

جلسه: شانزدهم - انفوزیون وریدی ۱	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۱۶
استاد: دکتر محمدرضا رویینی	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان: شکوبا اکرامی	ویراستار: شکوبا اکرامی
	ویراستار ۱۴۰۰: ملیکا یعقوبی



انفوزیون وریدی

در برخی مواقع ما نیاز داریم تا دارو را به صورت تدریجی تجویز کنیم، این موارد شامل:

۱. داروهایی که پنجره درمانی باریکی دارند. کنترل غلظت این داروها در پنجره درمانی در بیمار سخت است و لازم است که دارو به صورت تدریجی تجویز شود و هر زمان، دوز درمانی در حال خارج شدن از محدوده بود، سرعت تزریق قابل مدیریت باشد.
۲. داروهایی که فاز توزیع کندی دارند. این داروها برای ورود از بخش مرکزی به محیطی به زمان احتیاج دارند. در این محدوده زمانی نیز ممکن است پس از تزریق وریدی سریع غلظت در خون بسیار بالا رود و خطرناک باشد.

- وقتی تزریق وریدی سریع به صورت مکرر انجام می شود؛ حداکثر و حداقل غلظت هایی حاصل می شوند که می توانند بسیار دور از غلظت درمانی باشند؛ به این معنا که در غلظت سمی یا بی اثر قرار بگیرد.

- **هدف از انفوزیون وریدی:** به جای تزریق سریع، دارو در دوزهای بسیار کم و در فواصل زمانی بسیار کوتاهی وارد خون شود تا غلظت تدریجی بالا برود و تحت کنترل باشد.

- **انجام انفوزیون:** دارو در حجم معینی از محلول تزریقی حل می شود و سرعت با پمپ یا کنترل کننده قطرات دارو (سرم) تنظیم می شود.

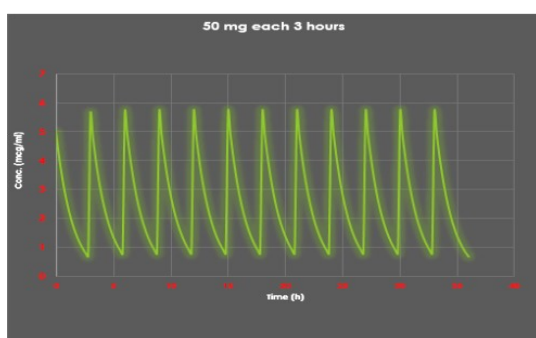
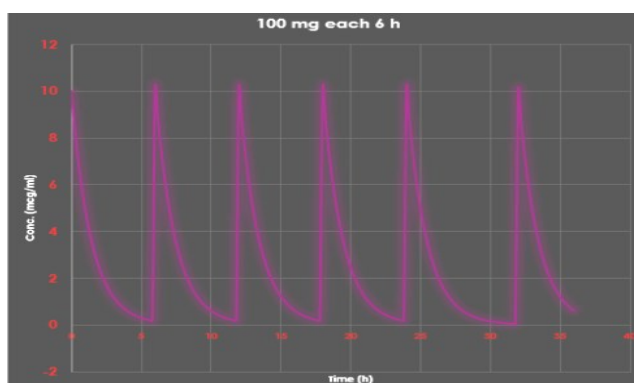
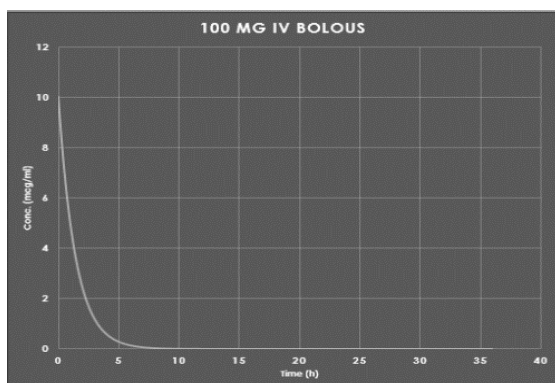
❖ مثال:

برای تجویز ۴۰۰ میلی گرم از یک دارو طی یک روز با نیمه عمر حذف یک ساعت، روش های متنوعی وجود دارد. در ادامه به این روش ها می پردازیم:

۱. هر ۶ ساعت ۱۰۰ میلی گرم تزریق وریدی سریع:

✓ در این حالت ۱۰۰ میلی گرم از دارو، غلظت پلاسمایی معادل 10mg/ml ایجاد می کند که پس از ۶ یا ۷ ساعت تقریباً غلظت دارو در خون به صفر می رسد.

