**النظام متعدد الاعطاء**

**Multiple-dosage regimen**

بعد اعطاء جرعة وحيدة فإن مستويات البلاسما سوف ترتفع الجرعة ثم تنخفض إلى الجرعة الدنيا الفعالة، وتؤدي إلى نقصان الفعالية العلاجية. كي يتم الحفاظ على فعالية علاجية يتم اعطاء الدواء عبر نظام علاجي محدد. يجب حفظ مستويات الدواء في البلاسما في نظام علاجي محدد ضمن المجال العلاجي حتى نحصل على الفعالية العلاجية المثالية. يتم اختيار النظام العلاجي حسب المادة الدوائية وبشكل ملائم بدون حصول تنوعات كبيرة في تراكم الدواء أو الخروج عن الهامش العلاجي.

بالنسبة لبعض الأدوية مثل الصادات الحيوية، يمكن تحديد MEC المرغوبة. بعض الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق مثل الديجوكسين والفينتوئين تتطلب تحديد لـ MET و MEC

المعياران الواجب ضبطهما لتحقيق نظام متعدد الاعطاء هما

* الجرعة الدوائية
* تكرار اعطاء الجرعة والفاصل بين الجرعات

قبل البدء لابد من تعريف المصطلحات التالية:

* نظام الجرعات أو الاعطاء هو تنظيم اعطاء الجرعات للدواء المستخدم في المعالجة او هو الجرعة المثلى D0 والفاصل الزمني  لدواء معين.
* تراكم الدواء R وصول الدواء للجسم عبر اعطاء متكرر
* الحالة الثابتة أو حالة التوازن: يتم الوصول إليها في زمن عندما –وتحت نظام جرعات محدد- كمية الدواء المعطاة (الاعطاء الوريدي) أو الممتصة (بالاعطاء خارج الوريدي)، يساوي كمية الدواء المطروحة عبر زمن محدد.
* جرعة التحميل (DL) هي جرعة وحيدة من بلعة وريدية تعطى كي يتم الوصول إلى الحالة الثابتة بشكل سريع
* جرعة الصيانة (Dm) هي الجرعة التي يتم اعطاؤها في كل فاصل زمني للحفاظ على الحالة الثابتة
1. **تراكم الدواء:**

غالباً يتم الحصول على معايير الحركية الدوائية من منحنى التراكيز-الزمن الذي يتم استنتاجه بعد جرعة وحيدة وذلك من أجل التنبؤ بالمستويات البلاسمية خلال نظام متعدد الجرعات

عبر معرفة معايير الحركية الدوائية ومعرفة حجم الجرعة والفواصل بين الجرعات يمكن أن نعرف التركيز البلاسمي في أي وقت بعد البدء بتطبيق الاعطاء. لحساب النظام متعدد الجرعات من الضروري تحديد إذا كان الاعطاء المتكرر للدواء سوف يؤثر على الجرعة السابقة، حسب مبدأ التراكب فإن الجرعة الأول لا تؤثر على الحركية الدوائية للجرعة اللاحقة. بالتالي، المستويات البلاسمية بعد الجرعة الثانية، الثالثة، ..... أو الجرعة n سوف تتراكب أو تنطبق على المستويات البلاسمية المقاسة بعد الجرعة (n-1). بالإضافة لذلك فإن AUC بعد اعطاء جرعة وحيدة يساوي AUC خلال فاصل بين الجرعات في المرحلة الثابتة (steady state).

مبدأ التراكب (superposition) يسمح لنا بعرض منحنى تركيز لدواء بعدة جرعات اعتماداً او استناداً إلى المنحنى الذي تم الحصول عليه بجرعة وحيدة. أساس هذا الافتراض هو ان الدواء يطرح بألية حركية من الرتبة الأولى وان الحركية الدوائية بعد جرعة وحيدة (الجرعة الأولى) لا تتغير بعد الاعطاء المتعدد.



