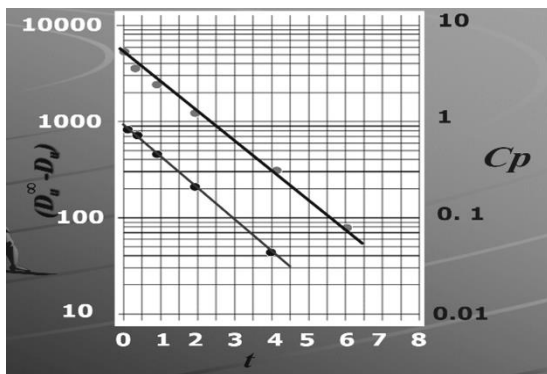
$$D_u = D_u^\infty (1 - e^{-kt}) \rightarrow D_u = D_u^\infty - D_u^\infty e^{-kt} \quad \leftarrow \text{پس داریم:}$$

$$D_u^\infty - D_u = D_u^\infty e^{-Kt} \quad \text{حال اگر در فرمول یک جابه‌جایی انجام بدهیم:}$$

$$\text{Log}(D_u^\infty - D_u) = \log(D_u^\infty) - Kt/2.303 \quad \text{حال اگر از فرمول قبلی لگاریتم گرفته شود:}$$

با رسم نمودار $\text{Log}(D_u^\infty - D_u)$ در برابر t ، یک خط راست حاصل می‌شود که از شیب آن می‌توان ثابت سرعت حذف سراسری (K) و از intercept (عرض از مبدا) آن، D_u^∞ را به طور دقیق محاسبه کرد.

در معادله روش سرعت ادراری، K و K_r وجود دارد که از شیب آن K سراسری و از intercept آن K_r محاسبه شده و از تفاضل مقادیر K و K_r هم مقدار K_{nr} (غیر کلیوی) به دست می‌آید. اما در این روش، K_r دیده نمی‌شود و با توجه به فرمول $\frac{D_u^\infty}{D_0} = \frac{Kr}{K}$ می‌توان مقدار K_r را حساب کرده و با فرمول $K_{nr} = K - K_r$ نیز مقدار $K_{nr}(\text{non-renal})$ محاسبه می‌شود.



✓ D_u یعنی میزان دارویی که تا زمان t وارد ادرار شده است و D_u^∞ یعنی میزان دارویی که از زمان صفر تا ∞ وارد ادرار شده و $D_u^\infty - D_u$ به معنای میزان داروی وارد شده به ادرار از زمان t تا ∞ می‌باشد.

✓ خطی که از این روش به دست می‌آید و هم خطی که از ترسیم $\log(C_p)$ در برابر زمان به دست می‌آید، با هم موازی‌اند و از شیب آن‌ها که با هم برابر است، K سراسری به دست می‌آید.

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

مثال: در این مثال، در یک ستون زمان، در یک ستون غلظت پلاسمایی و در یک ستون دفع تجمعی ادراری داده شده است. در ستون دفع تجمعی، آخرین داده ۹۵۴ است؛ یعنی در پایان ۶ ساعت، ۹۵۴ میلی‌گرم از ۱۰۰۰ میلی‌گرم داروی تجویز شده، وارد ادرار شده است که یعنی بیش از ۹۵.۴٪ داروی تجویز شده در طی ۶ ساعت وارد ادرار شده است. لازم به ذکر است که یکی از شروط امکان استفاده از این دو روش این است که بیش از ۱۵-۱۰ دارو به صورت

دست‌نخورده وارد ادرار شود. حال برای محاسبه $D_u^\infty - D_u$ می‌گوییم: $D_u^\infty = 954 \text{ mg}$ است و برای اولین بار که زمان ۰.۲۵ ساعت است، ۱۶۰ میلی‌گرم دارو وارد ادرار شده است و مقدار $D_u^\infty - D_u = 954 - 160$ به دست می‌آید که معادل مقدار دارویی است که از زمان ۰.۲۵ ساعت تا ∞ وارد ادرار می‌شود. در سطر دوم که معادل زمان ۰.۵ ساعت است، ۳۰۰ میلی‌گرم دارو در ادرار جمع شده و $D_u^\infty - D_u = 954 - 300$ می‌باشد و الی آخر. در نهایت در سطر آخر، $D_u^\infty - D_u = 954 - 954 = 0$ به دست می‌آید که چون $\log 0$ تعریف نشده است، این داده را در

