

تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۲۲	جلسه: هجدهم - تجویز مکرر بولوس وریدی
مسئول گروه: نیما خاتمی	استاد: دکتر محمدرضا رویینی
ویراستار: شکیبا اکرامی	نویسندگان:



بسیاری از بیماری‌ها تا مدتی همراه بیمار هستند که می‌توان با تجویز یک رژیم درمانی مشخص و تکرارشونده مثلاً هر ۸ ساعت، هر ۱۲ ساعت و... به مدت چندماه یا چندسال بیماری را درمان کرد، همچنین در مواردی بیمار را تحت تجویز مکرر دارو به صورت وریدی برای مدتی معین قرار می‌دهیم که در این جلسه در مورد تجویز IV bolus صحبت می‌شود.

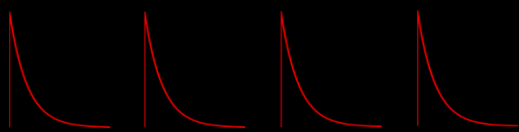
قوانین و معادلات تجویز مکرر:

قاعده Superposition در مورد اغلب داروها وجود دارد و بیان می‌کند که هیچ دوزی در تجویز مکرر بر رفتار فارماکوکینتیکی دوزهای بعدی اثر نمی‌گذارد. درواقع بعضی داروها، متابولیسم خودشان در دوزهای بعدی را القا یا مهار می‌کنند و باعث می‌شوند شدت متابولیسم دوزهای بعدی افزایش یا کاهش یابد، حتی سایر پارامترهای فارماکوکینتیکی مثل دفع کلیوی و جذب دارو و... هم می‌توانند تحت‌تأثیر قرار بگیرند؛ اما اکثر داروها چنین ویژگی‌ای ندارند و اگر دوزی، ماکسیمم غلظت X را ایجاد کند، اگر دوز n ام هم تجویز شود خودش به تنهایی باز هم ماکسیمم غلظت X را ایجاد می‌کند، پس هر دوز n امی دقیقاً مشابه دوز اول رفتار خواهد کرد و بر مبنای پارامترهای فارماکوکینتیکی دوزاول می‌توان بقیه دوزها را پیش‌بینی کرده و محاسبات را بر این مبنا قرارداد.

✓ قاعده سوپروپوزیشن (Superposition) در مورد تجویز خوراکی یا وریدی مکرر صادق است.

هدف از تجویز مکرر این است که اجازه ندهیم غلظت پلاسمایی دارو در بدن به صفر برسد و رژیم دارویی طوری تنظیم می‌شود که هیچ‌گاه غلظت پلاسمایی دارو از غلظت موثر (MEC) کمتر نشود و هیچ‌گاه هم وارد محدوده‌ی غلظت سمی (MTE) نشود. از آنجایی که بعد از پنج الی شش نیمه‌عمر غلظت دارو در بدن به صفر نزدیک می‌شود، اگر در تجویز مکرر فواصل بین تجویزها آنقدر زیاد باشد که غلظت دارو به صفر برسد، عملاً معنایی از تجویز مکرر وجود نخواهد داشت.

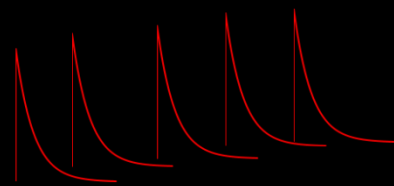
Multiple Dose Administration



در تصویر روبرو یک تزریق وریدی انجام شده که غلظت مشخصی را برای ما ایجاد می‌کند، در این تصویر فواصل بین تجویز را به قدری زیاد کرده‌ایم که بیش از پنج یا شش نیمه‌عمر حذف دارو است، درنتیجه غلظت دارو از یک ماکسیمم غلظت شروع شده و به صفر بسیار نزدیک شده و بعد دوزهای بعدی ادامه می‌یابد و از آنجایی که به حداقل غلظت درمانی نمی‌رسیم مفهوم تجویز مکرر هم وجود ندارد.