**الشكل (1) المستويات البلاسمية بعد نظام متعدد الجرعات**

من التراكيز البلاسمية للدواء والتي يتم الحصول عليها بعد جرعة وحيدة يمكن التنبؤ بالتراكيز البلاسمية للدواء بعد الاعطاء المتعدد الجدول 1. حيث تم قياس التراكيز من 0-24 ساعة بعد جرعة وحيدة. جرعة ثابتة من الدواء تم اعطاؤها كل 4 ساعات ويتم تطبيق قياسات الجرعة الاولى على بقية الجرعة ويتم استخدم مبدأ التراكب حيث يمكّن من التنبؤ بالتراكيز البلاسمية بعد اعطاء جرعات متعددة. وذلك لأن هذا المبدأ هو طريقة تغطية ويمكن ان يتم استخدامه للتنبؤ بالتراكيز بعد اعطاء متعدد في حال كان الفاصل بين الجرعات متساوي او غير متساوي.

في بعض الحالات لا يمكن تطبيق مبدأ التراكب. في هذه الحالات الحركية الدوائية للدواء المقصود يتبدل بعد اعطاء عدة جرعات ويعود ذلك لعدة أسباب مثل تبدل الحالة المرضية للمريض، اشباع نواقل الدواء، تحفيز الانزيمات، تثبيط الانزيمات. الأدوية التي لها حركية دوائية غير خطية غالباً لا يمكن التنبؤ بتراكيزها البلاسمية بعد الاعطاء المتعدد بتطبيق مبدأ التراكب.

إذا تم اعطاء الدواء بجرعة ثابتة باستخدام فاصل زمني ثابت فإن كمية الدواء التي تدخل الجسم سوف تزداد ثم تبلغ او تصل إلى مستوى متوسط للبلاسما اعلى من القمة Cp التي تم الحصول عليها مع الجرعة الاساسية الشكل (1 و2) عند اعطاء جرعة ثانية بعد زمن أقصر من اللازم لاطراح الجرعة السابقة فإن الدواء سيتراكم في الجسم. بالتالي إذا تم اعطاء الجرعة الثابتة في فرق اطول من الزمن اللازم لإطراح الجرعة السابقة فإن الدواء لا يتراكم في الجسم. إذا تم تكرار الجرعات بفواصل زمنية ثابتة يتم الحصول على الخط الثابت في منحنى التراكيز/الزمن وهو الموافق للحالة الثابتة steady state.



**الشكل (2) كمية الدواء في الجسم عبر الزمن**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **التراكيز البلاسمية للدواء (مكغ/مل)** |
| **رقم الجرعة** | **الزمن (ساعة)** | **الجرعة 1** | **الجرعة 2** | **الجرعة 3** | **الجرعة 4** | **الجرعة 5** | **الجرعة 6** | **المجموع** |
| **1** | 0123 | 02122,319,8 |  |  |  |  |  | 02122,319,8 |
| **2** | 4567 | 16,914,31210,1 | 02122,319,8 |  |  |  |  | 16,935,334,329,9 |
| **3** | 891011 | 8,57,156,015,06 | 16,914,31210,1 | 02122,319,8 |  |  |  | 25,442,540,335 |
| **4** | 12131415 | 4,253,583,012,53 | 8,57,156,015,06 | 16,914,31210,1 | 02122,319,8 |  |  | 29,74643,337,5 |
| **5** | 16171819 | 2,131,791,511,27 | 4,253,583,012,53 | 8,57,156,015,06 | 16,914,31210,1 | 02122,319,8 |  | 31,847,844,838,8 |
| **6** | 2021222324 | 1,070,90.750,630,53 | 2,131,791,511,271,07 | 4,253,583,012,532,13 | 8,57,156,015,064,25 | 16,914,31210,18,50 | 02122,319,816,9 | 32,948,745,639,433,4 |