1000 mg iv dose injected		
Time (h)	ΣDu (mg)	Du [∞] -Du
0.25	160	794
0.5	300	645
1.0	500	454
2.0	750	204
4.0	908	46
6.0	954	

نظر نگرفته و رسم نمی‌کنیم. البته مقدار واقعی D_u^∞ بیش از این مقدار اما نزدیک به ۹۵۴ است. حال با مرتب‌کردن داده‌ها مشاهده می‌شود که در کل ۹۵۴ میلی‌گرم دارو وارد ادرار شده است و از زمان ۰.۲۵ ساعت تا ∞ ، ۷۹۴ میلی‌گرم دارو و از زمان ۰.۵ ساعت تا ∞ ، ۶۴۵ میلی‌گرم دارو و از زمان ۱ ساعت تا ∞ ، ۴۵۴ میلی‌گرم دارو وارد ادرار می‌شود و الی آخر.

فلسفه نام‌گذاری این روش:

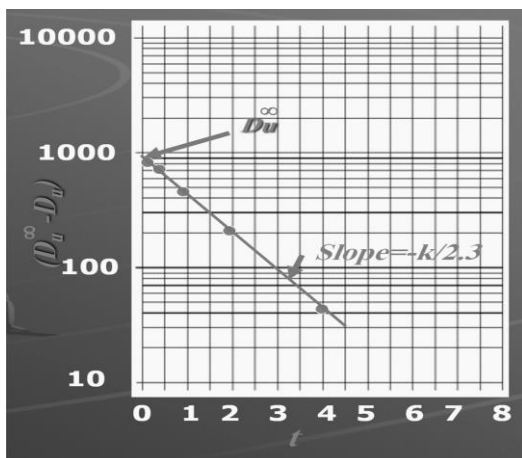
علت نام‌گذاری این روش به نام **مجموع تفاضل** یا **amount of drug remaining to be excreted**، این است که یکبار تمام مقادیری که دارو در فواصل مختلف وارد ادرار می‌شود را با هم جمع می‌کنیم تا عدد ۹۵۴ بدست آید که معادل D_u^∞ است و بار دیگر D_u^∞ را هر بار از مقدار دارویی که از زمان صفر تا آن زمان وارد ادرار شده، کم می‌کنیم (ابتدا جمع و سپس کم می‌کنیم). این محاسبات نشان دهنده مقدار داروی باقی‌مانده که هنوز دفع نشده است و تا بی‌نهایت باید وارد ادرار شود، می‌باشد.

رسم نمودار:

بر روی محور افقی که اسکیل معمولی دارد زمان، و بر روی محور عمودی که اسکیل لگاریتمی دارد، $D_u^\infty - D_u$ را می‌گذاریم. باتوجه به داده‌ها مشاهده می‌شود که به دو سیکل کاغذ نیاز است، چون که بزرگترین داده ۹۵۴ و کوچکترین داده ۴۶ می‌باشد و برای رسم نمودار غلظت‌های پلاسمایی در برابر زمان به سه سیکل کاغذ نیاز است که شروع و پایان هر سیکل کاغذ لگاریتمی، یک ضریب ۱۰ با هم تفاوت دارد که با هر ضریبی که شروع شود با یک ضریب بالاتر از ۱۰ به پایان می‌رسد. همان‌طور که مشاهده می‌شود در سمت چپ ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ رسم و در سمت راست ۰.۱، ۰.۰۱ و ۱۰ رسم شده‌است که با این ویژگی کاغذ نیمه‌لگاریتمی می‌توان داده‌ها را بر روی یک کاغذ رسم کرد.