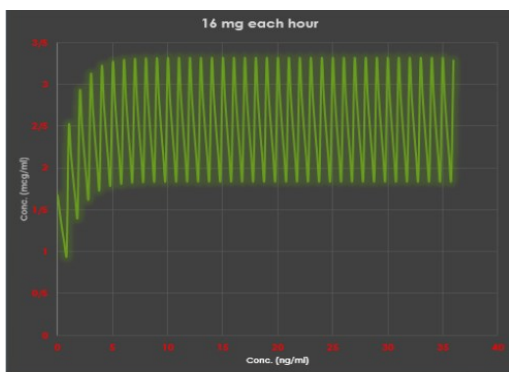
✓ **توضیح نمودار:** هر ۶ ساعت غلظت به صفر می رسد و دوباره پس از تزریق به غلظت 10mg/ml می رسد. نمودار زیر تغییرات غلظت در این روش برای ۲۴ ساعت را نشان می دهد:



۲. هر ۳ ساعت ۵۰ میلی گرم دارو تزریق شود:

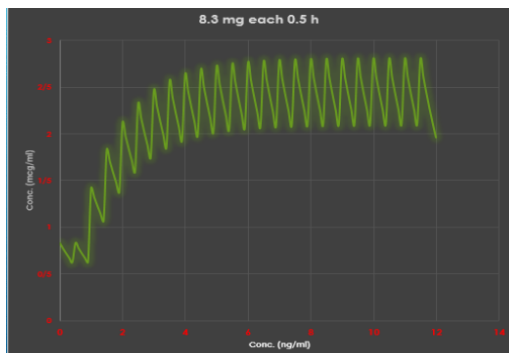
✓ حداکثر غلظت 6mg/ml و حداقل آن 1mg/ml خواهد بود.

✓ قسمت 1mg/ml دیگر اثر درمانی ندارد.



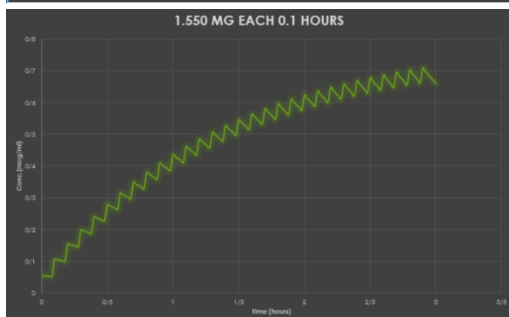
۳. هر یک ساعت، ۱۶ میلی گرم دارو تجویز شود:

- ✓ نمودار آن در صفحه بعد نشان داده شده است.
- ✓ در این حالت حداکثر غلظت 3.2 mg/ml و حداقل غلظت 1.5 mg/ml خواهد بود.
- ✓ نسبت حداکثر غلظت به حداقل آن کاهش پیدا کرده است و تقریباً به ۲٫۲ رسیده است.



۴. هر نیم ساعت، ۸/۳ میلی گرم:

- ✓ حداکثر غلظت 2.7 mg/ml و حداقل غلظت 2 mg/ml خواهد بود.
- ✓ پس از چند ساعت به غلظت ثابت می شود.

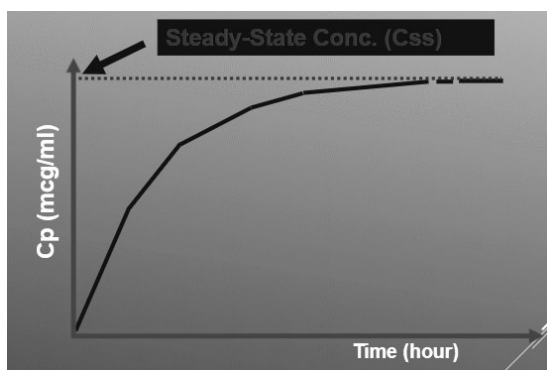


۵. هر ۰/۱ ساعت، ۱/۵۵ میلی گرم تجویز شود:

- ✓ غلظت‌هایی در حدود میکروگرم بر میلی لیتر ایجاد می کند.
- ✓ اختلاف حداقل و حداکثر غلظت هم در حدود $0.6-0.7 \mu\text{g/ml}$ است.

۶. این روند تا جایی ادامه پیدا می کند که هر ثانیه (مانند سرم وریدی) یک قطره از دارو وارد بدن شود:

- ✓ در این حالت قله‌ها و دره‌های مربوط به حداکثر و حداقل غلظت بسیار به هم نزدیک هستند که تقریباً به حالت خط ایجاد می شود.
- ✓ در واقع انفوزیون وریدی، نوعی بولوس (Bolus) مکرر وریدی است که در فواصل زمانی بسیار کم انجام می شود.



