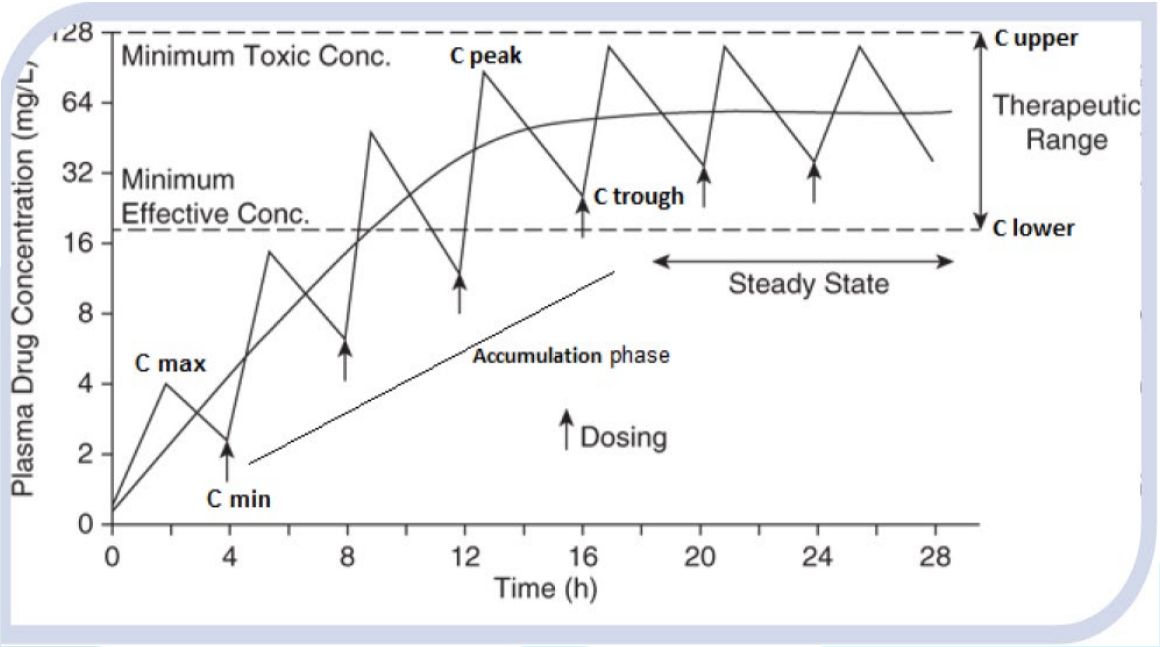
الإعطاء متعدد الجرعات

الهدف من نظام الجرعات المتكررة هو ضبط التراكيز الدموية للمادة الدوائية ضمن النافذة العلاجية بشكل ثابت لفترة زمنية طويلة و ذلك من خلال تحديد الجرعة المعطاة و الفواصل الزمنية بين الجرعات.

في نظام الجرعات المتكررة كما في التسريب الوريدي إن المادة الدوائية المتبقية في الدم ستمر بمرحلتين هما: مرحلة التراكم و مرحلة الثبات. باعتبار الإعطاء المستهدف هنا هو الخارج وريدي فسنلاحظ بيانيا" ظهور طور الامتصاص خلال المرحلتين و بالتالي سيلعب التوافر الحيوي دورا" في تحديد المعاملات الحركية الدوائية. ينتج **تراكم المادة الدوائية** نتيجة إعطاء الجرعات بشكل متكرر بحيث يتم أخذ الجرعة اللاحقة دون أن تكون كامل كمية الجرعة السابقة قد طرحت أي نعطي الجرعة الأولى و بعد فاصل زمني نعطي الجرعة الثانية فيكون في الجسم الكمية المتبقية من الجرعة الأولى بالإضافة للجرعة الثانية و بعد الفاصل الزمني ذاته تعطى الجرعة الثالثة ويكون في الجسم كميات متراكمة من الجرعتين السابقتين. و هكذا حتى نصل للحالة التي تتساوى فيها الكمية الداخلة مع الكمية الخارجة من الجسم خلال الفاصل الزمني عندها نكون وصلنا **لحالة الثبات**.



حيث ال Accumulation Phase هو طور التراكم وال Steady State هي مرحلة الثبات. و من الرسم أعلاه نعرف بقية المصطلحات و رموزها وفق الجدول التالي:

C Lower	التركيز الدموي الأدنى المسموح به للمادة الدوائية ضمن النافذة العلاجية بحيث تعطي تأثير علاجي.
C Upper	التركيز الدموي الأعلى المسموح به للمادة الدوائية ضمن النافذة العلاجية بحيث لا تعطي التأثير السمي.
C Peak	أعلى تركيز دموي مسجل للمادة الدوائية في طور الثبات .
C Trough	أدنى تركيز دموي مسجل للمادة الدوائية قبل لحظات من إعطاء الجرعة اللاحقة في طور الثبات.
C_{max} , C_{min}	التراكيز العظمى و الدنيا في مرحلة التراكم.

