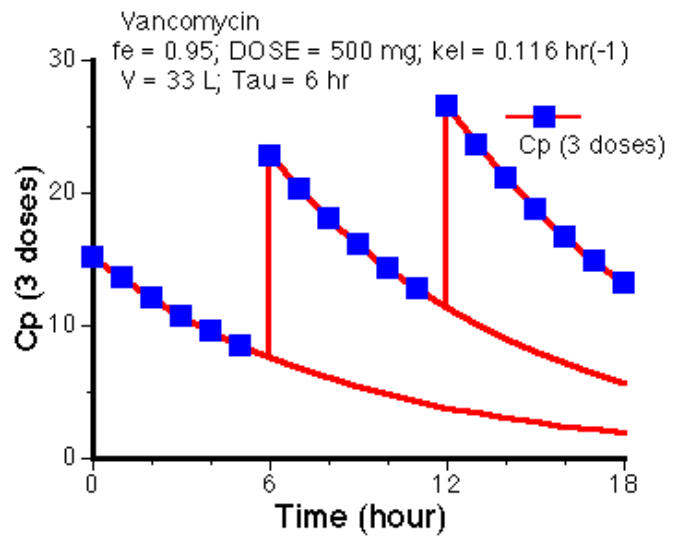
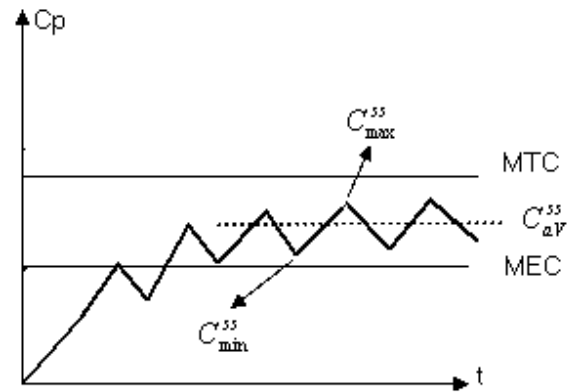
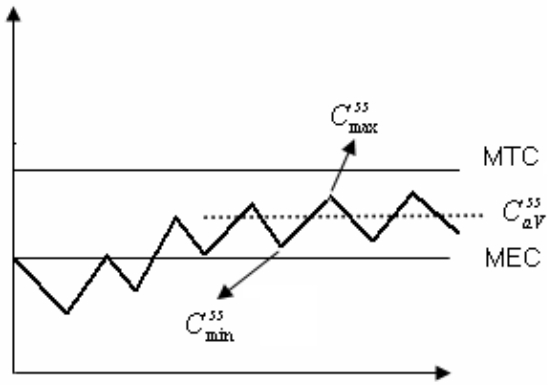
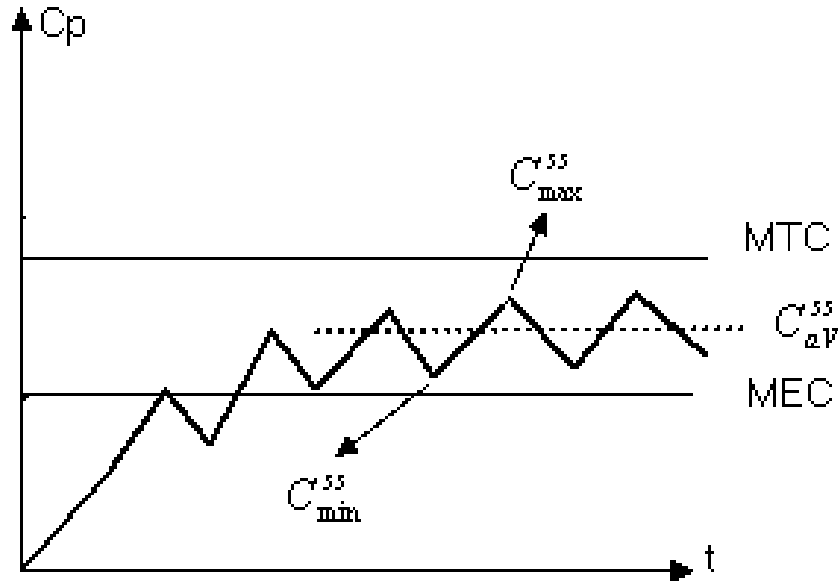