- ✓ در شروع انفوزیون وریدی، غلظت به صورت تدریجی در خون افزایش پیدا می کند و در عین حال سرعت تغییرات غلظت کاهش پیدا می کند تا جایی که این سرعت تغییرات به صفر می رسد و غلظت ثابت می شود که به آن غلظت پایا، مانا یا **steady state** (C_{ss}) می گویند.

- ✓ توجه: سرعت ورود دارو به بدن ثابت است اما سرعت تغییرات غلظت در بدن به آرامی کاهش می یابد.

دستیابی به غلظت معین

همان طور که گفته شد در یک انفوزیون وریدی قطراتی که در زمان معین وارد بدن می شوند؛ حاوی مقدار معینی دارو هستند.

- به طور مثال: یک لیتر از یک محلول تزریقی را در نظر بگیرید؛ هر یک میلی لیتر، ۲۰ قطره است؛ بنابراین کل محلول، ۲۰۰۰۰ قطره است و در هر قطره یک میکروگرم دارو وجود دارد. در نتیجه یک لیتر محلول ۲۰۰۰۰ میکروگرم یا ۲۰ میلی گرم دارو دارد.
- پس اگر ۲۰ میلی گرم از دارو در یک لیتر حلال حل شده باشد و در هر ثانیه یک قطره محلول وارد بدن شود، یعنی هر ثانیه یک میکروگرم دارو وارد بدن می شود. بدین صورت دارو با سرعت ثابتی ($1 \mu\text{g/s}$) وارد بدن می شود.

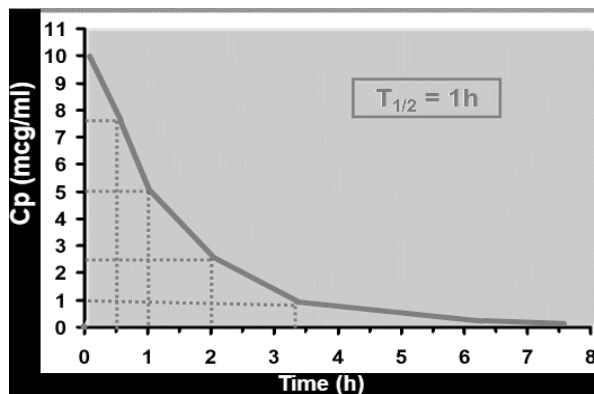
- شاخصه‌های یک انفوزیون وریدی:

(۱) اولین مشخصه یک انفوزیون وریدی این است که سرعت رساندن دارو به بدن (K_0) درجه صفر است و عامل دیگری بر ورود دارو به بدن موثر نیست.

(۲) سرعت حذف (K_e) این دارو از درجه اول است.

- بنابراین ورود با K_0 و خروج با K_e است.

- این اختلاف فرآیند ورود دارو و خروج دارو از بدن باعث می‌شود که غلظتی معین حاصل شود.



- فرض کنید که تزریق **Bolus** با نیمه عمر حذف یک ساعت انجام شده است و بعد از تزریق، C_0 آن 10mg/ml می‌شود. طبق نمودار زیر پس از نصف یک نیمه عمر، 75% غلظت اولیه و در یک نیمه عمر، نصف غلظت اولیه، طی دو نیمه عمر، 25% غلظت اولیه، طی $3/3$ نیمه عمر، 10% غلظت اولیه و طی $4/3$ نیمه عمر 5% غلظت اولیه و طی $6/6$ نیمه عمر 1% غلظت اولیه باقی می‌ماند.

- برای تعیین رابطه بین غلظت دارو و زمان باید به صورت زیر عمل کنیم:

• به طور مثال چه زمانی 10% از غلظت اولیه یک بلوس وریدی حاصل می‌شود؟

$$C_p = C_0 e^{-Kt} \xrightarrow{C_p=0.1C_0} 0.1 C_0 = C_0 e^{-Kt}$$

$$0.1 = e^{-Kt} \rightarrow \ln 0.1 = -Kt$$

$$t_{0.1} = \frac{\ln 0.1}{-K} \xrightarrow{K=\frac{0.693}{t_{1/2}}} t_{0.1} = \frac{\ln 0.1}{-\frac{0.693}{t_{1/2}}}$$

$$t_{0.1} = \frac{\ln 0.1 * t_{1/2}}{-0.693}$$

با توجه به $\ln 0.1 = -2.3$ در نهایت داریم:

$$t_{0.1} = 3.32 * t_{1/2}$$

- فرمول کلی برای زمان رسیدن به درصد معینی از غلظت اولیه به شرح زیر است:

$$t_x = \frac{\ln x * t_{1/2}}{-0.693} = -1.44 * (\ln x) * t_{1/2}$$

- در نتیجه با توجه به فرمول فوق، جدول زیر قابل محاسبه است:

زمان مورد نیاز	درصد باقیمانده از C_0
$0.42 t_{1/2}$	75%
$1 t_{1/2}$	50%
$2 t_{1/2}$	25%
$3.3 t_{1/2}$	10%
$4.3 t_{1/2}$	5%
$6.6 t_{1/2}$	1%

مشخصات انفوزیون وریدی

طی انفوزیون وریدی دارو با یک سرعت معین وارد بدن می‌شود. دارو پس از ورود به خون، در بدن توزیع می‌شود و غلظت پلاسمایی ایجاد می‌کند. همزمان حذف هم اتفاق می‌افتد.

- حذف فرآیند درجه اول است. حذف می‌تواند از هر ارگانی اتفاق بیافتد.
- تغییرات مقدار دارو در بدن در طی یک انفوزیون، متأثر از دو پارامتر است:
 - (۱) سرعت ورود: با K_0 که یک فرآیند درجه صفر است نشان داده می‌شود.
 - (۲) فرآیند خروج: یک فرآیند درجه اول است. این سرعت ثابت نیست.
- سرعت حذف دارو از بدن برابر است با ثابت سرعت حذف در مقدار داروی موجود در بدن. یعنی:

$$\text{سرعت خروج} = K \times D_b$$
- به طور کلی تغییرات غلظت دارو در بدن از فرمول زیر پیروی می‌کند: (سرعت خروج دارو از بدن KD_b و سرعت انفوزیون K_0)

$$\frac{dD_b}{dt} = K_0 - KD_b$$

با انتگرال از فرمول فوق به فرمول زیر می‌رسیم:

$$C_p = \frac{K_0}{K \times V_d} (1 - e^{-Kt})$$

C_p : غلظت دارو در هر لحظه طی انفوزیون.

- لازم به ذکر است که K_0 ، K و V_d برای یک دارو مقادیر ثابتی می‌باشند.
- در صورت ادامه انفوزیون و رفتن t به سمت بی‌نهایت، میزان $(1 - e^{-Kt})$ به سمت یک می‌رود. در نتیجه غلظت (C_p) به مقدار ثابتی خواهد رسید که به آن غلظت مانا، پایا یا C_{ss} (steady-state) می‌گویند. یعنی:

$$C_{ss} = \frac{K_0}{K \times V_d} \xrightarrow{Cl_{total}=K \times V_d} C_{ss} = \frac{K_0}{Cl_{total}}$$

- با توجه به فرمول فوق، پارامترهای تعیین کننده C_{ss} عبارتند از:

(۱) سرعت ورود دارو به بدن

(۲) کلیرانس

IV Infusion, Calculation of k

می‌توان با داشتن ۲ نقطه در infusion (به شرطی که یکی از آن‌ها نقطه steady state باشد)، سایر پارامترها را محاسبه کرد.

مثال: دارویی را infusion کردیم. ۲ نمونه گرفتیم به فاصله ۲ ساعت. (نمونه دوم در steady state گرفته شده). غلظت اولی ۷.۵ و غلظت نمونه دوم برابر ۱۰ بود. ثابت سرعت حذف را محاسبه کنید.

پاسخ: با جایگذاری نمونه اول (C_p) و نمونه دوم (C_{ss}) و زمان (t) در معادله نارنجی رنگ، می‌توان k را پیدا کرده و با محاسبه k ، می‌توان سایر پارامترها (همانند نیمه عمر) را هم محاسبه کرد. اگر V_d دارو را هم داشته باشیم، می‌توان k_0 و کلیرانس را هم حساب کرد.