**الجدول (1) التراكيز البلاسمية المتوقعة لنظام اعطاء متعدد الجرعات حسب مبدأ التراكب**

في الحالة الثابتة التراكيز البلاسمية للدواء تتراوح بين و تراكيز الحالة الثابتة الوسطي ( ) يتم الحصول عليه بقسمة AUC خلال فترة علاجية ( مثلا : ) على الفاصل الزمني للاعطاء عند الحالة الثابتة. ما ان يتم الحصول على الحالة الثابتة، و هي ثابتة ولا تتبدل من جرعة إلى جرعة. هي هامة لتحديد أمان الدواء ويجب أن تكون دائما تحت التركيز السمي الادنى. كما تعتبر مؤشر هام لتراكم الدواء. إذا كانت قيمة عند الحالة الثابتة هي نفسها عن (Cn=1)max بعد الجرعة الاولى و بذلك لا يحصل تراكم للدواء.

اذا كانت اكبر من (Cn=1)max فهناك تراكم هام للدواء.

يتأثر التراكم بالعمر النصفي لاطراح الدواء و الفاصل بين الجرعات. مؤشر قياس التراكم هو R

 **(1)**

باستبدال Cmax بعد الجرعة الأولى وفي الحالة الثابتة نصل للمعادلة التالية

 **(2)**

 المعادلة رقم 2 تظهر أن تراكم الدواء يعتمد على ثابت او معامل الاطراح والفاصل بين الجرعة وهو مستقل عن الجرعة.

 الأدوية التي يتم اعطاؤها بجرعات فموية متعددة، الزمن اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة يعتمد على العمر النصفي للاطراح ومستقل عن كمية الجرعة الدوائية، الفواصل بين الجرعات وعدد الجرعات. مثلاً، إذا تبدلت الجرعة أو الفاصل بين الجرعات كما يظهر في الشكل (2) الزمن اللازم ليصل الدواء إلى الحالة الثابتة يبقى نفسه لكن مستوى البلاسما النهائي في الحالة الثابتة يتبدل بشكل متناسب.

بالتالي، إذا اعطي الدواء بنفس معدل الاعطاء (مثل 25 مغ/الساعة) متوسط التراكيز البلاسمية ستكون نفسها و لكن التبدلات بين و سوف تتنوع الشكل (3)



**الشكل (3): منحنى التراكيز-الزمن بعد تسريب وريدي وجرعات فموية متعددة لدواء عمره النصفي 4 ساعات وحجم التوزع 10 ل**

معادلة لتقدير الزمن اللازم للوصول إلى نصف المستوى البلاسمي للحالة الثابتة أو العمر النصفي للتراكم يتم وصفه من قبل روسوم و تومي:

**(3)**

في الاعطاء الوريدي Ka سريع جداً ، K صغير جداً بالمقارنة مع Ka و بذلك يمكن ان تصبح المعادلة كالتالي

**(4)**

بما أن Ka/ka = 1 وبالتالي لوغاريتم 1= 0 اذاً العمر النصفي لتراكم الدواء المعطى بالطريق الوريدي هو العمر النصفي للاطراح. من هذه العلاقة فإن الزمن اللازم للوصول إلى 50 % من الحالة الثابتة للتراكيز الدوائية يعتمد على العمر النصفي للاطراح ولا يعتمد على الجرعة أو الفاصل بين الجرعات.

كما توضح العلاقة 4 العمر النصفي للتراكم يتناسب بشكل طردي مع العمر النصفي للاطراح. من وجهة نظر سريرية الزمن اللازم للوصول إلى 100 % من تركيز الحالة الثابتة هو 6,6 مرة العمر النصفي للاطراح. عند جرعة ثابتة وعند انقاص الفاصل الزمني وبمعدل جرعة أعلى يكون مستوى الحالة الثابتة أعلى.

