

$$C = A / Vd \quad (1)$$

أهم قوانين علم الحرائك الدوائية السريري

$$\text{Loading Dose} = C \times Vd \quad (2)$$

$$\text{Rate of Elimination} = Cl \times C \quad (3)$$

$$\text{Rate of Administration} = \text{Rate of Elimination} = Cl \times C^{ss} \quad (4)$$

$$\text{Rate of Elimination} = Ke \times A \quad (5)$$

$$Cl = Ke \times Vd \quad (6)$$

$$t_{1/2} = 0.693/Ke \quad (7)$$

$$C = C^{ss} [1 - e^{-Ke \cdot t}] \quad (8)$$

$$F = D_{i.v} \times AUC_{P.O} / D_{P.O} \times AUC_{i.v} \quad (9)$$

$$\text{Loading Dose} = \text{desired change in } C \times Vd / S \times F \quad (10)$$

$$\text{Rate in} = S \times F \times \text{Dose} / T = Cl \times \text{average } C^{ss} \quad \text{فموي}$$

$$\text{Maintenance Dose} = Cl \times \text{average } C^{ss}$$

تسريب وريدي

(11)

$$C_{Av}^{ss} = \frac{F.D}{ke.Vd.T} \quad (12)$$

$$KF = \frac{GFR_{fail}}{GFR_{norm}} \quad (13)$$

$$KF = \frac{cl_{cr\ fail}}{cl_{cr\ normal}} \quad (14)$$

$$D_{fail} = D_{norm} . (f_{ur} . (KF - 1) + 1) \quad (15)$$

$$T_{fail} = \frac{T_{norm}}{f_{ur} . (KF - 1) + 1} \quad (16)$$

$$\text{Creatinine Clearance} = \frac{F \times [(140 - \text{age}_{(years)}) \times \text{Weight}_{(kg)}]}{\text{Serum creatinin}_{(\mu\text{mol/L})}} \quad (17)$$

F = 1.04 females

F = 1.23 males

# الحرائك الدوائية السريرية Clinical Pharmacokinetics

## 1. مقدمة Introduction

يمكن الاستفادة من الحرائك الدوائية Pharmacokinetics في العديد من الحالات السريرية clinical situations.

يمكن تعريف الحرائك الدوائية pharmacokinetics بأنه العلم الذي يدرس تغيرات تركيز الدواء في الجسم بدلالة الزمن.

أو بصورة أدق هو العلم الذي يدرس امتصاص وتوزيع وإطراح المادة الدوائية من الجسم بدلالة الزمن بشكل كمي وكيفي، أي (يدرس تأثير الجسم على الأدوية) و يتم ذلك من خلال تعيين أهم معاملات الحرائك الدوائية pharmacokinetics parameters التي تصف العمليات الأربع (ADME) التي يمر بها الدواء من لحظة دخوله إلى الجسم وحتى خروجه منه كماً وكيفاً.

A: Absorption, D: Distribution, M: Metabolism, E: Excretion

من الناحية العملية: يمكن لعلم الحرائك الدوائية أن يسمح بالتنبؤ بما قد يحدث للدواء بعد أن يتم تقديمه للمريض. ويمكن الاستفادة من كما ذكر من هذا العلم في العديد من الحالات السريرية ويُسمى لذلك علم الحرائك الدوائية السريري.

## في هذه المحاضرة سنقوم بـ:

- 1- مراجعة أهم المفاهيم والمصطلحات في هذا المجال
- 2- دراسة مدى إمكانية تطبيق هذا العلم الهام في المعالجة الدوائية وكيفية هذا التطبيق
- 3- دراسة بعض هذه التطبيقات العملية

## 2. التطبيقات العامة لعلم الحرائك الدوائية السريرية

### General Applications of Clinical Pharmacokinetics

يمكن استخدام علم الحرائك الدوائية في الممارسات اليومية لحل العديد من المشاكل التي تصادفنا عند استخدام الدواء وتحقيق هدف الصيدلة السريرية في الحصول على الفعالية المثلى للدواء والتقليل ما أمكن من التأثيرات الجانبية أو السامة للأدوية وذلك من خلال :

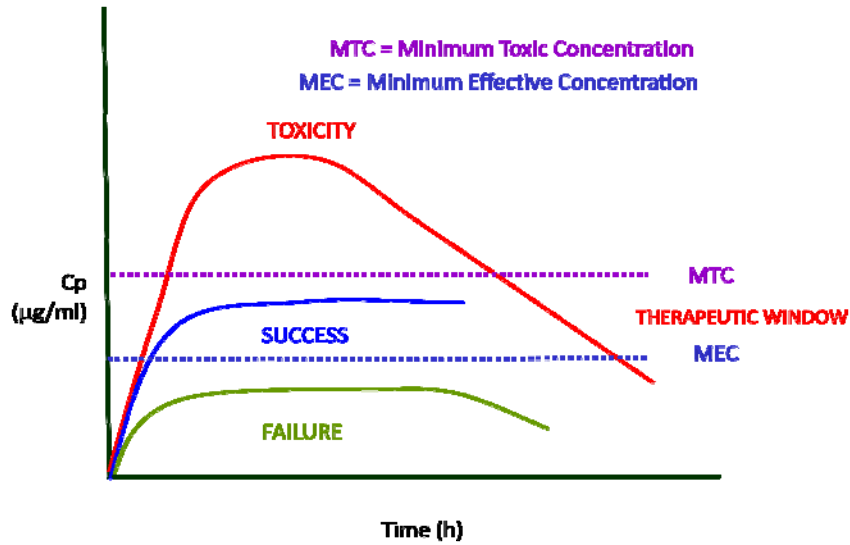
1- تصميم نظام علاجي (جرعة + فواصل بين الجرعات) خاص بكل مريض حسب حالته الصحية وظروفه وعمره وذلك باستخدام المعاملات والمعادلات المناسبة الخاصة بالحرانك الدوائية بحيث تضمن الوصول إلى التركيز المطلوب ضمن النافذة العلاجية ونحافظ عليه طوال فترة المعالجة وبما يتناسب مع حياة المريض