$$C_p = K_0 / k V_d (1 - e^{-kt}) \quad \text{در طی انفوزیون}$$

$$C_p = C_{ss} (1 - e^{-kt}) \rightarrow C_p = C_{ss} - C_{ss} e^{-kt}$$

$$C_{ss} - C_p = C_{ss} e^{-kt} \rightarrow (C_{ss} - C_p) / C_{ss} = e^{-kt}$$

$$\ln [(C_{ss} - C_p) / C_{ss}] = -kt$$

$$\ln [(10 - 7.5) / 10] = -k \times 2$$

$$\ln 0.25 = -2k \quad -1.38 = -2k$$

$$k = 0.693 \text{ h}^{-1}, \quad t_{1/2} = 1 \text{ h}$$

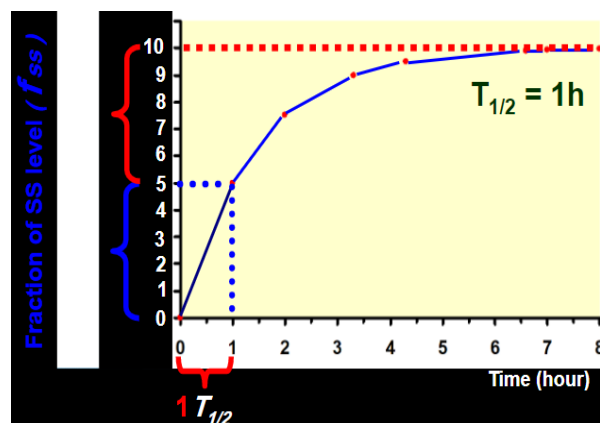
مقایسه معادلات Bolus و Infusion:

با توجه به معادلات در هر یک از حالت‌ها به بررسی تفاوت آن‌ها می‌پردازیم:

$$\text{bolus} \implies C_p = C_0 e^{-kt}$$

$$\text{infusion} \implies C_p = C_{ss} (1 - e^{-kt})$$

- تفاوت این دو معادله در e^{-kt} و $1 - e^{-kt}$ است.
- در bolus در با افزایش t عبارت e^{-kt} به صورت نمایی کاهش پیدا خواهد کرد. بنابراین هر عبارتی که در e^{-kt} ضرب شود به صورت نمایی کاهش پیدا خواهد کرد.
- اگر که e^{-kt} را از ۱ کم کنیم با توجه به کاهش e^{-kt} در صورت افزایش t ، عبارت $1 - e^{-kt}$ به سمت ۱ میل می‌کند و بزرگ می‌شود تا حدی که به ۱ برسد. بنابراین این عبارت، یک عبارت افزایشی خواهد بود.
- به عبارتی غلظت در infusion به خاطر عبارت $1 - e^{-kt}$ افزایشی است؛ در حالی که غلظت در bolus به خاطر عبارت e^{-kt} کاهشی می‌باشد.
- اگر نمودار این دو را با فرض اینکه غلظت C_0 برابر C_{ss} باشد، رسم کنیم؛ مشاهده می‌کنیم که این دو نمودار کاملاً عکس هم عمل می‌کنند. اگر یکی از این دو را ۱۸۰ درجه برعکس کنیم دو نمودار به هم تبدیل خواهند شد (bolus به infusion و infusion به bolus تبدیل خواهد شد).
- در ادامه به کمک کسری از steady-state (ss) در مورد دارویی که پیش‌تر به شکل bolus توضیح داده شد و نیمه عمر حذف یک ساعت

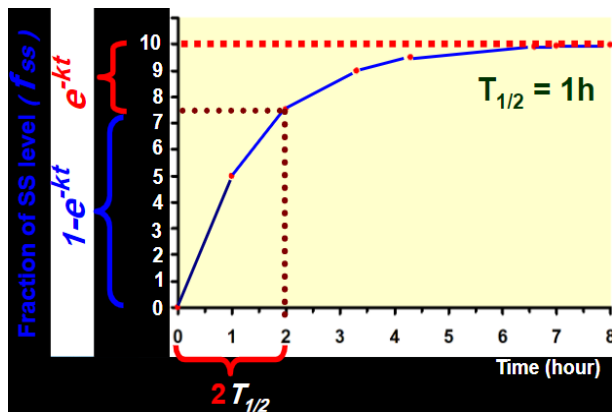


($T_{1/2}=1h$) داشت، به بررسی تفاوت دو فاکتور e^{-kt} و $1 - e^{-kt}$ می‌پردازیم:

✓ در مثال قبل $C_0 = 10 \text{ mg/ml}$ بود ولی در انفوزیون لازم است تا $C_{ss} = 10 \text{ mg/ml}$ حاصل شود.

✓ در نمودار زیر نقطه چین قرمز در شکل پایین، خط steady state می‌باشد و روند رسیدن به steady state به صورت خط آبی نشان داده شده است.

- ✓ اگر یک نیمه عمر حذف (یک ساعت) از تجویز دارو و شروع انفوزیون بگذرد، عملاً ۵۰٪ C_{ss} حاصل می‌شود (نقطه اول نمودار زیر) و درست شبیه **bolus** می‌باشد که وقتی یک نیمه عمر حذف از تجویز می‌گذشت ۵۰٪ C_0 حاصل می‌شد.