حال اگر فواصل بین دوزها کوتاه شود و قبل از رسیدن به پایین‌ترین حد غلظت موثر دوز بعدی تجویز شود، زمانی که تجویز صورت می‌گیرد،

Multiple Dose Administration



هنوز در بدن مقداری از غلظت دوز قبلی وجود دارد و عملاً دوز جدید به غلظت باقی‌مانده‌ی دوز قبلی اضافه می‌شود که در این حالت تجمع دارو در بدن رخ می‌دهد. در این حالت در حقیقت ما اجازه نداده‌ایم تا دوز قبلی کامل از بدن دفع شود و نشان می‌دهد که می‌توان با تنظیم فواصل تجویز، کاری کرد تا غلظت دارو از حداقل غلظت درمانی پایین‌تر نیاید.

همان‌طور که در شکل روبرو دیده می‌شود، اولین پروفایل محاسبه و رسم شده است.

پروفاایل‌های دوزهای بعدی کپی دوز اول هستند و تجویز مکرر، زمانی مفهوم دارد که غلظت پلاسمایی دارو کمتر از حداقل غلظت موثر نشود، زیرا مقدار کمتر از حداقل غلظت موثر دارو، اثری ندارد و باعث می‌شود که به‌طور متناوب دوره‌های فاقد اثر و دارای اثر را شاهد باشیم.

*تنظیم دوز و فواصل بین دوزها برای بروز مداوم اثر و جلوگیری از عوارض جانبی و سمیت اهمیت دارد.

تعریف قاعده superposition

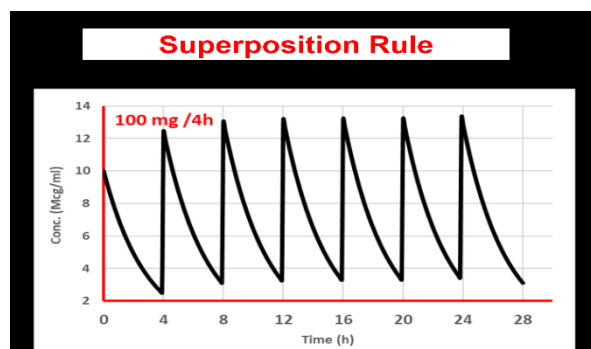
در این بخش می‌خواهیم قاعده سوپروپوزیشن را توصیف کنیم. در این مثال ۴ بار تکرار دوز و ۱۶ ساعت را بررسی خواهیم کرد. تجویز را به صورت هر ۴ ساعت یک دوز انجام خواهیم داد.

در ستون سوم، فقط دوز اول را تجویز کرده‌ایم و تا ۱۶ ساعت، هر ساعت غلظت دارو را اندازه گرفته‌ایم. در زمان صفر اولین دوز غلظت ۱۰ را ایجاد کرد و پس از ۱۶ ساعت به ۰.۰۳ رسیده که بسیار به صفر نزدیک شده است.

Dose Number	Time (hr)	Plasma Concentration (mcg/ml)				
		Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4	Total
1	0	10				10
	1	7.02				7.02
	2	4.92				4.92
	3	3.45				3.45
2	4	2.42	10			12.42
	5	1.70	7.02			8.72
	6	1.16	4.92			6.11
	7	0.83	3.45			4.29
	8	0.59	2.42	10		13.01
3	9	0.41	1.70	7.02		9.13
	10	0.29	1.16	4.92		6.41
	11	0.20	0.83	3.45		4.49
	12	0.14	0.59	2.42	10	13.15
	13	0.10	0.41	1.70	7.02	9.23
4	14	0.07	0.29	1.16	4.92	6.48
	15	0.05	0.20	0.83	3.45	4.54
	16	0.03	0.14	0.59	2.42	13.18

قاعده سوپروپوزیشن عنوان می‌کند که اعداد این دوز، در دوزهای بعدی تاثیری ندارد و شما می‌توانید همین اعداد را در دوزهای بعدی Paste کنید. این اعداد را از ساعت چهارم در ستون مربوط به دوز دوم قرار می‌دهیم. در ستون مربوط به دوز سوم نیز از ساعت هشتم به همان ترتیب اعداد دوز اول را قرار می‌دهیم و همچنین برای دوز چهارم از ساعت دوازدهم این کار را تکرار می‌کنیم. در اینجا اعداد همان اعداد است اما در بدن اگر دوز دومی تجویز نشده بود فقط غلظت‌های دوز اول را مشاهده می‌کردیم اما چون دوز دوم تا چهارم نیز تجویز شده غلظت پلاسمایی هر زمان، در حقیقت مجموع غلظت‌هایی است که تا آن زمان وارد بدن شده اند و غلظت واقعی در ستون آخر آورده شده است.