عدد الجرعات لدواء محدد كي يصل إلى الحالة الثابتة يعتمد على العمر النصفي للاطراح والفواصل بين الجرعات. إذا تم اعطاء الدواء بفواصل زمنية تساوي العمر النصفي للدواء فإن 6,6 جرعة تكون مطلوبة للوصول إلى التراكيز البلاسمية (نظرياً) للحالة الثابتة. عدد الجرعات المطلوبة للوصول إلى الحالة الثابتة هو 6,6 \*العمر النصفي /الفاصل بين الجرعات وبالمجمل نحتاج إلى 4,32 عمر نصفي كي نصل إلى 95 % من الحالة الثابتة (الجدول 2)

|  |  |
| --- | --- |
| نسبة الحالة الثابتة التي يتم الوصول إليها | عدد العمر النصفي اللازم |
| 90 | 3,32 |
| 95 | 4,32 |
| 99 | 6,65 |

**الجدول (2) عدد العمر النصفي اللازم للوصول إلى أجزاء من الحالة الثابتة**

1. **الحقن الوريدي المتكرر:**

الكمية العظمى لدواء في الجسم بعد حقن وريدي سريع يعادل جرعة الدواء في حالة نموذج احادي الحجرة فإن الدواء سوف يتم اطراحه تبعاً لحركية من الرتبة الأولى.

 **(5)**

جزء الجرعة f الذي يبقى في الجسم يرتبط بثابتة الاطراح K وبالفاصل الزمني بين الجرعات

 **(6)**

مع أي جرعة فإن f تعتمد على K و  إذا كانت كبيرة فإن f تكون أصغر لأن DB تكون أصغر.

1. **كيفية التعامل مع جرعة منسية:**

المعادلة 7 تعطي التراكيز البلاسمية في الزمن t بعد اعطاء الجرعة n. الجرعة قد تم اعطاؤها ف الزمن  ساعة حسب النظام متعدد الجرعات

 **(7)**

التراكيز المقدمة بالجرعة المنسية هي التالية:

 **(8)**

وفيها يكون t-miss هو الزمن الذي مر بعد الزمن المحدد للجرعة المنسية، وبطرح المعادلة 8 من المعادلة 7 ينتج:

 **(10)**

إذا تم الوصول إلى الحالة الثابتة (مثال اذا كانت n أكبر أو بعد عدة جرعات) يتم تغيير المعادلة كما يلي لنصل للمعادلة 11:

 **(11)**

1. **التعامل مع جرعة مبكرة أو متأخرة خلال النظام متعدد الجرعات:**

عندما يتم تناول الجرعة أبكر أو بعد موعدها يمكن حساب التركيز البلاسمي للدواء استناداً إلى مبدأ التراكب. يمكن معاملة الجرعة وكأنها منسية. إذا كانت الجرعة متأخرة أو إذا اخذت لاحقاً وتم ذلك باستخدام المعادلة 12

 **(12)**

وفيها t-miss هو الزمن الذي انقضى منذ الجرعة (المتأخرة أو الباكرة)

t-actuel هو الزمن الذي انقضى بين موعد الجرعة المتأخرة أو الباكرة و بين اخذه الفعلي.

مثال: على فرض أن هناك دواء ( k=0,2،Vd=10 L ( يتم اعطاؤه باعطاء وريدي متكرر بجرعة 100 مغ كل 6 ساعات و ل 6 جرعات. ما هو تركيز الدواء في البلاسما عند انقضاء 4 ساعات بعد الجرعة السادسة علماً أن الجرعة الخامسة قد اعطيت بعد ساعة تأخير. يمكن التعويض في المعادلة رقم 12 على اعتبار أن t-miss= 6+4=10 و t-actuel= 9 ساعات (لأن الجرعة الخامسة اُعطيت بعد ساعة من موعدها أي 5 ساعات قبل الجرعة السادسة)

1. **النظام متعدد الجرعات بالطريق الفموي:**

الشكلان 1 و 2 يعرضان منحنى التراكم النموذجي لتراكيز الدواء في الجسم بعد اعطاء جرعات فموية متعددة خلال فواصل زمنية ثابتة. التراكيز البلاسمية في أي لحظة خلال نظام الاعطاء المتعدد إذا افترضنا أن النموذج هو أحادي الحجرة والجرعة ثابتة وكذلك الفواصل بين الجرعات يتم تحديده كما يلي:

 **(13)**

حيث n هو عدد الجرعات، هو الفاصل بين الجرعات، F هو الجزء الممتص من الجرعة في الزمن t بعد اعطاء n جرعة.