2- تحديد مدى الحاجة لإجراء أي تعديل في النظام العلاجي لدواء ما و ذلك حسب حاجة المريض (قصور كلوي، قصور كبدي، تداخل دوائي)

3- تحديد نوع المستحضر الصيدلاني المناسب للمريض (التوافر الحيوي، حالة المريض....)

4- الرصد العلاجي للأدوية (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) وخاصةً تلك ذات النافذة العلاجية الضيقة.

أثبتت الدراسات أن المرضى الذين تُطبق عليهم (TDM) من خلال ضبط الجرعات والفواصل الزمنية بينها للحصول على أفضل النتائج، قد انخفضت لديهم نسبة ظهور الأعراض الجانبية كثيراً وتم ضبط المرض لديهم بشكل أفضل كما انخفضت مدة إقامتهم في المشفى.



الشكل 1: منحنى التراكيز البلازمية بدلالة الزمن لدواء بعد إعطاء جرعة فموية وحيدة

## تذكرة بأهم معاملات الحرانك الدوائية الأساسية:

AUC: Area Under the Concentration-Time Curve

$Cl_T$ : Total Body Clearance

Vd: Volume of Distribution

$t_{1/2}$  : Half-life

F: Bioavailability

$K_e$ : Elimination rate constant

LD: Loading Dose

MD: Maintenance Dose

SS: Steady State

### القرينة العلاجية (Therapeutic Index)

$$\text{Therapeutic Index} = \text{MTC}/\text{MEC}$$

تعبر القرينة العلاجية عن أمان استخدام الدواء، وإذا كانت قيمتها كبيرة فهذا يعني أن الدواء له هامش أمان كبير، أما إذا كانت صغيرة فهذا يعني أن الدواء له هامش أمان صغير.

### 3. مبادئ أساسية Basic Concepts

#### 1.3. حجم التوزع Volume of Distribution

□ حجم التوزع هو معامل حركي ليس له أي مدلول فيزيولوجي

□ يمكن تعريف حجم التوزع الظاهري **apparent volume of distribution** بأنه حجم الحجرة

المفترض توفرها للدواء في الجسم ليتوزع فيها بحيث يكون تركيز الدواء في أي مكان في الجسم مساويا

لتركيزه في البلازما واحدته (L, L/kg)

□ يستفاد منه في:

1- معرفة كيفية توزع الدواء في الجسم وألفته لبروتينات الدم والنسج

2- حساب الجرعة البدئية أو الهجومية (Loading Dose, LD) الواجب إعطاؤها من الدواء للحصول على التركيز الفعال المطلوب

$$C = A / Vd$$

المعادلة (1)