$A_{ss\,max}$, $A_{ss\,min}$	الكميات العظمى و الدنيا في طور الثبات.
$A_{ss\,average}$	الكمية المتوسطة في مرحلة الثبات.
$C_{ss\,average}$	التركيز المتوسط في مرحلة الثبات
$A_{N\,min}$, $A_{N\,max}$	الكميات العظمى و الدنيا في مرحلة التراكم حيث N يعبر عن رقم الجرعة.

حساب معاملات الحركية الدوائية في مرحلة التراكم:

حساب الكمية العظمى $A_{N\,max}$ و الكمية الدنيا $A_{N\,min}$:

حيث العلاقة المعبرة عن الكمية العظمى للمادة الدوائية في مرحلة التراكم خلال فاصل زمني T هي:

$$A_{N,max} = F.Dose.\frac{1 - e^{-NKT}}{1 - e^{-KT}}$$

و بذلك يمكن معرفة و حساب كمية المادة الدوائية العظمى وهي في طور التراكم و ذلك بعد عدد معين من الجرعات. العلاقة السابقة تصلح لإعطاء خارج وريدي حيث F≠1 ، **بينما في حال الإعطاء الوريدي المتكرر فإن التوافر الحيوي معلوم يساوي 1.**

خلال كل فاصل زمني في مرحلة التراكم فإن جداء الكمية العظمى بال e^{-KT} يساوي الكمية الدنيا (ينطبق عالتركيز) أي:

$$A_{min} = A_{max} \cdot e^{-KT}$$

$$C_{min} = C_{max} \cdot e^{-KT}$$

و عند التعويض بالعلاقة المعبرة عن الكمية العظمى فإن :

$$A_{N,min} = F.Dose.\frac{1 - e^{-NKT}}{1 - e^{-KT}} \cdot e^{-KT}$$

حساب معاملات الحركية الدوائية في مرحلة الثبات:

حساب الكمية العظمى $A_{SS\,max}$ و الكمية الدنيا $A_{SS\,min}$:

حيث العلاقة المعبرة عن الكمية العظمى للمادة الدوائية في مرحلة الثبات خلال فاصل زمني T هي:

$$A_{SS,max} = F.Dose.\frac{1}{1 - e^{-KT}}$$

طالما أن: $A_{SS,min} = A_{SS,max} \cdot e^{-KT}$

فالكمية الدنيا للمادة الدوائية:

$$A_{SS,min} = F.Dose.\frac{1}{1-e^{-KT}} .e^{-KT}$$

حساب التركيز الأعظمي C_{Peak} والتركيز الأدنى C_{Trough}:

$$C_{Peak} = \frac{F.Dose}{V\,(1-e^{-KT})}$$

$$C_{Trough} = \frac{F.Dose}{V\,(1-e^{-KT})} .e^{-KT}$$

حساب التركيز الوسطي $C_{SS\ average}$ والكمية الوسطية $A_{SS\ average}$:

في مرحلة الثبات يكون معدل الدخول يساوي معدل الخروج حيث معدل الدخول الوسطي يعبر عنه بكمية المادة الداخلة خلال الفاصل الزمني T أي:

$$\text{The average rate in} = \frac{F.Dose}{T}$$

و يعبر عن معدل الخروج الوسطي (معدل الإطراح) بالعلاقة:

$$\text{The average rate out} = K.\ A_{SS\ Average} = CL.\ C_{SS\ average}$$

أي أنه: $\frac{F.Dose}{T} = K.\ A_{SS\ Average}$

$$A_{SS}\,Average = \frac{F.Dose}{0.693\ T} .t_{1/2}$$

$$A_{SS}\,Average = 1{,}44\ .\ F.\ Dose\ .\ \frac{t_{1/2}}{T}$$

نلاحظ أن متوسط الكميات $A_{SS\ Average}$ يتعلق بثلاثة أمور هي معدل الدخول Rate In و بالتوافر الحيوي و العمر النصفي للإطراح أو ثابت سرعة الإطراح.