يمكن تحديد متوسط التراكيز البلاسمية في الحالة الثابتة باستخدام نفس الطريقة المستخدمة لحسابه في حالة الحقن الوريدي المستمر والتي يمكن استخدامها لأي طريق من طرق اعطاء الدواء

 **(14)**

بسبب أن التقييم الخاص لـ F و VD يحتاج بيانات الاعطاء الوريدي فإن AUC للجرعة في الحالة الثابتة يمكن استبداله في المعادلة 14 و نحصل على التالي:

 **(14)**

 يمكن أن نستنتج من المعادلة 14 أن تتناسب بشكل مباشر مع حجم الجرعة وكمية الدواء الممتصة. وفوق ذلك إذا كان الفاصل بين الجرعات أقصر فإن قيمة سوف تزداد ويمكن التنبؤ بأن تكون أكبر في حال الدواء الذي يتوزع في حجم صغير (البلاسما) أو في حال كان العمر النصفي لإطراح هذا الدواء طويلاً، من قيمتها في حالة الأدوية التي تتوزع في حجم توزع كبير (جميع سوائل الجسم) أو في حال كان العمر النصفي لاطراحه قصيراً جداً. وذلك لأن التصفية الكلية ClT تساوي KVD

 **( 15)**

و بذلك إذا تناقصت ClT فإن سوف تزداد.

إن لن تعطي معلومات تتعلق بالتبدلات الحاصلة بمستوى البلاسما و في نظام متعدد الجرعات . يمكن أن يتم الحصول على Cp في اي زمن باستخدام المعادلة 14 حيث n هي الجرعة رقم n .في الحالة الثابتة، تركيز الدواء يمكن ان يتم تحديده عبر فرض n تساوي وبالتالي تصبح تقريباً مساوية للصفر و المعادلة 7 تصبح كالتالي:

 **(16)**

التركيز الأعظمي والأصغري للدواء يمكن ان يتم الحصول عليه من المعادلة التالية:

الزمن الذي تصل فيه التراكيز البلاسمية للتراكيز القصوى (الذروة) أو tmax يحصل بعد جرعة وحيدة كالتالي

**(17)**

في حين ان ذروة التركيز البلاسمي tp بعد نظام متعدد الجرعات تعطى بالعلاقة التالية:

كلما تم تقسيم الجرعات إلى عدد جرعات كبير كلما كان التأرجح بالتراكيز البلاسمية أقل. مثلا 500 مغ كل 6 ساعات سوف تعطي نفس فهي لـ 250 مغ من نفس الدواء كل 3 ساعات في حين أن التأرجح بين و للجرعة الأخيرة سوف تتناقص للنصف الشكل 3. الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق لا يجوز أن يكون الفاصل بين الجرعات أقصر من عمرها النصفي للاطراح.

**مثال عملي:**

مريض ذكر عمره 46 سنة ووزنه 81 كغ، اعطي المريض 250 مغ تتراسكلين بالطريق الفموي كل 8 ساعات لمدة اسبوعين. من الدراسات السابقة نعرف أن توافر التتراسكلين هو 75 % وحجم التوزع الظاهري هو 1,5 ل/كغ. العمر النصفي للاطراح هو 10 ساعات. ثابت سرعة الامتصاص هو 0,9 سا-1. من هذه المعلومات احسب أ) Cmax بعد اول جرعة. ب) Cmin بعد أول جرعة، ت) التراكيز البلاسمية بعد 4 ساعات من الجرعة السابعة، ث) التركيز الاعظمي عند الحالة الثابتة ، ج) التركيز البلاسمي الأصغري في الحالة الثابتة، ح)التركيزالبلاسمي الوسطي في الحالة الثابتة.