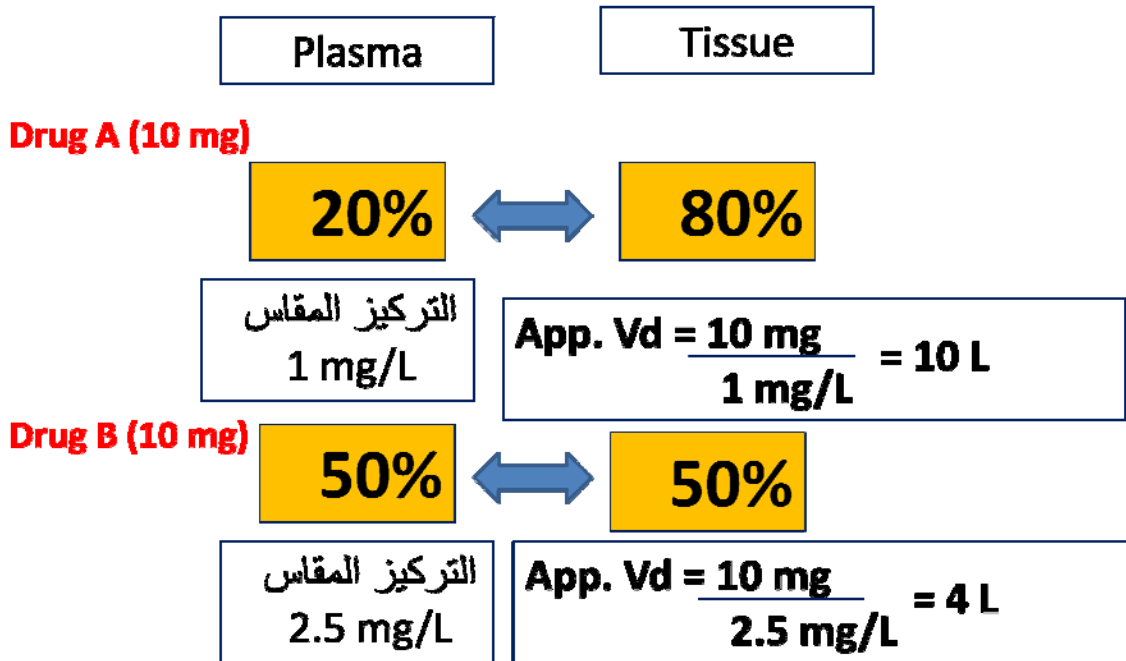
C: تركيز الدواء في البلازما

A: كمية الدواء في الجسم

Vd: حجم التوزع

لا تتوزع الأدوية بشكل متساوٍ في كل حجرات الجسم فالأدوية التي تمتلك ألفة عالية لأحد أنواع نسج الجسم ستمتلك حجم توزع عالٍ؛ مثل الديجوكسين الذي يتركز في النسيج العضلي سيمتلك حجم توزع ظاهري عالٍ جداً.

مثال:

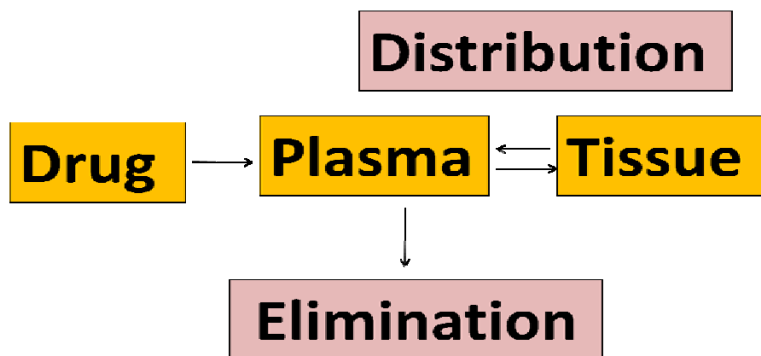
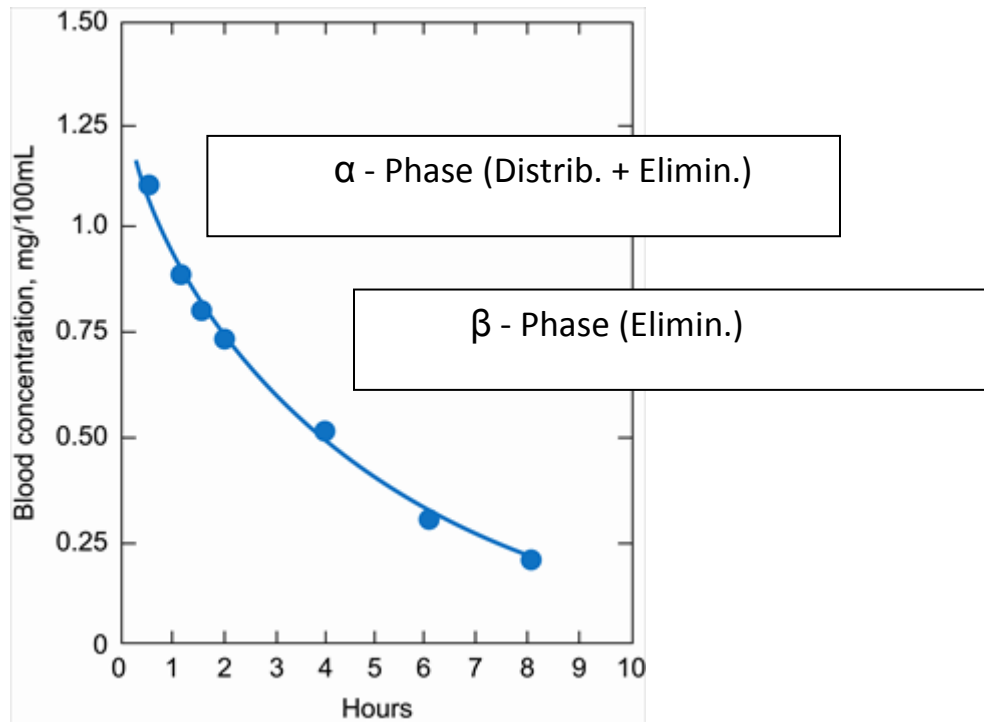


يمكن استعمال حجم التوزع الظاهري لتحديد التركيز البلازمي بعد إعطاء جرعة وريدية هجومية:

$$C = \frac{\text{Loading Dose}}{Vd}$$

$$\text{Loading Dose} = C \times Vd$$

المعادلة (2)



- ❑ يجب عدم إجراء سحب العينات قبل انتهاء التوزيع
- ❑ كما يجب إعطاء الحقن الوريدية ببطء لتفادي الوصول إلى تركيز قمي عالٍ

### 2.3. التخلص الجسم من الدواء Elimination

يقوم الجسم بالتخلص من الدواء بعدة طرق:

- الإفراغ Excretion: إفراغ الدواء غير المتغير عبر الكلية أو الكبد

- **الاستقلاب Metabolism:** (عادةً في الكبد) تحويل الدواء إلى مركب أكثر انحلالاً في الماء سيتم إفراغه كخطوة تالية عبر الكلية
- كلا الطريقتين الإفراغ والاستقلاب