در چهار ساعت اول غلظت‌ها همان غلظت دوز اول هستند. در زمان ۴ ساعت که دوز دوم تجویز شده است غلظت ۱۰ با ۲.۴۲ جمع شده و غلظت ۱۲.۴۲ را ایجاد کرده است. در زمان ۸ ساعت غلظت‌های سه دوز با هم جمع می‌شوند؛ به همین ترتیب تا دوز چهارم. اتفاقی که در اینجا افتاده این است که ما یک دوز را تجویز کردیم غلظت‌ها را کپی کردیم و هر جا که دوز بعدی را می‌خواستیم تجویز کنیم اعداد را آنجا قرار می‌دهیم. در ستون آخر اگر توجه کنید قله‌های غلظت به ترتیب ۱۰، ۱۲.۴۲، ۱۳.۰۱، ۱۳.۱۵، ۱۳.۱۸ هستند. اختلاف بین قله اول و دوم ۲.۴۲ است، اختلاف بین قله دوم و سوم ۰.۵۹ است، اختلاف بین قله سوم و چهارم ۰.۱۴ است و در نهایت اختلاف بین قله چهارم و پنجم ۰.۰۳ است. اگر این روند را ادامه بدهیم در قله‌های بعدی تقریباً اختلافی وجود نخواهد داشت. حال دره‌ها را بررسی کنیم. اولین دره قبل از تجویز دوز دوم است. ۳.۴۵، ۴.۲۹، ۴.۴۹، ۴.۵۴ دره‌های این ستون هستند. بین دره‌ها نیز همانند قله‌ها با گذشت زمان اختلاف غلظت آن‌ها کاهش می‌یابد تا جایی که دره‌ها نیز با هم مساوی می‌شوند.

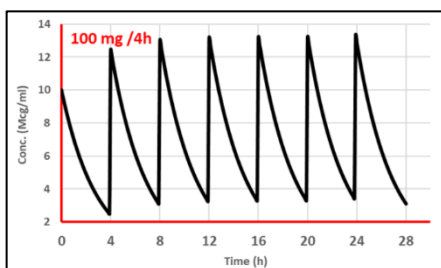
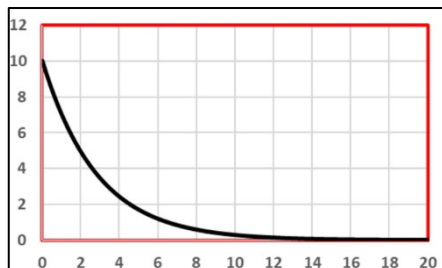


همانند آنچه در Infusion مشاهده کردیم به یک قله و یک دره ثابت خواهیم رسید (همان steady state).

تجویز مکرر باعث به وجود آمدن پروفاایلی مانند شکل روبرو برای دارو می‌شود:

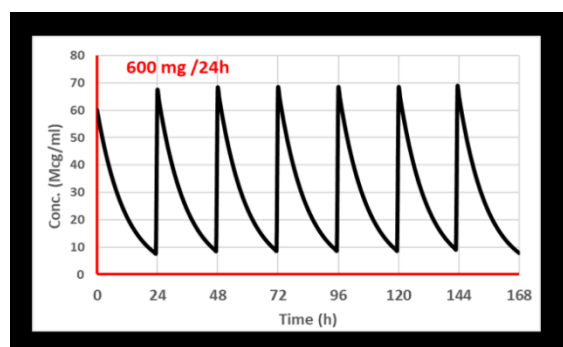
برای توضیح بیشتر مطلب و اینکه تنظیم رژیم درمانی چه تاثیری بر غلظت‌های پلاسمایی دارد سه حالت را بررسی می‌کنیم. حالت اول 600mg هر ۲۴ ساعت، حالت دوم 300mg هر ۱۲ ساعت و حالت سوم 200mg هر ۸ ساعت.