- ✓ اگر این روند ادامه پیدا کند بعد از دو نیمه عمر حذف طی انفوزیون، ۷۵٪ C_{ss} حاصل می‌شود؛ باز هم درست شبیه **bolus** است که اگر دو نیمه عمر حذف بگذرد ۷۵٪ C_0 حاصل می‌شود که در شکل بعد، این ۷۵٪ C_{ss} با عبارت $1 - e^{-kt}$ نشان داده شده است و باقی‌مانده آن، یعنی ۲۵ درصدی که باقی مانده تا به C_{ss} برسیم با عبارت e^{-kt} نشان داده است که دوتای آن‌ها با هم یک یا ۱۰۰٪ خواهند شد.

Time of fraction of steady state (ss)

یعنی مدت زمانی که لازم است تا درصد خاصی از **SS** حاصل شود.

- همانطور که قبل‌تر توضیح داده شد، معادله در حالت انفوزیون به صورت زیر است:

$$C_p = C_{ss}(1 - e^{-Kt})$$

- حال می‌خواهیم ببینیم، چه زمانی طول می‌کشد که به ۹۰٪ C_{ss} برسیم.

- با توجه به فرمول فوق داریم:

$$\begin{aligned} C_p &= 90\% C_{ss} \rightarrow 0.9 C_{ss} = C_{ss}(1 - e^{-Kt}) \\ 0.9 &= 1 - e^{-Kt} \rightarrow 0.1 = e^{-Kt} \\ \ln 0.1 &= -Kt \\ K &= \frac{0.693}{t_{1/2}} \\ t_{0.9} &= \frac{\ln 0.1}{-K} \xrightarrow{K = \frac{0.693}{t_{1/2}}} t_{0.9} = \frac{\ln 0.1}{-\frac{0.693}{t_{1/2}}} \\ t_{0.9} &= \frac{\ln 0.1 * t_{1/2}}{-0.693} \end{aligned}$$

با توجه به $\ln 0.1 = -2.3$ در نهایت داریم:

$$t_{0.9} = 3.32 t_{1/2}$$

- کمی قبل‌تر نشان داده شد که زمان مورد نیاز برای حذف ۹۰٪ دارو در **bolus** هم برابر با $3.32 t_{1/2}$ است.

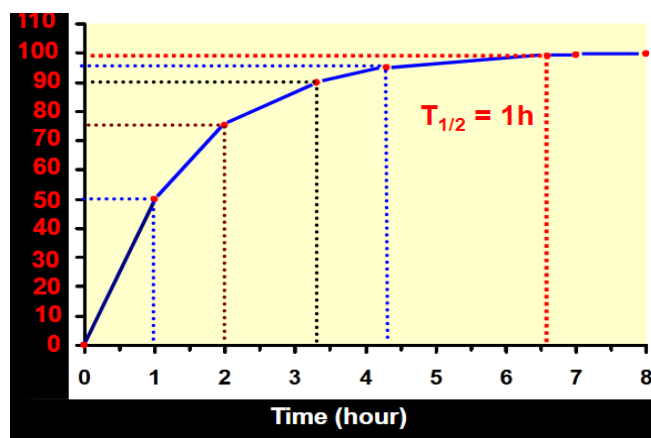
- پس زمان رسیدن به درصد خاصی از C_{ss} ($x\%$) برابر است با:

$$t_x = \frac{\ln(1 - x) \times t_{1/2}}{-0.693} = -1.44 \times t_{1/2} \times \ln(1 - x)$$

- اگر از این فرمول کلی برای محاسبه زمان رسیدن به درصدهای مختلفی از C_{ss} استفاده کنیم؛ جدول زیر حاصل می شود. (اعداد جدول زیر، همان اعداد **bolus** هستند).

زمان مورد نیاز	درصدی از C_{ss}
$1 t_{1/2}$	۵۰٪
$2 t_{1/2}$	۷۵٪
$3 t_{1/2}$	۸۷٪
$3.3 t_{1/2}$	۹۰٪
$4 t_{1/2}$	۹۴٪
$4.3 t_{1/2}$	۹۵٪
$6 t_{1/2}$	۹۹٪

- اعداد جدول را به صورت گراف زیر رسم می کنیم: (چون کم کم غلظت زیاد میشود میفهمیم از نوع درجه اول است).