- تُعتبر **التصفية Clearance** من أهم المعاملات التي تشرح تخلص الجسم من الدواء Elimination، واحدته (L/hr, L/hr/kg)، وهو مقدار ثابت بالنسبة للفرد والدواء
- تعرف **التصفية** بأنها حجم البلازما الذي يتم تفريغه من الدواء بشكل كامل في واحدة الزمن؛ فمثلاً إذا كان تركيز الدواء 1g/L والتصفية 1 L/h فهذا يعني أن سرعة الإطراح 1 g/h

$$\text{Rate of Elimination} = Cl \times C \quad \text{المعادلة (3)}$$

- **التصفية الكلية Total Body Clearance (Cl<sub>T</sub>):** هي مجموع تصفية الدواء بشكله الثابت Cl<sub>metab</sub> وتصفية الدواء بطريق الاستقلاب Cl<sub>renal</sub>

$$\text{Total Body Clearance (Cl}_T\text{)} = Cl_{\text{metab}} + Cl_{\text{renal}}$$

- **fe:** معامل يعبر عن جزء كمية المادة المطروحة كما هي بالمقارنة مع الكمية المطروحة كلياً وتتراوح قيمته بين 0 – 1. وهكذا في حال عرفنا الجزء المطروح عبر الكلية (fe) حينها يمكن معرفة تأثير الخلل الكلوي renal impairment على تصفية الدواء الكلية من الجسم.

$$F_e = \frac{\text{كامل الكمية المطروحة دون تبدل في البول}}{\text{كامل الكمية المطروحة (المعطاة)}} = \frac{A_e}{Dose}$$

$$F_e = \frac{\text{Rate of Excretion}}{\text{Rate of Elimination}} = \frac{Cl_R C_p}{Cl_T C_p} = \frac{Cl_R}{Cl_T} = \frac{k_e}{k}$$



ملاحظة: تبقى تصفية معظم الأدوية ثابتة بالنسبة إلى الأشخاص، لكنها قد تتغير في حال:

☒ التداخلات الدوائية Drug Interactions

☒ خلل أحد أعضاء الإطراح (مثل الخلل الكلوي)

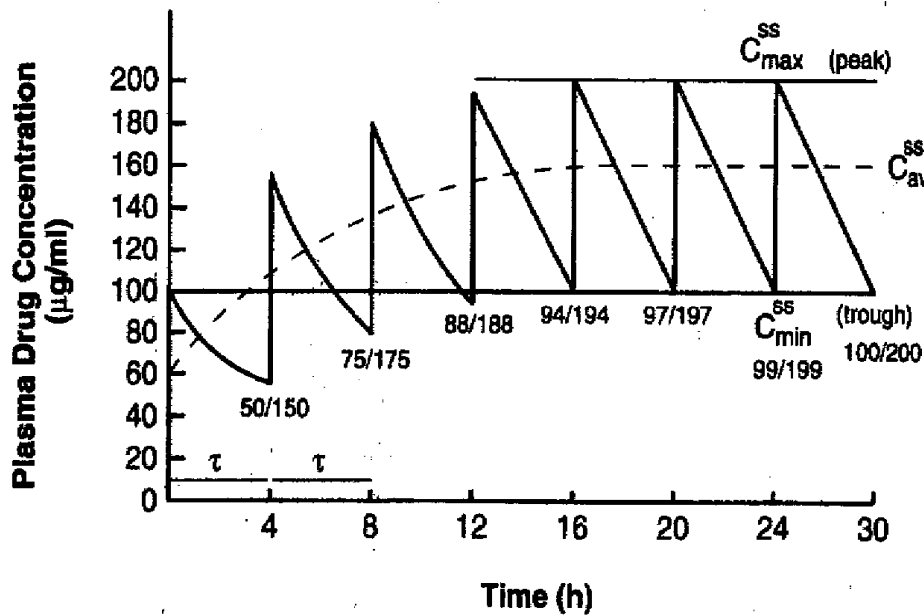
☒ التحريض الذاتي Auto-induction

□ واضح من المعادلة 3 أنه عندما يتغير التركيز البلازمي ستتغير سرعة الإطراح وعندما ينخفض التركيز البلازمي (بسبب إيقاف العلاج أو بعد جرعة وحيدة) ستنخفض سرعة الإطراح أيضاً.

عندما تصبح سرعة الإطراح مساوية لسرعة الامتصاص ← وصلنا إلى حالة **الثبات Steady State**

Rate in = Rate out ↔ Steady State

□ في بداية النظام العلاجي يكون التركيز البلازمي منخفض، لذلك وحسب المعادلة 3 فإن سرعة الإطراح elimination rate ستكون أقل من سرعة التطبيق administration rate وسيحدث تراكم accumulation للدواء في الجسم حتى الوصول إلى حالة الثبات Steady State



الشكل 2: منحنى التراكيز البلازمية بدلالة الزمن لدواء بعد إعطائه بالتسريب الوريدي

$$\text{Rate of Administration} = \text{Rate of Elimination} = \text{Cl} \times C^{\text{ss}}$$

(4) المعادلة

### 3.3. ثابتة سرعة الإطراح $K_e$ Elimination Rate Constant

◀ هي جزء fraction كمية الدواء (الموجودة في الجسم A) المطروحة في واحدة الزمن  
 ◀ فمثلاً في حال كانت كمية الدواء في الجسم 100 ملغ ويتم إطراح 10% منه في واحدة الزمن فهذا يعني أن:  $K_e = 0.1$ ؛