الحل:

1. Cmax بعد الجرعة الأولى تصل عند الزمن tmax . بالتالي باستخدام العلاقة (17)

باستبدال tmax ضمن العلاقة التالية لجرعة وحيدة نحصل على Cmax

1. Cmin بعد الجرعة الأولى يمكن الحصول عليها قبل اعطاء الجرعة التالية. بالتالي t=8h و بهذا تكون الجرعة الصغرى:

1. حساب التركيز البلاسمي بعد اربع ساعات من الجرعة السابعة يمكن حسابه من العلاقة التالية :

1. التركيز الاعظمي في الحالة الثابتة ، زمن tp يتم الحصول عليه من العلاقة التالية:

بالتالي يتم الحصول على التركيز الاعظمي من العلاقة التالية:

1. التركيز الاصغري في الحالة الثابتة يتم حسابة من العلاقة التالية:

1. التركيز البلاسمي الوسطي في الحالة الثابتة:

1. **جرعة التحميل:**

في الممارسة يمكن اعطاء جرعة التحميل على شكل بلعة أو تسريب وريدي لمدة قصيرة. الزمن اللازم لتراكم الدواء والوصول لمستوى الحالة الثابتة يعتمد بشكل أساسي على العمر النصفي للاطراح. الزمن اللازم للوصول إلى 90 % من هو تقريباً 3,3 عمر نصفي والزمن اللازم للوصول إلى 99 % من يساوي 6,6 عمر نصفي. في حال دواء عمره النصفي 4 ساعات سوف تحتاج 13-26 ساعة حتى يصل الدواء إلى 90-99 % من .

لانقاص زمن بدء التأثير (الزمن الذي يأخذه الدواء كي يصل إلى أقل جرعة فعالة والتي يفترض إنها تساوي ) يتم اعطاء جرعة تحميل. الهدف الاساسي لجرعة التحميل هو الوصول إلى بأسرع ما يمكن. بعد ذلك يتم اعطاء جرعة صيانة للحفاظ على وبذلك يتم الحفاظ على التأثيرات العلاجية. الأدوية التي يتم امتصاصها بسرعة بالمقارنة مع الاطراح ( Ka>> K) و التي تتوزع بسرعة يتم حساب جرعة التحميل كما يلي:

 **(17)**

بالنسبة للامتصاص السريع جداً عندما يكون كبير أو في حال التسريب الوريدي يصبح تقريباً مساوياً للصفر و المعادلة 17 تصبح كالتالي:

 **(18)**

جرعة التحميل يجب أن تقارب كمية الدواء في الجسم خلال الحالة الثابتة

معدل الجرعة يساوي جرعة التحميل مقسومة على جرعة الصيانة

 **(19)**

وكقاعدة عامة فإن معدل الجرعة يجب أن يساوي 2 إذا كان الفاصل بين الجرعات يساوي العمر النصفي للاطراح.

الشكل 4 يظهر منحنى التراكيز البلاسمية مع الزمن لنظام اعطاء بنفس جرعات الصيانة ولكن جرعة التحميل مختلفة وقيم تقدير جرعة التحميل من العلاقة التالية:

 **(20)**

حيث هي التركيز البلاسمي المطلوب، S هي الشكل الملحي للدواء في حين ان F هي الجزء المتوافر حيوياً

العلاقة 20 تفترض ان امتصاص الدواء سريع بعد تحرره من الشكل الصيدلاني. تم استخدام DL المحسوبة بهذه الطريقة في الحالات السريرية التي تحتاج لتقدير تقريبي لـ LD. هذه الحسابات لجرعة التحميل لا يمكن تطبيقها على الادوية التي تتبع حركية متعددة الحجرات. مثل الأدوية التي تتوزع بشكل بطيء في الانسجة خارج الوعائية والأدوية التي لا تأخذ مكانها حتى بعد الوصول إلى حالة الاستقرار الظاهري في الحجرة الوعائية (المركزية).



