

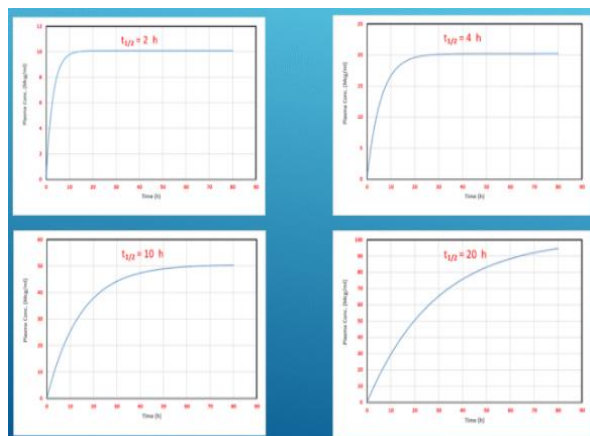
جلسه هفدهم - انفوزیون وریدی ۲	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۲۲
استاد: دکتر رویینی	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان:	ویراستار: محمدحسین قربانی



➤ مروری بر ویژگی‌های انفوزیون وریدی

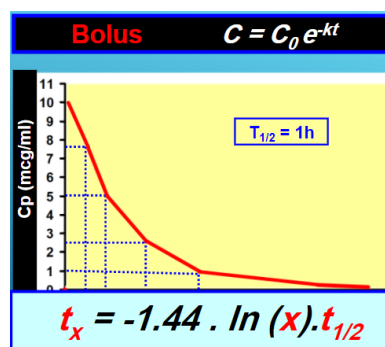
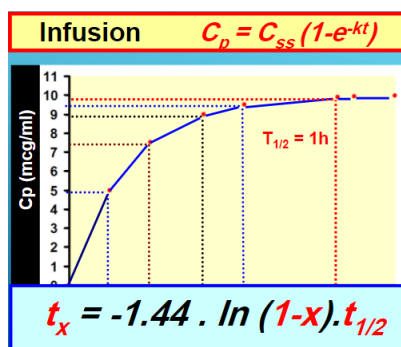
انفوزیون وریدی، یک روش تجویز وریدی است که برای کنترل غلظت پلاسمایی داروهای با پنجره درمانی باریک استفاده می‌شود؛ زیرا در این موارد، نگران افزایش و یا کاهش‌های ناگهانی غلظت پلاسمایی هستیم و برای اجتناب از این قله و دره‌های شدید، از انفوزیون وریدی استفاده می‌کنیم. همچنین این روش برای کنترل غلظت پلاسمایی داروهای با ویژگی بیش از یک بخشی و دارای توزیع آهسته کاربرد دارد. برای مثال وقتی ما یک دارو را به صورت تجویز سریع وریدی وارد خون می‌کنیم، ممکن است به علت توزیع آهسته‌ای که دارد، در بخش مرکزی تجمع پیدا کند که البته بعد از مدتی بر اثر فرایند های توزیع و حذف غلظت آن کاهش پیدا می‌کند. با وجود اینکه فرایندهای توزیع و حذف در نهایت غلظت دارو را کاهش می‌دهند، اما در همان مدتی که غلظت دارو بالاست، می‌تواند برای بدن آسیب‌زا باشد؛ لذا می‌توانیم با استفاده از انفوزیون وریدی میزان داروی ورودی را کنترل کرده و از تجمع دارو جلوگیری کنیم.

سرعت ورود دارو در روش انفوزیون وریدی از قاعده درجه صفر و سرعت خروج دارو از درجه یک پیروی می‌کند که این امر بسیار مطلوب است. با توجه به این نکته و اختلاف سرعت ورود و خروج، ما می‌توانیم به یک غلظت پلاسمایی ثابت به نام غلظت پایا یا مانا (Steady state) دست پیدا کنیم.



نکته: سرعت ورود دارو به بدن، تنها تعیین کننده مقدار غلظت پلاسمایی پایا است و نقشی در تعیین زمان رسیدن به این غلظت خاص ندارد. عامل تعیین کننده این موضوع، نیمه عمر حذف دارو است که نقش اساسی در تعیین زمان رسیدن به SS دارد. همانطور که در جلسه قبل گفته شد، زمان رسیدن به غلظت پایا در یک انفوزیون وریدی از معادله $t_x = -1.44 \times \ln(1-x) \times t_{1/2}$ پیروی می‌کند که تنها نیمه‌عمر حذف بر آن موثر است. در این تصاویر نیز همانطور که مشاهده می‌کنیم، زمان رسیدن به درصد معینی از SS فقط به نیمه عمر وابسته است و با افزایش نیمه عمر، این زمان هم طولانی‌تر می‌شود.