• في واحدة الزمن الأولى سيتم إفراغ: (  $0.1 \times 100 = 10 \text{ mg}$  )

ويبقى في الجسم 90 ملغ

• في واحدة الزمن الثانية سيتم إفراغ: (  $0.1 \times 90 = 9 \text{ mg}$  )

ويبقى في الجسم : (  $90 - 9 = 81 \text{ mg}$  )

$$\text{Rate of Elimination} = K_e \times A$$

(5) المعادلة

$$\text{Rate of Elimination} = \text{Cl} \times C$$

$$K_e \times A = \text{Cl} \times C$$

$$C = A / V_d$$

وبما أن:

$$\text{Cl} = K_e \times V_d$$

(6) المعادلة

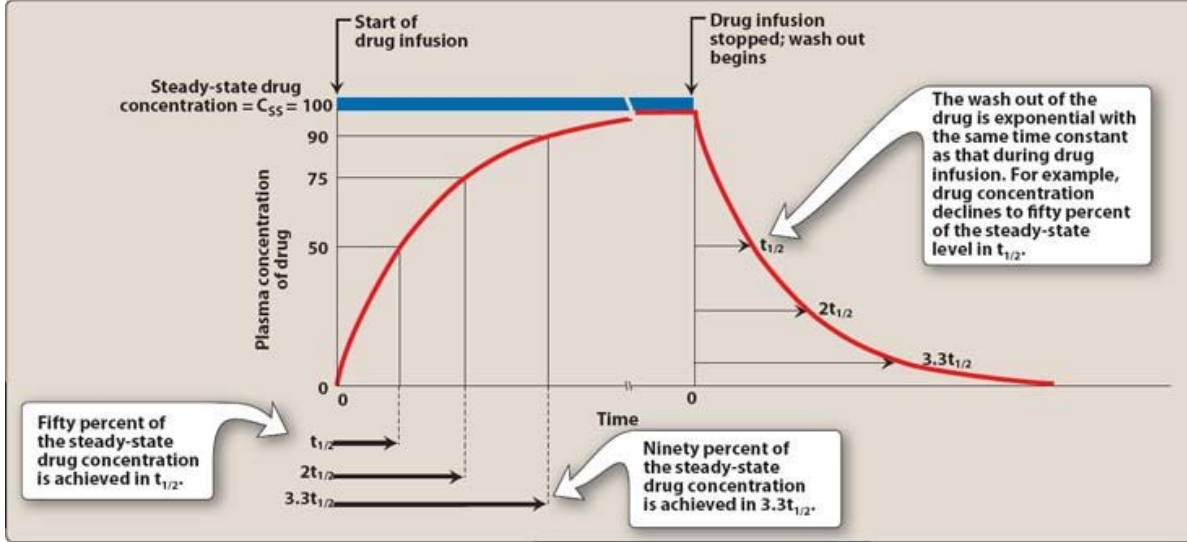
### 3.3. نصف عمر الإطراح ( $t_{1/2}$ ) Elimination Half- Life

هو الزمن اللازم لخفض التركيز البلازمي للنصف 🇸🇦

$$t_{1/2} = 0.693 / K_e$$

(7) المعادلة

✚ يحتاج الدواء إلى حوالي 5 أعمار نصفية للوصول إلى حالة الثبات (في حالة الجرعات الفموية المتعددة أو التسريب الوريدي) كما سيحتاج إلى حوالي 5 أعمار نصفية للوصول إلى الرقم zero في الجسم (بعد إيقاف الجرعات الفموية أو إيقاف التسريب الوريدي)



الشكل 3: منحنى التراكيز البلازمية بدلالة الزمن لدواء تم إعطاؤه بالتسريب الوريدي وبعد إيقاف التسريب

$$C = C^{ss} [1 - e^{-K_e \cdot t}]$$

المعادلة (8)

حيث:

C: التركيز البلازمي في اللحظة t بعد بدء التسريب الوريدي

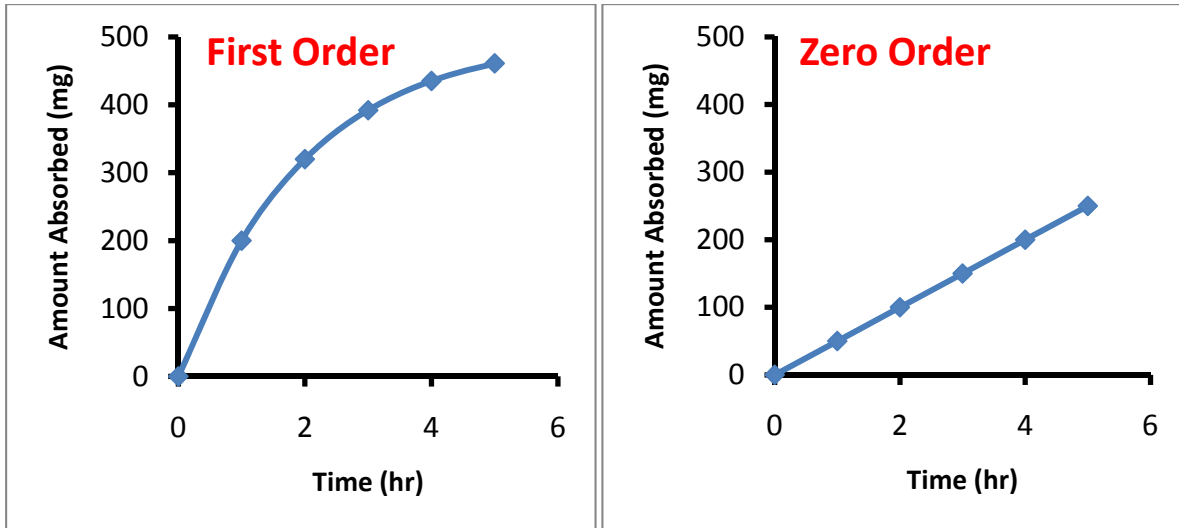
$C^{ss}$ : تركيز الحالة الثابتة

وبذلك يمكن تحديد تركيز الدواء في البلازما في أية لحظة بعد إعطاء جرعة وحيدة أو البدء بالنظام العلاجي.

#### 4. الامتصاص Absorption

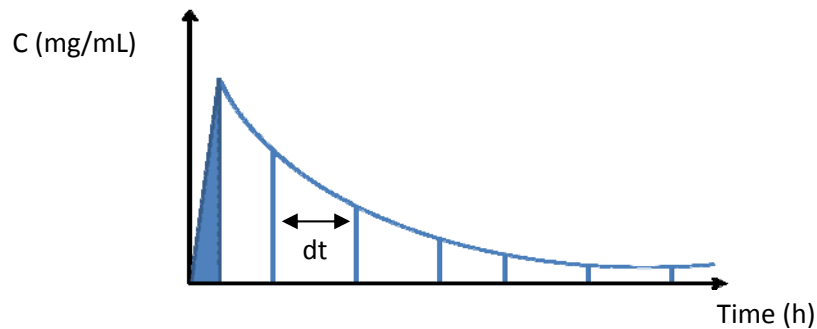
□ انتقال المادة الدوائية من منطقة الامتصاص إلى مكان التأثير

□ التوافر الحيوي Bioavailability: الجزء الممتص من الجرعة المقدمة إلى داخل الدورة الدموية من غير تغيير (F)



الشكل 4: الامتصاص من المرتبة صفر (يمين) ومن المرتبة الأولى (يسار)

□ يتم حساب التوافر الحيوي F من خلال المساحة تحت سطح المنحني AUC (Area Under the Curve)



The amount eliminated in any unit time  $dt = Cl \times C \times dt$

The total amount of drug eliminated  $= \Sigma Cl \times C \times dt$

$$\Sigma C \times dt = AUC$$

بالنسبة إلى جرعة وريدية وحيدة، فإن كمية الدواء المطروحة = كمية الدواء المقدمة، وبالتالي:

$$D_{i.v} = Cl \times AUC_{i.v}$$

$$Cl = D_{i.v} / AUC_{i.v}$$

بالنسبة إلى جرعة فموية، فإن كمية الدواء الداخلة إلى الجسم هي  $F \times D_{p.o}$

$$Cl = D_{i.v} / AUC_{i.v} = F \times D_{p.o} / AUC_{p.o}$$

$$F = D_{i.v} \times AUC_{p.o} / D_{p.o} \times AUC_{i.v}$$

ومنه: **المعادلة (9)**

## 5. التطبيقات السريرية للحرائك الدوائية

### Clinical Applications of Pharmacokinetics

#### 1.5. الأنظمة العلاجية Dosage Regimens

يمكن الاستفادة من العلاقات السابقة لإجراء معادلات يمكن الاستفادة منها من أجل الحالات السريرية

##### 1.1.5. تحديد التغير الحاصل في التركيز البلازمي مباشرةً بعد جرعة وحيدة:

$$\Delta C = S \times F \times \text{Dose} / V_d$$

حيث:

**F:** التوافر الحيوي

**S:** المعامل الملحي وهو جزء الدواء الفعال عندما يعطى بشكل ملح (مثلاً الأمينوفيللين هو 80% ثيوفيللين ومنه  $S = 0.8$ )

##### 2.1.5. تحديد الجرعة الهجومية

$$\text{Loading Dose} = \text{desired change in } C \times V_d / S \times F$$

**المعادلة (10)**

## 3.1.5. تحديد جرعة الصيانة: بالاعتماد على المعادلة 4

$$\text{Rate in} = S \times F \times \text{Dose} / T = Cl \times \text{average } C^{ss}$$

فموي

(11) المعادلات

$$\text{Maintenance Dose} = Cl \times \text{average } C^{ss}$$

تسريب وريدي

حيث T هو الزمن الفاصل بين الجرعات

$$C_{\min}^{ss} = C_{\max}^{ss} \cdot e^{-ke.T}$$

$$C_{Av}^{ss} = \frac{F.D}{ke.Vd.T}$$

المعادلة (12)

$$C_{\min}^{ss} = \frac{F.D}{Vd} \left( \frac{1}{1 - e^{-ke.T}} \right) \cdot e^{-ke.T}$$

$$C_{\max}^{ss} = \frac{F.D}{Vd} \left( \frac{1}{1 - e^{-ke.T}} \right)$$

مسألة (1): ما هي الجرعة المطلوبة من دواء A إذا علمت أن التركيز المطلوب من هذا الدواء 10 ملغ/ل وأن حجم التوزع الظاهري (Vd) هو 0.75 L/Kg وأن وزن المريض هو 75 kg؟