**الشكل 4: منحنى التراكيز /زمن لنظام علاجي بجرعة صيانة (D) و فاصل بين الجرعات () وعدة معدلات للجرعة**

1. **تحديد التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي في النظام متعدد الجرعات:**

عند تقدير المعلومات المتعلقة بالتوافر الحيوي للدواء، يجب الأخذ بعين الاعتبار الطريقة التي تم بها الحصول على النتائج. تقدير معدل الامتصاص خلال نظام متعدد الجرعات صعب جداً، لأن المتبقي من الدواء من الجرعة السابقة سوف يتراكب فوق الجرعة التالية. بكل الاحوال المعلومات التي يتم الحصول عليها من النظام المتعدد هي مفيدة في حساب مستويات الحالة الثابتة. يمكن تحديد التوافر الحيوي خلال النظام متعدد الجرعات فقط بعد الوصول إلى تركيز الحالة الثابتة. كما تم مناقشته فإن الزمن اللازم للوصول إلى مستوى الحالة الثابتة ترتبط بالعمر النصفي للاطراح وكما تم تسجيله في الجدول 2 يستغرق الوصول إلى 99% ما يعادل 6,6 عمر نصفي. معاملات أو ثوابت التوافر الحيوي لدواء يُعطى ضمن نظام متعدد الجرعات تشبه تلك التي تم الحصول عليها باستخدام نظام الجرعة الوحيدة. بعد ذلك تم اخذ العينات البلاسمية بشكل ثابت بعد اعطاء الجرعة وذلك لرسم منحنى التركيز-زمن بشكل كافي (الشكل 1).

المعاملات أو الثوابت تتضمن AUC، الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الاعظمي وتم استخدام التركيز الاعظمي لوصف التوافر الحيوي للدواء. قيمة التوافر الحيوي تم قياسها بافتراض أن تعتمد على التصفية.

 **(21)**

تحديد التوافر الحيوي باستخدام للنظام المتعدد الجرعات أظهر التغيرات التي لم يتم الكشف عنها بشكل طبيعي في حالة الجرعة الوحيدة. مثلا الحركية الدوائية غير الخطية قد تحصل بعد استخدام نظام الجرعات المتعددة بسبب أن التراكيز البلاسمية العالية قد تؤدي إلى اشباع الانزيمات التي تتدخل في الامتصاص أو الاطراح. مع بعض الأدوية متلازمة سوء الامتصاص المحدث بالأدوية قد تغير نسبة الدواء الممتص في هذه الحالة، توافر الدواء قد ينقص بعد تكرار الجرعات إذا كان الجزء الممتص من الدواء (F) ينقص اذا ازدادت التصفية الكلية (KVD)