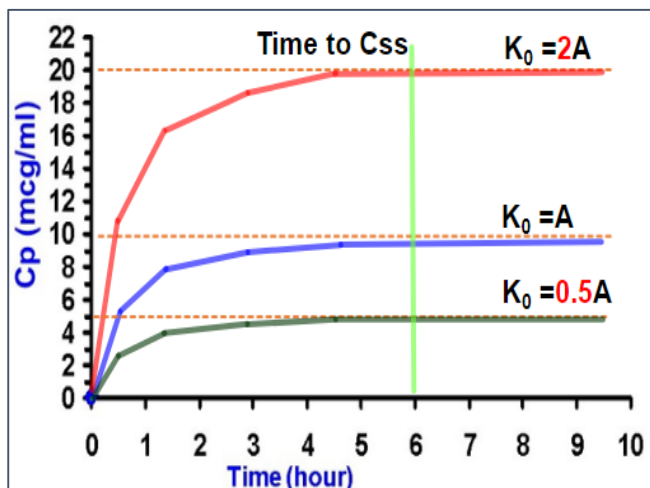
- لازم به ذکر است که هیچ وقت C_{ss} ۱۰۰٪ حاصل نمی شود بلکه به آن بسیار نزدیک می شود که ویژگی همیشگی فرایندهای درجه اول است.

تعیین مقدار C_{ss}

همانطور که توضیح داده شد، C_{ss} را می توانیم از فرمول زیر محاسبه کنیم:

$$C_{ss} = \frac{K_0}{K \times V_d} \xrightarrow{Cl_{total} = K \times V_d} C_{ss} = \frac{K_0}{Cl_{total}}$$

- باید توجه داشت که K ، V_d و Cl_{total} برای یک بیمار در شرایط ثابت برای هر دارو مقدار ثابتی است، بنابراین K_0 پارامتری است که C_{ss} را کنترل می کند.



- فرض کنید انفوزیونی با $C_{ss} = 10 \text{ mcg/ml}$ مد نظر است و مقدار K_0 برابر با A است. در صورتی که C_{ss} مد نظر برابر با 20 باشد، K_0 برابر $2A$ و در صورتی که غلظت مد نظر 5 باشد، K_0 باید برابر $\frac{A}{2}$ باشد. (به صورت نمودار زیر)
- نکته: با تغییر مقدار K_0 تنها مقدار C_{ss} تغییر می کند و زمان رسیدن به آن تحت تاثیر K_0 تغییر نمی کند.
- زمان رسیدن به C_{ss} فقط به ثابت سرعت حذف (K) یا نیمه عمر حذف ($t_{1/2}$) وابسته می باشد.

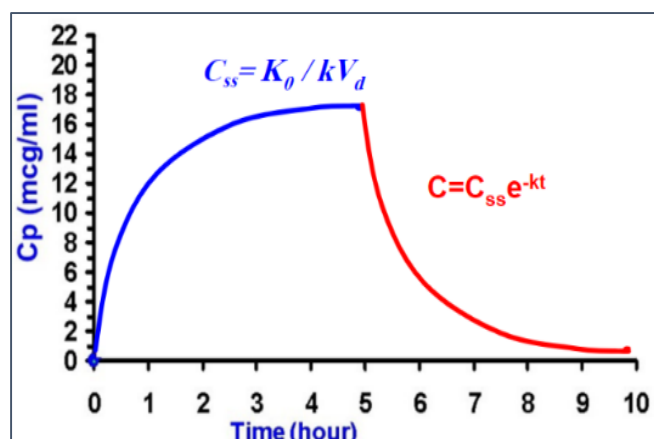
بار دیگر به معادله اصلی که سایر معادله‌ها از آن مشتق شده‌اند، دقت کنید:

$$\frac{dD_b}{dt} = K_0 - KD_b$$

- عوامل موثر در تغییرات مقدار دارو در بدن در طی انفوزیون:
 - (۱) سرعت ثابت ورود دارو به بدن (K_0): افزایش غلظت دارو در بدن
 - (۲) سرعت متغیر خروج دارو از بدن (KD_b): کاهش غلظت دارو در بدن
- تفاضل این دو مقدار نشان دهنده غلظت دارو در بدن است.
- سوال: چرا در steady state به غلظت ثابتی می‌رسیم؟

سرعت ورود دارو به بدن یک مقدار ثابت است؛ درحالی‌که سرعت خروج دارو متغیر و وابسته به مقدار دارو موجود در بدن می‌باشد. در زمان شروع انفوزیون که مقدار دارو موجود در بدن بسیار کم است، سرعت ورود دارو بسیار بیشتر از سرعت خروج آن می‌باشد. ($K_0 > KD_b$) با گذشت زمان و افزایش مقدار دارو در بدن سرعت خروج دارو افزایش پیدا خواهد کرد و برآیند این دو مقدار یعنی مقدار نهایی افزایش دارو در بدن به طور مداوم کاهش پیدا خواهد کرد. این روند تا جایی ادامه پیدا خواهد کرد که KD_b به مقدار K_0 نزدیک شود و پس از آن تغییری در مقدار دارو در بدن نخواهیم داشت. در نتیجه به steady state می‌رسیم. ($K_0 \sim KD_b$)
- علت اینکه هیچوقت به C_{ss} نمی‌رسیم این است که هیچگاه KD_b با K_0 برابر نمی‌شود.