**مسألة (2):** ماهو مقدار الجرعة الداعمة المطلوبة من الدواء A إذا علمت أن متوسط التركيز في الحالة الثابتة هو 10 ملغ/ل وأن التصفية الكلية للجسم من الدواء هي 0.015 L/Kg/h وأن وزن المريض هو 75 كغ؟

## 2.5. تعديل الجرعة الدوائية في حال القصور الكلوي

- من الضروري في حالات القصور الكلوي **خفض الجرعة** الدوائية وخاصة عند المرضى الذين يعالجون بأدوية يطرح الجزء الأكبر منها عن طريق الكليتين
- وخفض الجرعة أمر في غاية الأهمية بسبب انخفاض سرعة إخراج هذه الأدوية وزيادة تراكمها في الدم بسبب العجز الوظيفي للكليتين
- من المقاييس المستعملة للدلالة على مدى القصور الكلوي معامل يدعى (بالوظيفة الكلوية) **KF (kidneys function)** ويرمز بـ **KF**

$$KF = \frac{GFR_{fail}}{GFR_{norm}} \quad \text{المعادلة (13)}$$

- يتم تعيين GFR من قياس تصفية الكرياتينين التي تقاس مخبرياً ( $Cl_{cr}$ ):

$$GFR = Cl_{Cr}$$

$$KF = \frac{cl_{cr\ fail}}{cl_{cr\ normal}} \quad \text{المعادلة (14)}$$

**تركيز الكرياتينين في المصل في الحالة الطبيعية يتراوح (عند النساء 60-90 ميكرومول/لتر أما عند الرجال 80-140 ميكرومول/لتر) ويزداد في حالة القصور الكلوي حيث ينخفض معدل الترشيح الكبيبي الطبيعي (80-145 مل/دقيقة) إلى ما دون ذلك.**

### 1.4.5. حساب الجرعة الدوائية في حالة القصور الكلوي

$$D_{fail} = D_{norm} \cdot (f_{ur} \cdot (KF - 1) + 1) \quad (15) \text{ المعادلة}$$

حيث :

KF: الوظيفة الكلوية

D<sub>norm</sub>: الجرعة في الحالة الطبيعية

D<sub>fail</sub>: الجرعة في الحالة حالة القصور الكلوي

f<sub>ur</sub>: نسبة الدواء التي تطرح عن طريق البول بشكل غير مستقلب

### 2.5. حساب الفترة الفاصلة بين جرعتين متتاليتين في حالة القصور الكلوي

في حال القصور الكلوي، يمكننا عوضاً عن تعديل الجرعة الدوائية زيادة الفترة الفاصلة بين جرعتين متتاليتين وإبقاء الجرعة على حالها:

$$T_{fail} = \frac{T_{norm}}{f_{ur} \cdot (KF - 1) + 1} \quad (16) \text{ المعادلة}$$

### 3.5. حساب نصف العمر الحيوي للدواء في حال القصور الكلوي

$$t_{1/2 fail} = \frac{t_{1/2 norm}}{[f_{ur} \cdot (KF - 1) + 1]} \quad (17) \text{ المعادلة}$$

### 4.5. تقييم تصفية الكرياتينين Estimation of Creatinin Clearance

☒ تُعتبر تصفية الكرياتينين المعيار الأساسي للوظيفة الكلوية renal function

☒ من الضروري تقييمه من أجل ضبط الجرعة dose adjustment في حالة الخلل الكلوي

renal impairment

☒ الطريقة المعتادة هي جمع البول خلال 24 ساعة وإرفاق ذلك مع قياس كرياتينين السيروم

☒ يتم حساب سرعة الإطراح من قياس كمية الكرياتينين الكلية في البول المجموع لمدة 24

ساعة مقسوماً على 24



$$\frac{\text{Amount of creatinine}}{24} = \text{rate of excretion (mg/h)}$$

من خلال حساب سرعة الإطراح واستبدال  $C^{ss}$  في المعادلة 4 بتركيز كرياتينين السيروم يمكن حساب تصفية الكرياتينين (هذه الطريقة صعبة)

✗ طريقة بديلة: يمكن قياس سرعة إنتاج الكرياتينين بدلاً من سرعة إطراحه بالاعتماد على معادلة **Cackroft and Gault**:

$$\text{Creatinine Clearance (mL/min)} = \frac{F \times [(140 - \text{age (years)}) \times \text{Weight (kg)}]}{\text{Serum creatinin } (\mu\text{mol/L})} \quad \text{المعادلة (18)}$$

**F = 1.04 females**

**F = 1.23 males**

**مسألة 3:** وضع مريض مصاب بإنتان بولي على برنامج علاجي استخدم فيه الجنتاميسين. فإذا علمت أن هذا الدواء كان يعطى للمريض بجرعة (100 ملغ) كل 4 ساعات

أصيب هذا المريض بقصور كلوي حاد حيث بلغت تصفية الكرياتينين (20 مل/دقيقة)، وقد كانت تصفية الكرياتينين قبل القصور الكلوي هي (100 مل/دقيقة)