همان‌طور که در تصاویر زیر مشاهده می‌شود، با یک تزریق Bolus با نیمه عمر حذف یک ساعت، مشاهده می‌شود که روند کاهشی در غلظت وجود دارد و دارو شروع به خارج شدن می‌کند و بعد از حدود ۷ نیمه عمر، تقریباً کل دارو از بدن حذف می‌شود. اما پروفایل غلظت پلاسمایی همان دارو با همان نیمه عمر حذف یک ساعت، در یک انفوزیون وریدی به صورت افزایشی است و بعد از حدود ۷ نیمه عمر (۶,۶ نیمه عمر) به ۹۹٪ از غلظت مطلوب SS می‌رسیم.



سوال: اگر بخواهیم دارویی با نیمه عمر ۲۰ ساعت را انفوزیون کنیم، باید حدود ۶ نیمه عمر یعنی ۱۲۰ ساعت صبر کنیم تا به غلظت پایا برسیم؟ (زیرا طبق فرمول برای رسیدن به ۹۹٪ از Steady state حدود ۶,۶ نیمه عمر حذف طول می کشد)

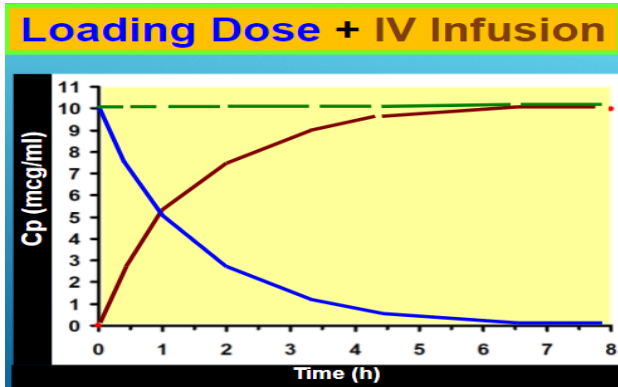
این زمان، بسیار طولانی است و عملاً چنین امکانی وجود ندارد. راه حل این است که همراه با انجام انفوزیون، یک Loading Dose و تجویز Bolus هم داشته باشیم تا سریعتر به غلظت Steady state برسیم. حال اگر هر دو تجویز وریدی سریع (Bolus) و انفوزیون وریدی، به صورت همزمان در یک فرد تجویز شوند چه اتفاقی می افتد؟

به تزریق وریدی سریع در اینجا، Loading Dose یا دوز سرشار گفته می شود. می خواهیم سرعت را برای انفوزیون به گونه ای تنظیم کنیم که در نهایت با گذشت ۷ نیمه عمر به غلظت ۱۰ برسیم. همچنین مقدار Loading Dose را هم به گونه ای انتخاب می کنیم که از غلظت ۱۰ شروع شود و در طی ۷ نیمه عمر به غلظت صفر برسد.

نمودار مقابل، تجویز همزمان یک Loading Dose و یک انفوزیون وریدی را نشان می دهد.

در نمودار مقابل:

- خط ارغوانی رنگ (شروع از صفر): معرف انفوزیون وریدی
- خط آبی رنگ (شروع از ۱۰): معرف Loading Dose
- خط افقی سبز رنگ: مجموع غلظت حاصل از تجویز همزمان دو روش



بعد از گذشت نیم ساعت از شروع فرآیند (یعنی نصف نیمه عمر برای دارویی با نیمه عمر حذف ۱ ساعت)، طبیعتاً Loading Dose باید ۲۵٪ کاهش داشته باشد؛ یعنی از غلظت ۱۰ به ۷,۵ برسد و Infusion هم باید ۲۵٪ افزایش داشته باشد (یعنی ۲,۵ واحد). خط سبز نشان دهنده مجموع غلظت این دو خط است که در ابتدا ۱۰ را نشان می دهد. ($۷,۵ + ۲,۵ = ۱۰$)

در ساعت اول یعنی یک نیمه عمر، Loading Dose و Infusion، هر دو به غلظت ۵ می رسند. خط سبز دوباره عدد ۱۰ را نشان می دهد. در ادامه به ۲,۵ نیمه عمر حذف می رسیم که در آن ۷۵٪ دارو حذف شده و ۲۵٪ آن باقی مانده است. Loading Dose به ۲,۵ و Infusion به ۷,۵ می رسد. خط سبز دوباره عدد ۱۰ را نشان می دهد و به همین ترتیب ادامه می دهیم. همواره غلظت روی عدد ۱۰ باقی می ماند.