قطع انفوزیون:

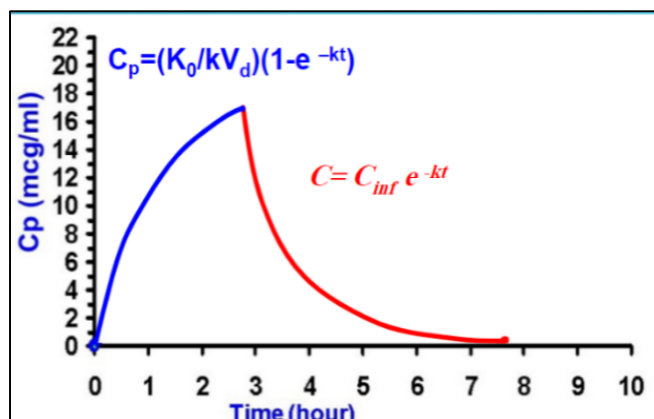


با قطع انفوزیون غلظت از C_{ss} ، با فرایندی درجه اول کاهش می‌یابد. در واقع مشابه آن است که به فرد یک bolus تزریق کرده باشیم و غلظت آن با گذشت زمان شروع به کاهش کند.

- معادله بخش انتهایی نمودار که به صورت کاهشی است. برابر است با:

$$C = C_{ss} e^{-Kt}$$

- اگر مقدار steady state حاصل نشده و دارو قطع شود، از معادله اصلی انفوزیون ($C_p = \frac{K_0}{K \times V_d} (1 - e^{-Kt})$) استفاده می‌کنیم.
- در این حالت معادله بخش کاهشی درجه اول است ولی غلظت ابتدایی دیگر غلظت steady state نیست و غلظت هنگام قطع انفوزیون (C_{inf}) می‌باشد. پس معادله بخش انتهایی برابر است با:



$$C = C_{inf} e^{-Kt}$$

- در نهایت معادله کلی هنگام انفوزیون و پس از انفوزیون به صورت زیر خواهد بود:

- هنگام انفوزیون:

$$C_p = \frac{K_0}{K \times V_d} (1 - e^{-Kt})$$

- پس از قطع انفوزیون:

$$C_p = \frac{K_0}{K \times V_d} (1 - e^{-Kt}) e^{-K(t'-t)}$$

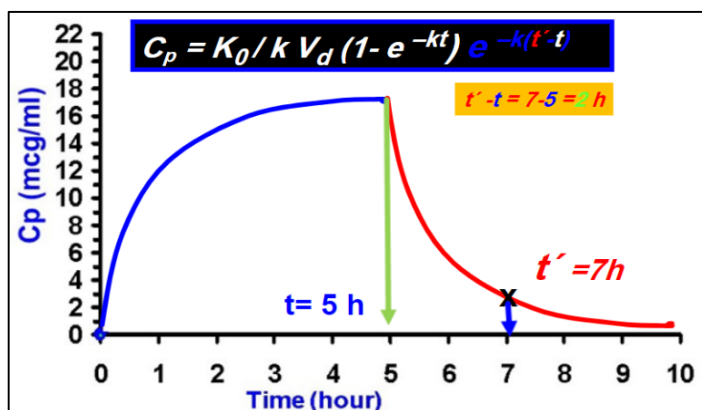
که:

t : مدت زمان انفوزیون

t' : کل مدت زمان (انفوزیون و بعد از قطع آن)

$t-t'$: زمان پس از قطع انفوزیون

- در فرمول دوم، قسمت اول، نشان دهنده غلظتی است که در آن انفوزیون قطع شده است.
- مثال: در اینجا انفوزیون بعد از ۵ ساعت قطع شده و کاهش غلظت دارو رخ می‌دهد. می‌خواهیم غلظت دارو در بدن پس از ۷ ساعت (یا ۲ ساعت بعد از قطع انفوزیون) را محاسبه کنیم. (در اسلاید فقط اعداد t و t' داده شده است)



تکلیف:

دو داروی **A** و **B** دارای کلیرانس تام یکسان و برابر ۵۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه هستند.

آیا برقراری انفوزیون وریدی با سرعت یکسان بیست میلی‌گرم در ساعت برای هر دو دارو لزوماً به ایجاد غلظت پایای یکسان در خصوص هر دو دارو منجر خواهد شد؟

این دو دارو در کدام پارامتر مربوط به **steady state** باهم متفاوت خواهند بود؟ (حجم توزیع دارو **A** معادل ۵۰ و داروی **B** معادل ۱۲۰ لیتر است).