* به غلظت‌های مختلف در زمان‌های مختلف و همچنین قله‌ها و دره‌ها در پایان هر دوز توجه کنید.

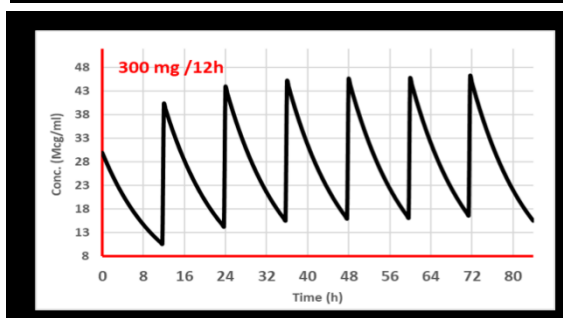


بر اساس داده‌های بالا اگر یک دوز را تجویز کنیم پروفایل غلظت-زمان مطابق شکل روبرو خواهد بود. از غلظت ۱۰ شروع شده و پس از ۱۶ ساعت تقریباً کاملاً از بین رفته است. اگر غلظت‌های مجموع را رسم کنیم به شکل دوم می‌رسیم. اگر دوزهای بعدی

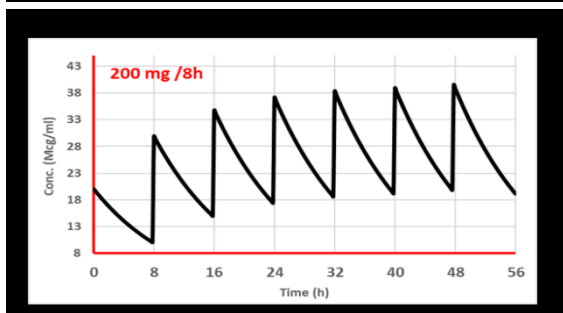
را می‌توانستیم ادامه دهیم به جایی می‌رسیدیم که به غلظت پایا رسیده و افزایش و کاهش در قله و دره نداشتیم.



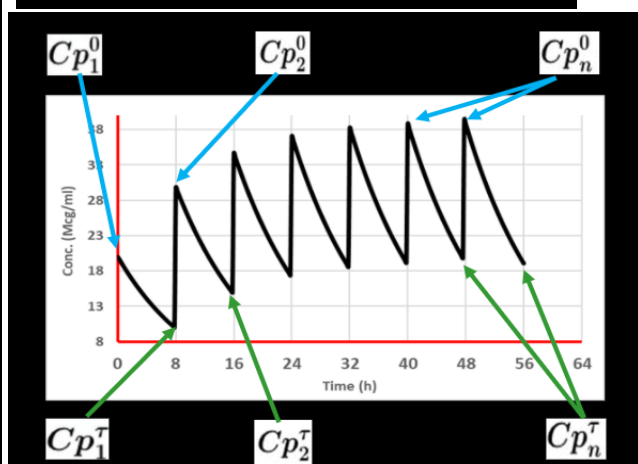
در حالت اول (۶۰۰ میلی گرم یک بار در روز) غلظت‌ها از ۶۰ شروع شده به حدود ۸ ختم شده و قله‌ها و دره‌ها در حدود ۷۰ و ۹.۵ است. طبیعتاً تجمعی رخ نداده و غلظت‌های شروع و ختم در بقیه هم اتفاق افتاده. نسبت قله به دره در دوز آخر تقریباً ۷ برابر است.



در حالت دوم (۳۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) غلظت‌ها از ۳۰ شروع شده به ۱۱ ختم شده و قله‌ها و دره‌ها در حدود ۴۶ و ۱۶ است که نسبت قله به دره در حدود ۳ است. ممکن است ماکسیمم غلظت بیش از حالت از مجاز و مینیمم غلظت کمتر از حد مجاز باشد.



در حالت آخر (۲۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت) غلظت از ۲۰ شروع شده به ۱۰ ختم شده و قله‌ها و دره‌ها در حدود ۴۰ و ۲۰ و نسبت قله به دره در حدود ۲ است.