ما یک دوز سرشار مناسب را انتخاب کردیم و این به ما کمک کرد که از لحظه صفر غلظت ۱۰ ایجاد شود و ادامه پیدا کند. در این حالت دیگر آن دوره انتظار را نداریم و به از ابتدا به هدف درمانی مورد نظرمان رسیدیم. این اتفاق به ویژه برای داروهایی که نیمه عمر حذف طولانی دارند، بسیار مفید است. پس اگر همزمان انفوزیون و تزریق سریع داشته باشیم، کمک می کند تا سریعتر به غلظت پایا برسیم. برای تنظیم دوز این دو تزریق، معادلاتی را باید بررسی کنیم.

➤ معادلات موثر بر غلظت پایا در تزریق همزمان Bolus و انفوزیون وریدی

تزریق Bolus یا همان Loading Dose، غلظت خاصی در بدن ایجاد می کند که معادله آن به صورت زیر است (D_L معرف همان دوزی است که به عنوان Loading Dose داده می شود):

$$C_1 = C_0 e^{-kt} = \left(\frac{D_L}{V_d} \right) e^{-kt}$$

تزریق از روش انفوزیون وریدی نیز غلظت خاصی در بدن ایجاد می کند که بر اساس گفته های جلسه قبل، معادله آن به صورت زیر است:

$$C_2 = \left(\frac{K_0}{K \times V_d} \right) (1 - e^{-kt})$$

مجموع این دو غلظت برابر با غلظت پلاسمایی موردنظر ماست:

$$C_p = C_1 + C_2$$

$$C_p = \left(\frac{D_L}{V_d}\right) e^{-kt} + \left(\frac{K_0}{K \times V_d}\right) (1 - e^{-kt})$$

اگر عبارت دوم را به صورت گسترده بنویسیم، معادله به شکل زیر خواهد بود:

$$C_p = \left(\frac{D_L}{V_d}\right) e^{-kt} + \left(\frac{K_0}{K \times V_d}\right) - \left(\frac{K_0}{K \times V_d}\right) e^{-kt}$$

اگر یک جابجایی کوچک انجام دهیم و دو عبارت نمایی را در کنار هم بنویسیم، معادله به شکل زیر در می آید:

$$C_p = \left(\frac{K_0}{K \times V_d}\right) + \left(\frac{D_L}{V_d}\right) e^{-kt} - \left(\frac{K_0}{K \times V_d}\right) e^{-kt}$$

اگر D_L را به گونه ای داده باشیم که برابر با حاصل ضرب V_d در C_{ss} موردانتظار باشد، در این صورت مقدار آن به شکل عبارت زیر خواهد بود:

$$\text{If } D_L = C_{ss} \times V_d \xrightarrow{C_{ss} = \frac{K_0}{K \times V_d}} D_L = \frac{K_0}{K}$$

حال می توان در عبارت اصلی، D_L را در پرانتز آخر جایگزین کرد:

$$C_p = \left(\frac{K_0}{K \times V_d}\right) + \left(\frac{D_L}{V_d}\right) e^{-kt} - \left(\frac{D_L}{V_d}\right) e^{-kt}$$

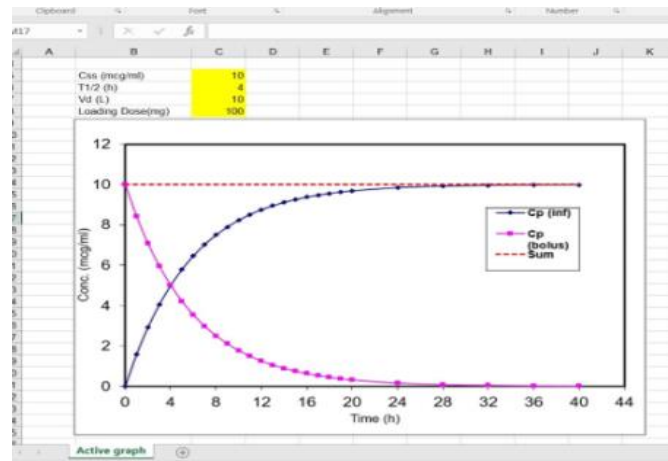
دو عبارت دوم و سوم با هم خط می خورند و چیزی که در نهایت تحت عنوان غلظت پایا یا C_{ss} به دست می آید، عبارت زیر است:

$$C_p = C_{ss} = \frac{K_0}{K \times V_d}$$

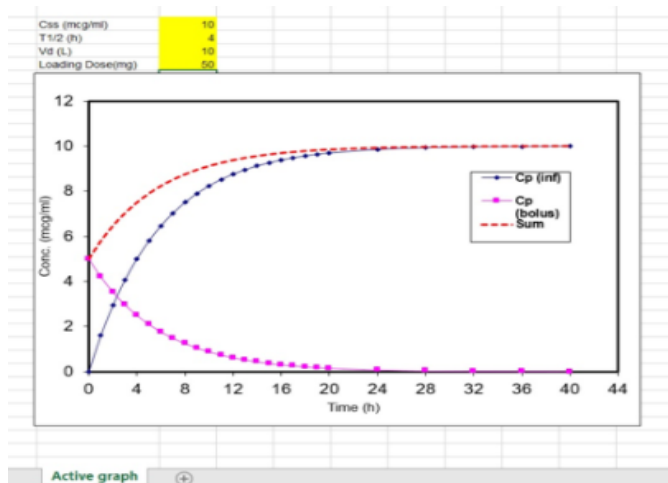
این معادله برای محاسبه غلظت پایا در شرایطی است که از دو روش Bolus و انفوزیون وریدی به صورت همزمان استفاده می کنیم که مشاهده می شود اگر Loading Dose برابر $C_{ss} \times V_d$ باشد، فرمول غلظت پایا دقیقاً مشابه انفوزیون وریدی می شود. پس اگر قصد داریم بلافاصله بعد از شروع انفوزیون به Steady state مطلوب برسیم، بهتر است از یک Loading Dose هم استفاده کنیم و مقدار آن هم از حاصل ضرب $C_{ss} \times V_d$ به دست بیاید. اگر قصد این بود که از ابتدا C_{ss} کمتری ایجاد شود، از Loading Dose پایین تری استفاده می کنیم و برعکس، اما اگر قصد ما در استفاده از دوز سرشار فقط این است که سریعتر به غلظت پایا برسیم و نمی خواهیم سطح این غلظت (حاصل از سرعت انفوزیون) را بالاتر یا پایین تر بیاوریم، دوز سرشار باید حاصل ضرب غلظت پایا در حجم توزیع باشد.

➤ کار روی فایل اینتراکتیو اکسل:

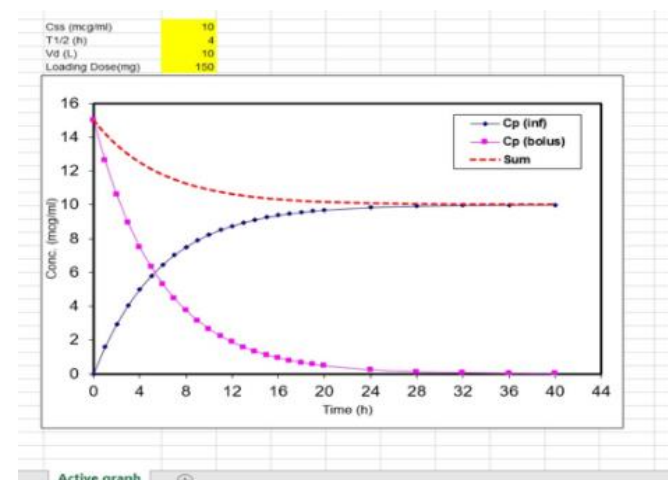
با توجه به مباحثی که مطرح شد و با استفاده از تجویز همزمان وریدی سریع و یک انفوزیون وریدی به منظور دسترسی سریع به غلظت پایا، فایل اکسلی در کنار فایل های تدریس قرار داده شده است که می توان C_{ss} ، نیمه عمر حذف، حجم توزیع و Loading Dose را تغییر داده و تغییرات را مشاهده کرد. در اسلایدهای بعدی، منحنی آبی رنگ صعودی، معرف انفوزیون وریدی است و تزریق وریدی سریع (Bolus) نیز با منحنی نزولی صورتی رنگ مشاهده می شود و مجموع آن ها اگر با هم باشند، به صورت خط چین قهوه ای رنگ است. در این حالت اگر حاصل ضرب C_{ss} در V_d برابر با Loading Dose باشد، برای مثال اگر C_{ss} برابر ۱۰ و V_d برابر ۱۰ باشد و Loading Dose نیز برابر ۱۰۰ باشد، از ابتدا به C_{ss} معادل ۱۰ دست پیدا می کنیم.



در مثالی دیگر در شکل زیر، چنانچه Loading Dose را ۵۰ بگذاریم (که کمتر از حاصل ضرب دو پارامتر V_d و C_{ss} است)، مشاهده می شود در این حالت از همان ابتدا و زمان صفر به غلظت پایا نمی رسیم، البته هر چند از حالتی که تنها به صورت انفوزیون وریدی باشد، زودتر به غلظت پایا می رسیم ولی نسبت به زمانی که Loading Dose برابر با حاصل ضرب دو پارامتر V_d و C_{ss} است، با تاخیر بیشتر به حالت پایا می رسیم.