حال با رسم نقاط، بهترین خطی که از نقاط می‌گذرد را رسم می‌کنیم. معادله نشان می‌دهد که عرض از مبدأ معادله، مقدار D_u^∞ را به ما می‌دهد که این مقدار D_u^∞ بدست آمده از روی نمودار، واقعی است؛ زیرا D_u^∞ که به طور تجربی و از روی جدول بدست آورده بودیم، در حقیقت مقدار D_u در شش نیمه‌عمر می‌باشد (نه بی‌نهایت).

✓ عرض از مبدأ $(\log(D_u^\infty))$ می‌تواند **حداکثر** برابر $(\log(D_0))$ باشد که یعنی حداکثر مقدار D_u^∞ برابر D_0 است، البته به شرطی که ۱۰۰٪ دارو از راه ادرار دفع شود.



از روی شیب نمودار، K یا ثابت سرعت سراسری بدست می‌آید. در این روش از نسبت $\frac{D_u^\infty}{Dose}$ که برابر با کسر دفع ادراری است، برای محاسبه K_r استفاده می‌کنیم.

نتیجه: هم با روش سرعت دفع ادراری (جلسه پیش) و هم با روش مجموع تفاضل (این جلسه) می‌توان پارامترهای مختلف مد نظر را محاسبه کرد و این روش‌ها از گرفتن نمونه خون از داوطلب راحت‌تر هستند. در روش استفاده از داده‌های خونی (نمونه خون) فقط می‌توان ثابت سرعت حذف سراسری را محاسبه کرد و پارامترهای حذف کبدی و کلیوی قابل محاسبه نیستند.

➤ مزایا و معایب هر یک از روش‌ها:

۱. روش سرعت دفع ادراری:

• مزایا:

۱. **مزیت بسیار مهم:** نیازی به ادامه نمونه‌گیری تا بی‌نهایت (حداقل شش نیمه‌عمر حذف) نیست و بنابراین برای داروهایی با نیمه‌عمر طولانی بسیار مناسب است؛ چرا که به عنوان مثال برای یک دارو با نیمه‌عمر حذف ۲۴ ساعته، باید ۶ تا ۲۴ ساعت (یک هفته) نمونه‌گیری ادامه پیدا کند که بسیار مشکل است، به ویژه اگر نیمه‌عمر طولانی‌تر باشد. داروهایی وجود دارند که نیمه‌عمر آن‌ها ۱ ماه یا حتی ۲ ماه است و این ویژگی عملاً استفاده از داده‌های ادراری را محدود می‌کند، مگر این که به کمک این روش محدودیت زمانی را حذف کنید. در مثال این جلسه، اگر آخرین نمونه خط زده شود (وجود نداشته باشد)، باعث ایجاد خللی در این روش نمی‌شود و می‌توان با باقی‌مانده‌ها کار را پیش برد.

۲. از دست دادن یک نمونه به مطالعه آسیب نمی‌زند؛ چرا که هر یک از نقاط از یکدیگر مستقل هستند و به داده‌های قبلی و بعدی خود وابستگی ندارند. به عنوان مثال اگر طی تهیه نمونه یا اندازه‌گیری حجم آن توسط داوطلب، نمونه‌ای از دست رفت، مشکلی پیش نمی‌آید.

این دو مزیت بسیار مهم هستند چرا که هر دو طی مطالعه ممکن است رخ بدهند. به عنوان مثال از دست دادن یک نمونه طی کار آزمایشگاهی بسیار محتمل است و این که در یک روش از دست دادن یک نقطه باعث شود باقی نقاط هم بی‌ارزش شوند، عیب بزرگی برای آن روش است.