اگر باز هم دوزها را منقسم بکنیم نسبت قله به دره کمتر خواهد شد و اگر این فاصله را خیلی کم قرار بدهیم همان Infusion خواهد بود که در جلسات قبل بررسی کردیم. که البته تجویز در فواصل زمانی کم به صورت IV امکان پذیر نیست و بیمار نیز به آن علاقه‌ای ندارد.

در شکل روبرو ما یک Multiple دوز را مشاهده می‌کنیم. اولین دوز تجویز شده باعث ایجاد یک غلظت در زمان صفر شد که آن را با Cp_0^1 نشان می‌دهیم که صفر به معنای زمان صفر و ۱ نشانگر اولین دوز بودن است. دقیقاً قبل از

تجویز دوز بعدی مینیمم غلظتی است که ایجاد می‌شود و با Cp_1^T نشان می‌دهیم که در آن ۱ به معنای اولین دوز و τ نشانگر پایان اولین دوز است. فاصله بین دو دوز یا Dose Interval را با τ نشان داده می‌دهیم. Cp_n^0 نشانگر غلظت ماکسیمم پس از n بار تجویز و Cp_n^T نشانگر مینیمم غلظت پس از n بار تجویز می‌باشد. (ماکسیمم‌ها با سوپراندیس صفر و مینیمم با τ نشان داده شده و شماره زیرش عدد دوز است)

معادلات:

$$1. Cp_1^T = Cp_1^0 \times e^{-kel \times \tau} \rightarrow C = C_0 \times e^{-kt}$$

در این معادله τ (tau) همان t (زمان) است. اما اینجا τ تنها یک عدد است و مانند زمان نمی‌تواند هر مقداری را بگیرد. (dose interval مقدار مشخصی است)

$$2. Cp_2^0 = Cp_1^0 + Cp_1^T = Cp_1^0 \times e^{-kel \times \tau} + Cp_1^0$$

اتفاقی که در اینجا شاهد آن هستیم استفاده از قاعده Superposition است. در هنگام محاسبه غلظت ماکسیمم دوز دوم، باقی‌مانده‌ای از دوز اول وجود دارد که این غلظت باقی‌مانده همان Cp_1^T می‌باشد.

$$3. Cp_2^T = [Cp_1^0 \times e^{-kel \times \tau} + Cp_1^0] \times e^{-kel \times \tau}$$

برای محاسبه مینیمم هر کدام از دوزها تنها نیاز است ماکسیمم غلظت آن دوز را در $e^{-kel \times \tau}$ ضرب کنیم.

$$C^t = C^0 \times e^{-kel \times \tau} \rightarrow \frac{C^t}{C^0} = e^{-kel \times t} \rightarrow$$

$$R = e^{-kel \times \tau}$$

برای ساده‌تر شدن معادلات بر اساس معادله بالا R را به جای $e^{-kel \times \tau}$ قرار می‌دهیم و به معادله پایین می‌رسیم.

$$Cp_2^T = [Cp_1^0 \times R + Cp_1^0] \times R$$

$$Cp_2^T = Cp_1^0 \times R + Cp_1^0 \times R^2$$

$$4. Cp_n^T = (Cp_1^0 \times R) + (Cp_1^0 \times R^2) + (Cp_1^0 \times R^3) + \dots + (Cp_1^0 \times R^n)$$

با توجه به فرمول بالا می‌توانیم مینیمم غلظت را در دوز n نیز حساب کنیم.

نحوه محاسبه قله‌ها یا حداکثر غلظت دارو در دوزهای مختلف:

$$1. Cp_1^T = Cp_1^0 \times e^{-kel \times \tau}$$

$$2. Cp_2^0 = Cp_1^0 + Cp_1^T = Cp_1^0 \times e^{-kel \times \tau} + Cp_1^0$$

$$3. Cp_3^0 = Cp_1^0 + Cp_1^0 \times R + Cp_1^0 \times R^2$$

$$4. Cp_n^0 = Cp_1^0 + (Cp_1^0 \times R) + (Cp_1^0 \times R^2) + (Cp_1^0 \times R^3) + \dots + (Cp_1^0 \times R^{n-1})$$