1. **تنظيم او جدولة نظام الجرعات:**

للتنبؤ بالحالة الثابتة للدواء يفترض ان الدواء يعطى بانتظام عبر 24 ساعة في اليوم لكن في الحقيقة غالباً يعطي الدواء فقط في فترات الاستيقاظ الشكل (5) يظهر التراكيز البلاسمية للتيوفللين يعطى 3 مرات في اليوم ويمكن ملاحظة التأرجح الكبير بين الجرعات العظمى والصغرى بالمقارنة عند اعطاء بروكيناميد الذي اعطي بجرعة 0,5 غ 4 مرات في اليوم كجرعة صيانة بعد جرعة تحميل 1 غ في اليوم الشكل 6. بكل الأحوال في اليوم الثاني والثالث لم يتم الوصول إلى القيم العلاجية الا في الجرعة الثانية من الدواء. بشكل مثالي، يجب ان يتم اعطاء الجرعات بفواصل متباعدة بالتساوي. لكن لتحسين مطاوعة المريض يفضل دائماً نظام جرعات مناسب لنمط حياة المريض. مثلا المريض الذي يستخدم الاموكسيسللين 4 مرات باليوم قبل الوجبات وفي اوقات النوم وهذا النظام سيؤدي إلى فواصل زمنية غير متساوية مثلا الساعة 8 صباحاً وقبل الغداء الساعة 12 وقبل العشاء الساعة 6 وقبل النوم الساعة 23. لا توجد مشكلة لهذه الأدوية التي تعطى بفواصل زمنية متساوية التباعد حيث أن فعالية الصادات لا تتأثر طالما أن التراكيز البلاسمية أعلى من التركيز المثبط للجراثيم. مطاوعة المريض للنظام متعدد الجرعات قد تكون مشكلة للمريض وقد ينسى المريض أخذ جرعة بالوقت المحدد في حال الادوية ذات العمر النصفي الطويل فإن تأثيرات نسيان الجرعة خفيفة حيث ان فقط جزء بسيط من الدواء يضيع بين فواصل الجرعات وعلى المريض ان يأخذ الجرعة التالية حالما يتذكر او يتابع نظام الجرعات المنظم الذي يبدأ في الفترة اللاحقة للاعطاء. غالباً يتم اعطاء الجرعات اللاحقة ثم الجرعة التي تم نسيانها لا تؤخذ ويتم الحفاظ على النظام المتبع دون تعديل. المشكلة في التأرجحات الكبيرة بين التراكيز البلاسمية يمكن تجنبها باستخدام الاشكال الصيدلانية ذات التحرر المحدد أو الادوية او دواء من نفس المجموعة له عمر نصفي اطول. استخدام الادوية ذات التحرر المديد يسمح باستخدام عدد اقل من الجرعات ويخفف الفارق بين جرعة المساء وجرعة الصباح. الأدوية ذات التحرر المديد قد تحسن مطاوعة المريض عبر تقليل عدد الجرعات خلال 24 ساعة. أفضل مطاوعة للمريض هي مرتين يومياً.

|  |  |
| --- | --- |
| **C:\Users\Nisrin\Desktop\shar6_c008f006.png** | C:\Users\Nisrin\Desktop\shar6_c008f007.png |
| **الشكل 5: تراكيز التيوفيللين** | **الشكل 6: تراكيز البروكيناميد** |

1. **الخلاصة:**

هدف اعطاء جرعة التحميل هو الوصول إلى الجرعة العلاجية المرغوبة بأسرع ما يمكن. بالنسبة لدواء له عمر نصفي طويل قد يحتاج لوقت لزمن طويل (عدة اضعاف زمن العمر النصفي) حتى يصل إلى مستويات الحالة الثابتة. يجب حساب الجرعة بشكل متناسب استناداً إلى معاملات الحركية الدوائية لتجنب حالات فرط الجرعة. عندما يتم اعطاء عدة جرعات لدواء له حركية دوائية خطية قد يحصل التراكم تبعاً لمبدأ التراكب. يسمح التراكب باشتقاق العلاقة التي تتنبأ بتأرجحات التركيز (التراكيز العليا والدنيا للدواء) في الحالة الثابتة والتركيز النظري بأي لحظة بعد اعطاء الجرعة. يستخدم مبدأ التراكب لاختبار تأثير جرعة مبكرة، متأخرة أو منسية على تركيز الحالة الثابتة.

 و و هي معاملات هامة لمراقبة امان وفعالية الدواء خلال نظام الاعطاء المتعدد.

التراكيز البلاسمية في اي وقت خلال الاعطاء الفموي أو خارج الوعائي في نظام اعطاء متعدد الجرعات، لنموذج وحيد الجرعة لجرعة ثابتة وفاصل زمني ثابت تعتمد على عدد الجرعات (n) ، الفاصل الزمني (τ) وجزء الدواء الممتص (*F*) و الزمن بعد الاعطاء للجرعة n.