• محدودیت‌ها و معایب این روش:

۱. در این روش مجبوریم از سرعت متوسط دفع ادراری استفاده کنیم، چرا که به سرعت دفع لحظه‌ای دسترسی نداریم. همچنین باید یک زمان متوسط را به این داده‌ها نسبت داد. استفاده از زمان متوسط و سرعت متوسط ایجاد خطا می‌کند؛ زیرا یکبار این سرعت متوسط برای فاصله ۱۵ دقیقه‌ای و یک بار برای فاصله ۱۲۰ دقیقه‌ای محاسبه شده است. این خطا در فاصله‌های زمانی کوتاه یا طولانی، شدت‌های متفاوتی دارد. *interval* بین داده‌های اول به هم نزدیک‌تر است، چرا که غلظت دارو در این نقاط در ادرار بیشتر است و باید نقاط بیشتری داشته باشیم و در نتیجه این داده‌های نزدیک به هم وزن بیشتری در محاسبه خواهند داشت. *interval* بین داده‌های انتهایی بیشتر است، چرا که غلظت دارو در ادرار در آن‌ها کمتر شده است.

۲. برای داروهای با نیمه عمر کوتاه دقت کافی ندارد؛ زیرا فواصل نمونه‌گیری بسیار نزدیک خواهد بود. عیب زمان نمونه‌گیری بسیار نزدیک، کم‌بودن حجم ادرار تشکیل شده است، به طوری که ادرار فرد کاملاً تخلیه نمی‌شود و این موجب خطا می‌شود.

۲. روش مجموع تفاضل:

• مزایا:

۱. لازم نیست سرعت متوسط را استفاده کرد، بلکه زمان‌ها و مقادیر وارد شده در ادرار واقعی هستند.

۲. زمان‌بندی جمع‌آوری نمونه ادراری را با شرایط دلخواه می‌توان تنظیم نمود.

• محدودیت‌ها و معایب این روش:

۱. در عین حال که قابلیت محاسبه D^{∞} یک نقطه قوت این روش است، اما برای محاسبه آن لازم است تا ۶ الی ۷ نیمه عمر به نمونه‌گیری ادامه داد و این اصلاً برای داروها با نیمه عمر طولانی مناسب نیست. به عنوان مثال اگر نیمه عمر حذف داروی مورد آزمایش ۴۸ ساعت باشد، طول مدت نمونه‌گیری ۲ هفته است و این نمونه‌گیری، روی داوطلب یا انسان سالم در حال انجام است و اگر داوطلب سالم باشد طی این دو هفته باید ملزومات نمونه‌گیری را به محل زندگی خود ببرد. مشکل بودن نگهداری از این ملزومات، الزام وجود دائمی محلی برای نمونه‌گیری و حمل و نقل نمونه‌ها از مشکلات این روش است.

۲. **مهم‌ترین عیب:** بر خلاف روش سرعت دفع ادراری با از دست رفتن یک نمونه، کل مطالعه از دست می‌رود. D^{∞} پارامتر مهم و مبنایی در این روش است و اگر اشتباه محاسبه شود، کل روش زیر سوال خواهد رفت. به عنوان مثال در مثال این جلسه، D^{∞} برابر با ۹۵۴ میلی گرم است. با از دست دادن نمونه ۴، D^{∞} مساوی ۷۰۴ میلی گرم می‌شود و مطالعه دچار خطا می‌شود. از دست دادن هر یکی از نمونه‌ها باعث این اتفاق می‌شود.

Time (h)	Du (mg)
0.5	16
1.0	13
2.0	15
3.0	7.0
5.0	8.0
7.0	1.0
9.0	0.6

***تکلیف:** ۸۰ میلی گرم از دارویی با ویژگی یک بخشی، به صورت وریدی سریع تجویز و در زمان‌های رو به رو از داوطلب نمونه ادراری جمع‌آوری شده و مقدار داروی جمع‌آوری شده در ادرار نیز داده شده است. با رسم شکل در کاغذ نیمه‌لگاریتمی و روش مجموع تفاضل، موارد زیر محاسبه کنید:

۱. ثابت سرعت حذف سراسری، نیمه عمر حذف سراسری

۲. ثابت سرعت حذف ادراری، نیمه عمر حذف ادراری

۳. ثابت سرعت حذف کبدی، نیمه عمر حذف کبدی

۴. کسر دفع ادراری

۵. کسر دفع غیرادراری

« مبحث حذف و دفع داروها (کلیرانس) »

➤ مقدمه:

بدن به ارگان‌ها و سامانه‌هایی مجهز است که می‌توانند ترکیباتی که برای بدن مضر هستند را از آن خارج کنند. غذاها، ترکیبات استنشاقی و موادی که با پوست بدن در تماس هستند، می‌توانند برای بدن ناشناخته یا بلااستفاده باشند و بدن باید آن‌ها خارج و دفع کند؛ بنابراین بدن تلاش می‌کند مواد دارویی را هم که یک ترکیب خارجی ناشناخته برای بدن هستند، از بدن خارج کند. این پدیده باعث می‌شود داروها بسته به میزان توانایی بدن برای خارج کردن و ناکارآمد کردن آن‌ها و سرعت عملکرد بدن، طول اثر و طول عمر مشخصی داشته باشند.

➤ حذف و دفع داروها از بدن:

حذف (elimination) و دفع داروها از بدن از راه‌های مختلفی صورت می‌گیرد:

۱- دفع به صورت دست نخورده و **Intact (Excretion):**

درصد بالایی از دفع بسیاری از داروها به صورت Intact صورت می‌گیرد. در بعضی داروها، دفع دست نخورده بخش کوچکی از میزان کلی دفع را تشکیل می‌دهد. در بین این دو دسته هم داروهای مختلفی قرار دارند. کلیه، مهم‌ترین ارگان عهده‌دار دفع دارو به صورت دست نخورده است. **نکته:** دقت شود در کلیه فرایند *Secretion* به معنای ترشح هم صورت می‌گیرد که نباید آن را با *Excretion* اشتباه گرفت. در کنار کلیه، ارگان‌های دیگری هم در *Excretion* دخیل هستند و به آن کمک می‌کنند؛ بطور مثال: دفع از طریق صفرا، بزا، پوست و دفع ترکیبات فرار به صورت دست نخورده از ریه. همه‌ی این مسیرهای دفعی مهم و دارای اهمیت ویژه هستند.

۲- تبدیل زیستی یا **Biotransformation (متابولیسم):**

روش دوم حذفی داروهاست که طی آن، یک تغییر شیمیایی به کمک آنزیم‌ها روی مولکول دارو صورت می‌گیرد. این روش **متابولیسم** هم نام دارد. کبد مهم‌ترین ارگانی است که در این پدیده نقش دارد؛ البته کلیه، پوست، خون، ریه و مغز هم امکان متابولیسم برخی داروها را دارند.

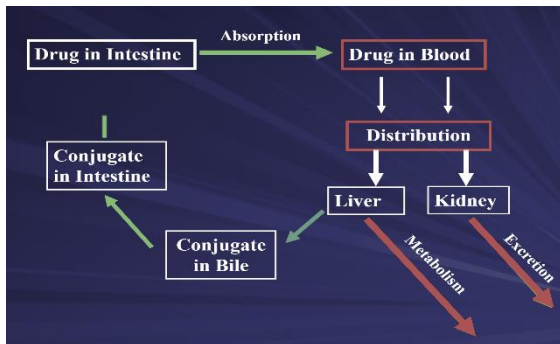
نکته: بعضی از داروها، خودشان غیرفعال و فاقد اثر دارویی هستند و طی *Biotransformation*، فعال می‌شوند. با این که این دارو طی متابولیسم فعال شده، از دید ما در واقع این دارو حذف شده است و در تمام حالات:

- مولکول متابولیت فعال‌تر از Parent drug
- مولکول متابولیت فعال باشد درحالی که Parent drug اصلاً فعال نیست
- مولکول متابولیت غیرفعال باشد یا اثر فارماکولوژیک دیگری به جز اثر فارماکولوژیک Parent drug نشان دهد

در واقع حذف صورت گرفته و Parent drug دیگر موجود نیست.