تفاوت با مینیمم: در این جا اولین غلظت ماکسیمم در R ضرب نشده است و یک توان R کمتر داریم. اگر بخواهیم مینیمم را با توجه به همین معادله خط ۴ محاسبه، کنیم کافی است در آن را در R یا $e^{-kel \times \tau}$ ضرب کنیم. در این صورت $n-1$ به n تبدیل می‌شود. (معادله مربوط به باقی‌مانده-بالای صفحه) و به توان هر کدام از هر کدام از R ها یکی اضافه می‌شود. اولین عبارت هم که فاقد R است در یک R ضرب می‌شود.

پس برای محاسبه غلظت های ماکسیمم و مینیمم، به ماکسیمم غلظت اولین دوز نیاز داریم.

τ (tau): dose interval k: ثابت سرعت حذف

ساده شده‌ی فرمول های فوق:

فرمول ماکسیمم:

$$Cp_n^0 = Cp_1^0 \times \left[\frac{1 - R^n}{1 - R} \right]$$

*نکته:

$$R^n = e^{-n \times kel \times \tau}$$

فرمول مینیمم:

$$Cp_n^\tau = Cp_1^0 \times \left[\frac{1 - R^n}{1 - R} \right] \times R$$

حال اگر مثلا ۵۰ دوز دارو تزریق کنیم و غلظت دارو را دو ساعت بعد تزریق ۵۰ام بخواهیم، یعنی یک زمان در میان Interval، از فرمول زیراستفاده می کنیم:

$$Cp_n^t = Cp_n^0 \times e^{-kel \times t}$$

در این فرمول به جای τ (tau) ، t قرار گرفته است.

ماکسیمم غلظت در بی نهایت:

حال اگر n عدد بزرگی شود، یعنی به بی نهایت میل کند، کم کم قله ها خیلی به هم نزدیک می شوند تا جایی که دیگر تقریبا تغییر نمی کنند. این قانون در مورد دره ها هم صادق است. فرمول محاسبه غلظت در این حالت:

$$Cp_n^0 = Cp_1^0 \times \left[\frac{1 - R^n}{1 - R} \right] \quad n \rightarrow \infty$$

$$Cp_\infty^0 = Cp_{max} = Cp_1^0 \times \left[\frac{1 - e^{-n \times kel \times \tau}}{1 - e^{-kel \times \tau}} \right] = Cp_1^0 \times \frac{1}{1 - R}$$

در صورت فرمول وقتی n به سمت بی نهایت می رود، $e^{-n \times kel \times \tau}$ به سمت صفر میل می کند و صورت کسر برابر ۱ می شود در حالیکه مخرج تغییری نمی کند.

مینیمم غلظت در بی نهایت:

$$Cp_\infty^\tau = Cp_{min} = Cp_{max} \times R = Cp_1^0 \times \frac{R}{1 - R}$$

از فرمول فوق می توانیم نتیجه بگیریم که:

$$C_{pmin} = C_{pmax} \times R \rightarrow R = \frac{C_{pmin}}{C_{pmax}}$$

و می‌دانیم که:

$$R = \frac{C^\tau}{C^0} = \frac{D^\tau}{D^0} = e^{-kel \times \tau}$$

تجمع در multiple IV dose:

اگر بعد از تزریق وریدی دارو صبر کنیم تا دارو کاملاً از بدن حذف شود عملاً بین یک ماکسیمم و صفر نوسان می‌کنیم اما اگر قبل از حذف کامل دوز قبلی، دوز بعدی را تزریق کنیم، هر دوز جدید بر غلظت باقی مانده‌ی دوز قبلی سوار می‌شود و در نتیجه غلظت دارو در بدن مکرراً زیاد می‌شود. به عبارتی دارو در بدن تجمع پیدا می‌کند.