- تتم المعالجة الدوائية لأغلب الأمراض وخاصة المزمنة منها بإعطاء الدواء لفترات طويلة من الزمن (وريدياً أو خارج وريدياً) تتكرر فيها الجرعة نفسها D وعلى فترات متساوية T . **(النظام العلاجي)**
- وينتج عن هذا لدى رسم منحنى العلاقة بين (التركيز - الزمن) منحنٍ له شكل أسنان المنشار يتراوح ما بين قيمة دنيا C_{min} وقيمة عليا C_{max} متوسطها أشبه ما يكون بالثابت $C_{ss\ av}$ ، وكلما كانت الفترة الفاصلة بين جرعتين متتاليتين أصغر كان التآرجح في التركيز صغيراً وكان التأثير منتظماً.
- فمثلاً إذا أعطينا دواءً بجرعة 500 ملغ كل 10 ساعات فسوف نحصل على نفس $C_{ss\ av}$ إذا أعطينا نفس الدواء بجرعة 250 ملغ كل 5 ساعات، ولكن الفرق بين $C_{ss\ max}$ و $C_{ss\ min}$ سوف يساوي النصف.
- لكن هذا ليس من السهل تحقيقه عملياً، نظراً لما ينجم عنه من إزعاج للمريض عند تكرار الجرعة بفواصل زمنية قصيرة، خاصة عندما يعطى الدواء حقناً.
- ونتيجة تكرار الجرعة على هذا المنوال، يبدأ الدواء بالتراكم تدريجياً إلى أن تصبح كمية الدواء التي يتخلص منها الجسم في الفترة T معادلة للكمية الداخلة إلى الدم $D \times F$ في هذه الفترة. وعندها نحصل على ما يسمى بتركيز الحالة الثابتة: **steady-state concentration, C_{ss}** .

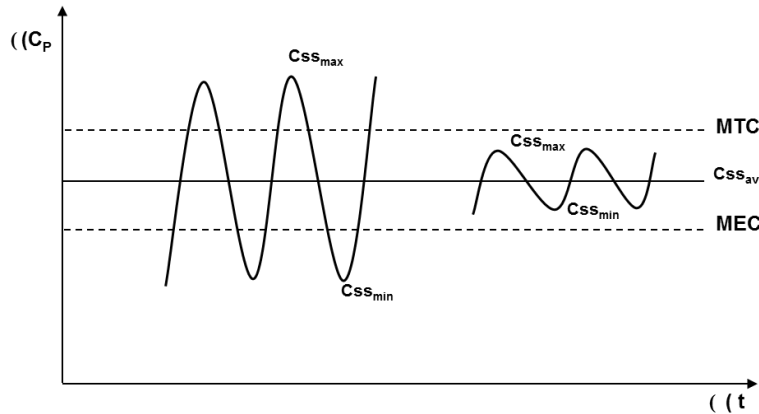




إذا ما تم تثبيت الجرعة المعطاة والفاصل الزمني بين الجرعات يكون كل من: C_{max}^{ss} و C_{min}^{ss} و C_{av}^{ss} ثابتاً أيضاً. إذا كانت $C_{ss\ min}$ أقل من MEC يكون الدواء غير فعال. إذا كانت $C_{ss\ max}$ أعلى من MTC يكون الدواء قد دخل في مرحلة السمية.

C_{max}^{ss} : معامل هام يستخدم في تحديد سلامة استخدام الدواء Drug safety عند تصميم نظام علاجي محدد، ويدل أيضاً على معدل تراكم الدواء.