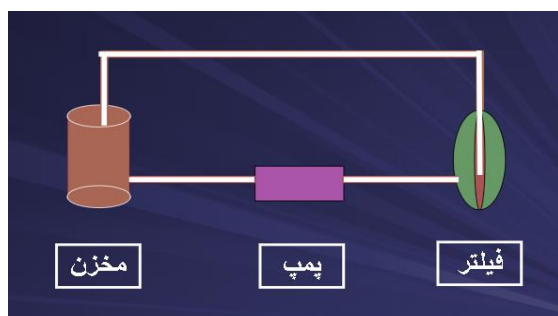
*نکته: دو مکانیسم مذکور باعث می‌شوند طول اثر مولکول‌های دارویی محدود باشد و بسته به **توانایی** و **سرعت** بدن در حذف و دفع دارو، طول اثر داروها متفاوت خواهد بود.

➤ مسیر داروی خوراکی:



ابتدا دارو در دستگاه گوارش به صورت محلول در می‌آید، سپس فرایند جذب صورت می‌گیرد و دارو وارد خون می‌شود. با ورود دارو به خون، فرایند توزیع (Distribution) و حذف دارو به صورت همزمان اتفاق می‌افتد. اگر قرار بر دفع **Intact** دارو باشد، عمدتاً از **کلیه** دفع می‌شود و اگر قرار بر **متابولیسم** دارو باشد، این فرایند عمدتاً در **کبد** رخ خواهد داد.

در شکل شماتیک زیر، **مخزن** معادل بدن، **پمپ** معادل قلب و **هم‌چنین فیلتر** معادل کلیه یا کبد در نظر گرفته شده است. در شکل ما، یک مدار بسته وجود دارد که توسط پمپ، مایع موجود در مخزن به گردش درآمده و وارد فیلتر می‌شود. در فیلتر دارو برداشت شده (مایع برداشته نمی‌شود) و مایع دوباره به گردش ادامه می‌دهد و وارد مخزن می‌شود.



*نکته: حجم مخزن ثابت است و پمپ با یک سرعت معین، مایع را از درون فیلتر عبور می‌دهد. فیلتر (منبع حذف‌کننده)، همه داروها را حذف نکرده و همچنین میزان حذف آن برای داروهای مختلف و قابل حذف نیز یکسان نیست و برای هر دارو یک قدرت معین وجود دارد و قدرت آن بر اساس حجمی از مایع که از دارو پاک می‌کند، بیان می‌شود. برای مثال برای داروی الف 10 ml/min و برای داروی ب 20 ml/min قابلیت پاک شدن دارد و یک دارویی هم ممکن است اصلاً نتواند پاک شود. پس فیلتر و ارگان حذف‌کننده ارتباطی با حجم مخزن ندارد و با توجه به دارو عمل می‌کند.

کلیرانس (Clearance): حجمی از مایعات بدن که در واحد زمان، کاملاً از دارو پاکسازی می‌شود.

حال یک مثال را با هم بررسی می‌کنیم:

Time (min)	Reservoir	Cl.	Drug elim.
0-1	100 ml 100 mg	10 ml/min	10 mg
1-2	100 ml 90 mg	10 ml/min	9 mg
2-3	100 ml 81 mg	10 ml/min	8.1 mg
3-4	100 ml 72.9 mg	10 ml/min	7.29 mg