تجمع با نیمه عمر حذف دارو و dose interval دارو مرتبط است. از تغییر فرمول غلظت ماکسیمم می‌خواهیم متوجه شویم که ماکسیمم غلظت اولیه‌ی تزریق n م چند برابر ماکسیمم غلظت اولیه‌ی تزریق اول است و این عبارت برابر فاکتور تجمع یا Accumulation factor است.

$$C_{pmax} = C_{p1}^0 \times \frac{1}{1 - R}$$

در نتیجه:

$$\frac{C_{pmax}}{C_{p1}^0} = \frac{1}{1 - R} = \text{accumulation factor}$$

این رابطه را می‌توان از تقسیم مینیمم غلظت دارو در تزریق n م بر غلظت مینیمم در اولین دوز هم به دست آورد.

$$\frac{C_{pmin}}{C_{p1}^\tau} = \frac{1}{1 - R} = \text{accumulation factor}$$

* از این فاکتور در جهت محاسبه‌ی دوز مناسب دارو که بیش از حد مورد نظر در بدن تجمع نکند، استفاده می‌کنیم.

دقیقاً مشابه انفوزیون این جا هم یک loading dose داریم تا سریع‌تر به حداکثر غلظت پلاسمایی برسیم.

$$\text{Loading dose} = V_d \times C_{pmax}$$

$$\text{Maintenance dose} = C_{pmax} \times V_d \times (1 - R)$$

$$= \text{loading dose} \times (1 - R)$$

* برای تمرین بیشتر به فایل اینتراکتیو اکسل مراجعه کنید.

مسئله: دارویی داریم با حجم توزیع ۱۰ لیتر و نیمه عمر ۴ ساعت که می‌خواهیم هر ۶ ساعت ۱۰۰ میلی گرم از آن را به صورت وریدی تزریق کنیم. R ، C_{pmin} ، C_{pmax} و فاکتور تجمع را محاسبه کنید.

$$C_{p1}^0 = \text{Dose} / V_d = 100 / 10 = 10 \text{ mg/l}$$

$$K_{el} = 0.693 / 4 = 0.173 \text{ } 1/h$$

$$R = e^{-kel \times \tau} = e^{-0.173 \times 6} = 0.354$$

$$C_{pmax} = \frac{C_{p1}^0}{(1 - R)} = \frac{10}{1 - 0.354} = 15.5 \text{ mg/l}$$

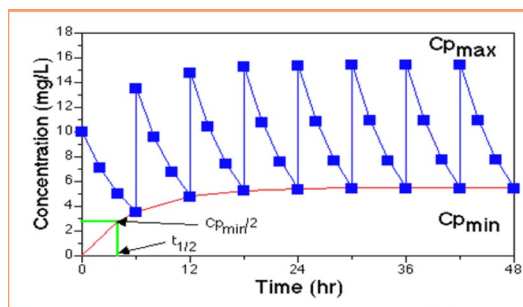
$$C_{pmin} = \frac{C_{p1}^0 \times R}{1 - R} = C_{pmax} \times R = 15.5 \times 0.354 = 5.48 \text{ mg/l}$$

$$\text{accumulation factor} = \frac{1}{1 - R} = \frac{1}{1 - 0.354} = 1.55 = \frac{15.5}{10} = \frac{C_{pmax}}{C_{p1}^0}$$

9

$$\text{accumulation factor} = \frac{C_{pmax}}{C_{p1}^0} = \frac{15.5}{10} = 1.55$$

در منحنی زیر (مرتبط با مسئله فوق) مشاهده می کنیم که بعد از ۴ دوز غلظت های max با هم و min با هم برابر هستند.



تکلیف: دارویی داریم با حجم توزیع ۲۵ لیتر و ثابت سرعت حذف ۰.۱۵ یک بر ساعت و می خواهیم رژیم multiple dose IV برای آن طراحی کنیم که $MTC=35\text{mg/l}$ و $MEC=10\text{mg/l}$ باشد.

(رژیم دارویی به گونه ای طراحی شود که برای بیمار راحت باشد یعنی فواصل تجویز مناسب باشد و از طرفی دوز ها طوری محاسبه گردد که به راحتی قابل اندازه گیری و تجویز باشد یعنی اعداد رندی باشند).

راهنمایی: مواردی که باید محاسبه کنید ، maintenance dose ، loading dose و dosing interval

پس از محاسبه این ها، باید اعداد را نرمال و رند کرده و مجددا محاسبات را انجام دهید.