أو: $\frac{F.Dose}{T} = CL.\ C_{SS\ Average}$

$$C_{SS\ Average} = \frac{F}{CL} \cdot \frac{Dose}{T}$$

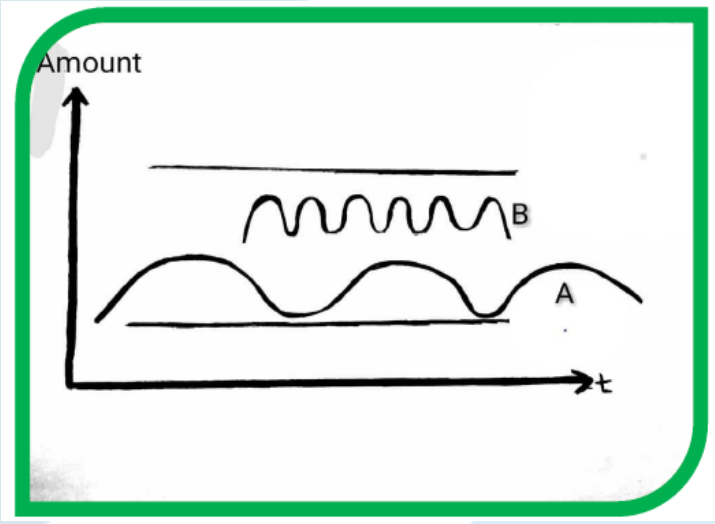
بينما متوسط التراكيز يتعلق بثلاث هي بالإضافة لمعدل الدخول و التوافر الحيوي هناك التصفية الكلية.
عندما تتغير التصفية CL سيتغير التركيز $C_{Average}$ ولكن $A_{Average}$ لن تتأثر لأن كمية المادة الدوائية بالجسم كاملاً وليس فقط الدم .التراكيز ترتبط بالتصفيات أما الكميات ترتبط بالعمر النصفي أو K.

تفيدنا القوانين السابقة في تحديد الجرعة اللازمة للمريض عند وضع نظام علاجي لمريض، حيث $C_{SS\ Average}$ أو $A_{ss\ average}$ الهدف معروفة مسبقاً وباقي المعطيات معلومة.
ببساطة شديدة إذا كان لدينا قيمتي $A_{ss,max}$ و $A_{ss,min}$ يمكننا أخذ المتوسط لهما فينتج:

$$A_{ss\ average} = (A_{ss,max} + A_{ss,min})/2$$

تكرارية الإعطاء Frequency of administration:

و يعبر عن تكرارية الإعطاء بالعلاقة التالية : $\text{frequency of administration} = \frac{t_{1/2}}{T}$
في حال زدنا الفواصل الزمنية τ فإن تكرارية الإعطاء ستنخفض و بالتالي الكمية المتوسطة في حالة الثبات ستنخفض.



من الشكل المجاور نجد أن تكرارية الإعطاء للمادة ذات عمر نصفي معلوم بالحالة B أشد منه بالحالة A.

الفواصل الزمنية بالإعطاء B أقل من الفواصل الزمنية بالإعطاء A.

لكن كمية المادة في الجسم بالإعطاء B زادت بالمقارنة مع الحالة A و لكن بقيت ضمن النافذة العلاجية.

و بنفس الوقت كلما باعدنا بالفواصل الزمنية (فاصل زمني أكبر) كان الفرق بين الكمية العظمى و الكمية الدنيا عند الثبات أكبر و بالتالي ظاهرة التراكم أقل و **التكرارية أقل بينما التردد Fluctuation أكبر** على عكس لو قاربنا بين الفواصل الزمنية فالفرق سيقل و التراكم أكبر و **التكرارية أكبر بينما التردد Fluctuation أقل** وهذا يساعدنا في ضبط الكميات العظمى و الدنيا للمادة الدوائية ذات النافذة العلاجية الضيقة.

التردد أو ال Fluctuation هي ظاهرة تعبر عن تزايد و تناقص كمية المادة في الجسم و هو النسبة بين الكمية العليا و الدنيا. يعطى بالعلاقة :

$$Fluctuation = \frac{Ass,max}{Ass,min} = \frac{Ass,max}{Ass,max\ .e^{-kT}} = \frac{1}{e^{-kT}}$$

الجرعة الهجومية Loading Dose

للوصول إلى حالة الثبات منذ اللحظة الأولى متجاوزين مرحلة التراكم سنقوم بإعطاء جرعة هجومية تعتمد على التركيز الوسطي الذي نريد الوصول إليه في مرحلة الثبات حيث :

Loading Dose = $C_{ss,average}$. V

و تتبع الجرعة الهجومية بجرعات أخرى تعوض ماسيفقد من الجرعة الهجومية و تسمى جرعات صيانه Maintainance dose

تصميم الأنظمة الجرعية:

عند تصميم نظام إعطاء متعدد الجرعات لمادة دوائية ما فنحن بحاجة لتحديد التركيز الوسطي المراد الوصول إليه عند الثبات اعتمادا" على التراكيز العظمى و الدنيا للنافذة العلاجية للمادة الدوائية حيث:

$$C_{ss,\,Average} = \frac{C_{Upper} - C_{Lower}}{Ln\frac{C_{Upper}}{C_{Lower}}}$$

في تصميم النظام الجرعي اعتمادنا على أن ال $C_{ss,\,Average}$ هي قيمة ثابتة لا تختلف و إنما المتبدل هي الجرعة و الفواصل الزمنية.

وفي حال أردنا إعطاء جرعة ما بشكل متكرر خلال فاصل زمني معين ولكن لم تتوفر قيم F و V ، ونريد الحصول على $C_{ss,average}$ نلجأ الى العلاقة:

$$C_{ss,\,Average} = \frac{AUC_{Single\ Dose}}{T}$$

$AUC_{Single\ Dose}$ هي المساحة تحت السطح في حال أعطينا المادة الدوائية بجرعة وحيدة.