فرض کنیم که یک مخزن ۱۰۰ ml داریم و در آن ۱۰۰ mg دارو حل کرده‌ایم (غلظت آن ۱ mg/ml است). همچنین یک ارگان حذف‌کننده داریم که قدرت حذف‌کنندگی آن ۱۰ ml/min است. در دقیقه اول یعنی از زمان ۰-۱، این ارگان حذف‌کننده مقدار ۱۰ ml را کاملاً پاک می‌کند که در آن ۱۰ ml، ۱۰ mg دارو وجود داشته است (فقط دارو را پاک کرده است و مایع را به مخزن بازگردانده است به طوری که حجم مخزن همان ۱۰۰ ml باقی مانده است). در دقیقه دوم یعنی ۱-۲، این بار میزان موجودی دارو ۹۰ mg در ۱۰۰ ml است. قدرت حذف‌کنندگی و میزان پاکسازی ارگان ثابت است اما در این زمان، ۱۰ ml مایع محتوی ۹ mg دارو است. در دقیقه ۳ یعنی ۲-۳، ۸۱ mg دارو در بدن باقی مانده که این بار ۸.۱ mg دارو پاک می‌شود. هم‌چنین در دقیقه بعدی یعنی زمان ۳-۴، ۷۲.۹ mg دارو در بدن وجود دارد که ارگان حذف‌کننده ما ۷.۲۹ mg دارو را حذف می‌کند. اگر به این مثال توجه کنیم میزان حجم مخزن ثابت مانده است و فقط دارو است که حذف می‌شود. ارگان حذف‌کننده نیز مقدار حجم ثابتی را بدون توجه به مقدار دارو در آن حجم وارد خود کرده و داروی موجود در آن حجم را پاکسازی می‌کند.

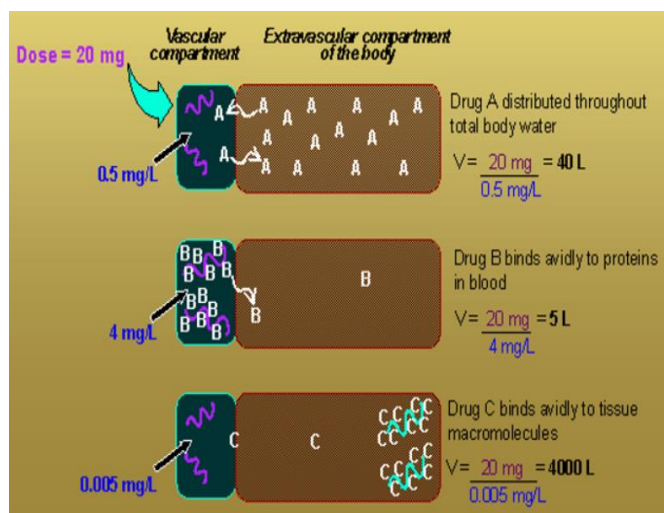
کلیرانس یک پارامتر ثابت است که به مقدار داروی موجود در بدن بستگی ندارد، اما مقدار دارویی که در واحد زمان از بدن حذف می‌شود (سرعت حذف دارو از بدن)، ثابت نیست و به مرور کم می‌شود. بنابراین مقدار داروی موجود در مخزن کاهش پیدا کرده و به طبع آن سرعت حذف دارو کاهش پیدا خواهد کرد، اما کلیرانس که مربوط به توان ارگان حذف‌کننده است، در زمان سلامت ارگان حذف‌کننده و یکسان بودن داروی حذفی، ثابت است.

Time (min)	Reservoir	Cl.	Drug elim.
0-1	1000 ml 100 mg	10 ml/min	1.00 mg
1-2	1000 ml 99 mg	10 ml/min	0.99 mg
2-3	1000 ml 98.01 mg	10 ml/min	0.98 mg
3-4	1000 ml 97.03 mg	10 ml/min	0.97 mg

در مثال بعدی حجم مخزن ۱۰ برابر شده و بقیه عوامل ثابت مانده‌اند. برای ارگان حذف‌کننده با توجه به اینکه کلیرانس تحت تاثیر حجم مخزن نیست و نوع دارو نیز تغییر نکرده است، دوباره مقدار کلیرانس ۱۰ ml/min است. در دقیقه اول ۱۰ ml را پاک‌سازی کرده که محتوی ۱ mg دارو است. در دقیقه دوم ۹۹ mg دارو در ۱۰۰۰ ml حجم باقی مانده است و در پایان کار ۰.۹۹ mg دارو را حذف می‌کند. به همین ترتیب در پایان دقیقه سوم، ۰.۹۸ mg را حذف می‌کند. در پایان دقیقه چهارم، میزان ۰.۹۷ mg دارو را پاک می‌کند. توان ارگان (حجمی که آن را از دارو پاک می‌کند) با توجه به اینکه دارو همان داروی مثال قبل است، تغییر نکرده است (کلیرانس ثابت است). میزان داروی حذف شده در دقیقه اول در مقایسه با حالت قبل ۱۰ برابر کمتر شده است. سرعت دفع ۱۰ برابر کمتر شده است. سرعت حذف دارو که همان ستون آخر است، به مقدار داروی موجود در مخزن نیز بستگی دارد (به غلظت به صورت مستقیم بستگی دارد).