احسب الجرعة التي يجب إعطاؤها لهذا المريض كل 8 ساعات إذا علمت أن ( $V_d = 18 \text{ L}$ ) وأن الدواء يطرح بشكل كامل عن طريق الكليتين

### 3.5. مراقبة التأثيرات العلاجية للأدوية (TDM)

#### 1.3.5. الأدوية المرشحة لمراقبة تأثيراتها العلاجية:

1- الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة ( Digoxin, Theophylline, Gentamycine, Lithium, Phenytoin, Carbamazepine, phenobarbital, primidone, valproate, ciclosporin)

- 2- الأدوية التي لا توجد لها حدود علاجية أوفيزيولوجية واضحة يمكن استخدامها من أجل تحديد الجرعة.
- 3- الأدوية التي تختلف حرائكها الدوائية بشكل كبير باختلاف الأشخاص (مثال السيكلوسبورين، كلوربرومازين....)
- 4- يمكن استخدامها لمعرفة مدى إلتزام المريض بالنظام العلاجي

## HIGH-RISK DRUGS

### THERAPEUTIC RANGE

<b>DIGOXIN</b>	<b>0.8 – 2.0 µg/L</b>
<b>THEOPHYLLINE</b>	<b>10 – 20 mg/L</b>
<b>GENTAMICIN</b>	<b>5 –12 mg/L (Peak)</b>
<b>LITHIUM</b>	<b>0.4 – 0.8 mmol/L</b>

### 2.3.5. طريقة تحديد جرعات الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة

- 1- يتم أولاً تقدير الجرعة البدئية من الدواء من خلال معرفة التركيز المطلوب وحساب الجرعة من خلال المعادلات المناسبة
- 2- بدء العلاج
- 3- تقييم نتائج المعالجة (تقييم استجابة المريض أو معايرة تركيز الدواء في البلازما)
- 4- تعديل الجرعة حسب المعطيات الجديدة
- 5- بدء المعالجة بالجرعة الجديدة

### 3.3.5. الأخطاء التي يمكن الوقوع بها عند إجراء TDM

- 1- الافتراض أن المريض بحالة ثابتة

- 2- الافتراض أن المريض يتناول الدواء حسب الوصفة
- 3- الافتراض أن المريض قد صُرف له الدواء الموصوف
- 4- عدم معرفة وقت أخذ عينة الدم لمعايرة الدواء فيها بالنسبة لوقت أخذ الجرعة
- 5- الافتراض أن أجهزة الأطراح تقوم بوظيفتها
- 6- عدم الأخذ بعين الاعتبار وجود تداخلات دوائية

## مثال الثيوفيللين Theophylline

Theophylline is an alkaloid related to caffeine. It has a variety of clinical effects including mild diuresis, central nervous system stimulation, cerebrovascular vasodilation, increased cardiac output and bronchodilation. It is the latter which is the major therapeutic effect of theophylline. Theophylline does have some serious toxic effects but there is a good serum concentration-relationship.

### Serum Concentration-Relationship

#### BA: 95%

- < 5 mg/ L: no bronchodilation
- 5 – 10 mg/L: some bronchodilation and possible anti-inflammatory action
- 10-20 mg/L: optimum bronchodilation minimum side effects
- 20-30 mg/L: increased incidence of nausea, vomiting and cardiac arrhythmias
- >30 mg/L: cardiac arrhythmias, seizures

### Distribution

Theophylline is extensively distributed throughout the body, with an average volume of distribution based on population data of 0.48 L/kg

### Elimination

Elimination is a First-Order process primarily by hepatic metabolism to relatively inactive metabolites.

The population average for theophylline clearance is 0.04 L/h/Kg, but this is affected by a number of diseases/drugs/pollutants, therefore this value should be **multiplied by**:

- 0.5 where there is cirrhosis, or when cimetidine, erythromycin or ciprofloxacin is being taken concurrently
- 1.1 with phenobarbital
- 0.4 where there is congestive heart failure with hepatomegaly
- 0.8 where there is severe respiratory obstruction
- 1.6 in patients who smoke (defined as more than 10 cigarettes per day), since they metabolize theophylline more quickly

Neonates metabolize theophylline differently, with 50% being converted to caffeine. Therefore when it is used to treat neonatal apnea lower therapeutic range is used (usually 5-10 mg/L)

### Product Formulation

Aminophylline (the ethylenediamine salt of theophylline) has only 80% theophylline. Therefore, the salt factor (S) is 0.8.

### Practical Implications

Intravenous bolus doses of aminophylline need to be given slowly (preferably by short infusion) to avoid side effects due to high blood levels during the distribution phase.

Oral doses with slow-release preparations are designed to provide 12 hours cover. In some cases there is a need to increase the dose or frequency of administration (smokers)

### مسألة (4):

A 57-kg male asthmatic smoker was presented at the emergency room with evidence of severe pulmonary obstruction. He has been taking 250 mg of theophylline as Theo-Dur (sustained-release) tablets twice a day, the last dosage of which was taken about 8 hours prior to admission. The patient has been taking erythromycin for 3 days and also takes phenobarbital for seizures.

Depending on the previous information answer the following questions?

**Questions:**

1. What is the “**admission**” theophylline level if 100% compliance is assumed?
2. What is the proper **dosage regimen** for this patient?