در مثالی دیگر در شکل زیر، چنانچه Loading Dose را ۱۵۰ بگذاریم (که بیشتر از حاصل ضرب دو پارامتر V_d و C_{ss} است)، دیده می شود در این حالت از همان ابتدا و زمان صفر بیش از C_{ss} مطلوب هستیم و غلظت مجموع پلاسمایی به تدریج کاهش پیدا می کند تا زمانی که به غلظت پایا مطلوب برسیم.



شما می توانید در فایل اکسل، هم V_d هم نیمه عمر و هم C_{ss} را عوض کنید و تغییرات را مشاهده کنید و کمک می کند درک بهتری از انفوزیون و Loading Dose و تجویز هم زمان این دو داشته باشید.

➤ خلاصه فرمول ها و مباحث مطرح شده در مورد انفوزیون وریدی:

Intravenous Infusion : *equations*

- Zero order input , - First order elimination

Dose $\xrightarrow{K_0}$ C_p, V_d $\xrightarrow{K}$ Del

$dD_b/dt = K_0 - kD_b$

$C_p = K_0 / k V_d (1 - e^{-kt})$

$C_{ss} = K_0 / k V_d$

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

Loading Dose = $C_{ss} \cdot V_d = K_0 / k$

$C_p = K_0 / k V_d (1 - e^{-kt}) e^{-k(t-t')}$

➤ حل مسئله:

۱- ب اگر بدلیل وضعیت اورمیک بیمار، ثابت سرعت حذف دارو نصف شود، برای برقراری غلظت پایای 10 میکروگرم در میلی لیتر سرعت انفوزیون را تعیین کنید:

$C_{ss} = 10 \text{ mcg/ml}, V_d = 10 \text{ L}, K = 0.1 \text{ hr}^{-1} \quad K_0 = ?$

$C_{ss} = K_0 / k V_d \quad \rightarrow \quad K_0 = C_{ss} \cdot k V_d$

$K_0 = (10 \text{ mcg/ml}) \cdot (0.1 \text{ hr}^{-1}) \cdot (10 \times 1000 \text{ ml})$

$K_0 = 10,000 \text{ mcg/hr} = 10 \text{ mg/hr}$

۱- ج در هر دو حالت فوق زمان دستیابی به 90% غلظت پایای 10 میکروگرم در میلی لیتر را تعیین کنید:

$C_{ss} = 10 \text{ mcg/ml}, K = 0.2 \text{ or } 0.1 \text{ hr}^{-1}$

$K = 0.1 \text{ hr}^{-1} \quad t_{1/2} = 0.693/k = 0.693/0.1 = 6.93 \text{ hr}$

$t_{0.90} = -1.44 \times (-2.3) \times 6.93 = 23 \text{ hr}$

توجه کنید که بدلیل نصف شدن ثابت سرعت حذف و یا دو برابر شدن نیمه عمر حذف، زمان رسیدن به غلظت پایا دو برابر میشود.

۱- الف برای برقراری غلظت پایای 10 میکروگرم در میلی لیتر از دارویی با مشخصات زیر، سرعت انفوزیون را تعیین کنید:

$C_{ss} = 10 \text{ mcg/ml}, V_d = 10 \text{ L}, K = 0.2 \text{ hr}^{-1} \quad K_0 = ?$

$C_{ss} = K_0 / k V_d \quad \rightarrow \quad K_0 = C_{ss} \cdot k V_d$

$K_0 = (10 \text{ mcg/ml}) \cdot (0.2 \text{ hr}^{-1}) \cdot (10 \times 1000 \text{ ml})$

$K_0 = 20,000 \text{ mcg/hr} = 20 \text{ mg/hr}$

۱- ج در هر دو حالت فوق زمان دستیابی به 90% غلظت پایای 10 میکروگرم در میلی لیتر را تعیین کنید:

$C_{ss} = 10 \text{ mcg/ml}, K = 0.2 \text{ or } 0.1 \text{ hr}^{-1}$

$K = 0.2 \text{ hr}^{-1} \quad t_{1/2} = 0.693/k = 0.693/0.2 = 3.47 \text{ hr}$

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

$t_{0.90} = -1.44 \ln(1-0.9) \times 3.47$

$t_{0.90} = -1.44 \times (-2.3) \times 3.47 = 11.5 \text{ hr}$