در مخزن با حجم بیشتر، سرعت حذف دارو با وجود یکسان بودن کلیرانس کاهش می‌یابد. پس ارتباط بین کلیرانس و سرعت حذف یا ثابت سرعت حذف و یا نیمه‌عمر حذف، با پارامتری به نام **حجم توزیع** برقرار می‌شود. به عبارتی کلیرانس ثابت است اما با افزایش حجم توزیع، سرعت حذف کاهش و در نتیجه نیمه عمر حذف افزایش می‌یابد. در مفهوم **حجم توزیع**، نوع مدل ما (یک بخشی یا دو بخشی) و سرعت توزیع ما (توزیع سریع و یا کند صورت بگیرد)، دارای اهمیت است.

➤ حجم توزیع:



در تصویر مقابل، مقدار ۲۰ میلی گرم از سه دارو را تزریق وریدی کردیم. در داروی B (وسطی) به حجم توزیع ۵ لیتر رسیدیم که اگر نمونه خونی تهیه کنیم، غلظت ۴ mg/L را بدست می‌آوریم که نشان می‌دهد تقریباً همه دارو در خون باقی مانده است. در داروی A (بالایی) که حجم توزیع ۴۰ لیتر است، با نمونه‌گیری خون، غلظت خونی دارو ۰.۵ mg/L خواهد بود. در داروی C (پایینی) که حجم توزیع ۴۰۰۰ لیتر است، در صورت نمونه‌گیری از خون تقریباً هیچ دارویی در خون باقی نمانده است. اگر در هر سه دارو، کلیرانس را برابر در نظر بگیریم، سرعت حذف دارو بسیار متفاوت خواهد بود، چرا که حذف از **Compartment مرکزی** صورت می‌گیرد.

❖ در داروی B که غلظت دارو در خون بسیار زیاد است، سرعت حذف بالا و نیمه عمر حذف پایین است.

❖ در داروی A سرعت حذف پایین‌تر از داروی B و نیمه عمر حذف آن نیز کمی بیشتر از B است.

❖ اما در داروی C به علت غلظت پایین دارو در خون، سرعت حذف بسیار پایین و نیمه عمر حذف بسیار بالا است.

➤ گستره حجم توزیع دارو در بدن برای داروهای مختلف:

حجم توزیع ممکن است برای یک دارو ۴ تا ۵ لیتر باشد (مثل وارفارین) و از طرفی ممکن است دارویی وجود داشته باشد که بدن برای آن به عنوان یک مخزن ۲۰۰۰۰ لیتری عمل کند (مثل کلروکین). داروی کیناقرین (Quinaqrine) در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی، در حجم معادل ۵۰۰۰۰ لیتر می‌تواند توزیع شود و داروهایی مانند تولبوتامید (Tolbutamide) و وارفارین (Warfarin) در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی، حجم توزیعی حدوداً بین ۵-۶ لیتر دارند. حجم توزیع متفاوت داروها می‌تواند تاثیر مهمی بر نیمه عمر حذف و ثابت سرعت حذف آن‌ها داشته باشد، حتی اگر دو دارو کلیرانس یکسانی داشته باشند که قطعا این گونه نیست.

***نکته:** برای مشاهده جدول حجم توزیع داروهای مختلف، به اسلاید آخر این جلسه مراجعه فرمایید.