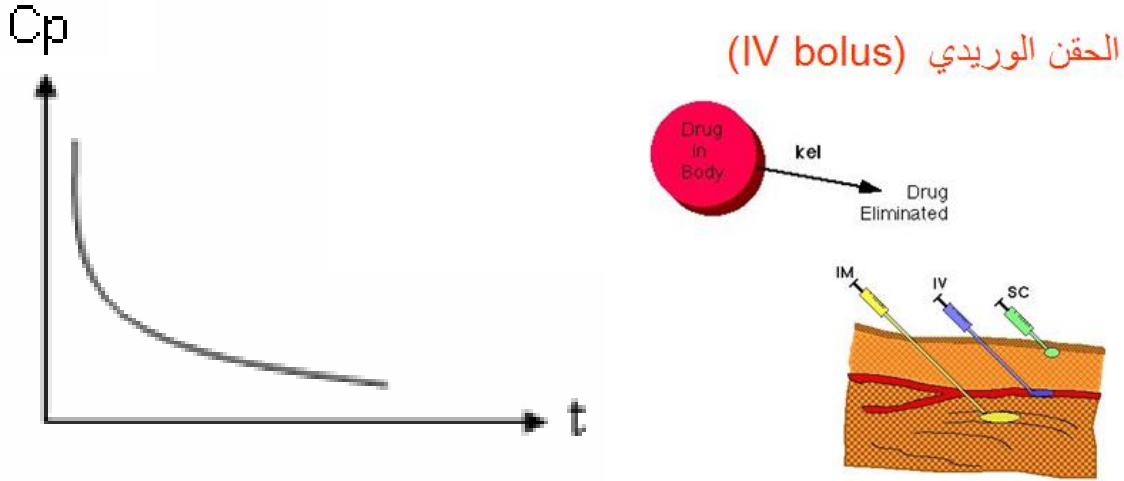
C_{min}^{ss} : معامل هام يستخدم في تحديد فعالية الدواء Drug effectiveness عند تصميم نظام علاجي محدد.



دراسة تركيز الدواء في الدم بدلالة الزمن في حال تكرار الجرعة على فترات متساوية (النظام العلاجي):

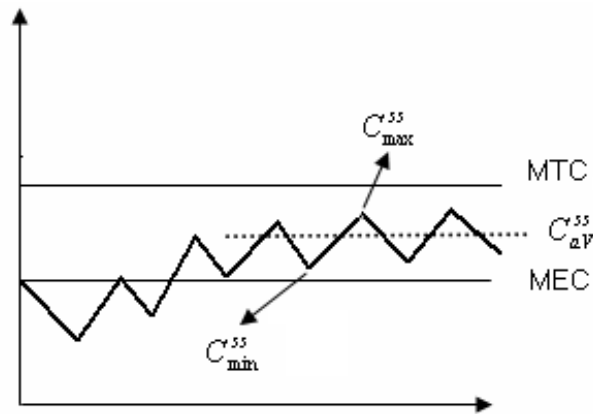
سندرس هنا حالتين:

- حالة تكرار الحقن الوريدي السريع.
- حالة تكرار الجرعة الفموية كمثال للإعطاء خارج الوريدي.



حركة الدواء في حالة الحقن الوريدي المتكرر:

- نتيجة لتكرار الجرعة الوريدية D بفواصل زمنية محددة Dosing interval (T) يبدأ الدواء بالتراكم تدريجياً في الدم إلى أن تصبح كمية الدواء التي يتخلص منها الجسم خلال الفترة T معادلة للجرعة المعطاة D في هذه الفترة. وعندها نحصل على ما يسمى بتركيز الحالة الثابتة.
- ✓ t تعني عند اللحظة t، أي عند لحظة معينة.
- ✓ T تعني الفترة الزمنية التي تفصل بين جرعتين، أي: $t_2 - t_1$.



- لا يختلف الحقن الوريدي عن غيره في هذه الحالة إلا في قيمة التوافر الحيوي المطلق F، فهو يساوي الواحد عندما يحقن الدواء وريدياً، أما في الحالات الأخرى فإنه يتراوح ما بين الصفر والواحد.
- إذا فرضنا أن الجرعة التي تعطى للمريض كل T من الزمن هي D، وثابتة سرعة التخلص الجسم من الدواء هي K، وأن حركة التخلص الجسم من الدواء هي من الدرجة الأولى، فإن الكمية المتبقية من الجرعة الأولى في الجسم بعد انتهاء زمن قدره T تساوي: $A = D \cdot e^{-K \cdot T}$
- وبعد إعطاء الجرعة الثانية (أي في الزمن t) تصبح كمية الدواء: $A = D + D \cdot e^{-K \cdot T}$

- وفي نهاية الفترة الثانية (أي في الزمن $2T$ من بدء إعطاء الدواء) تكون الكمية المتبقية في الجسم مساوية:

$$A = (D + D \cdot e^{-K \cdot T}) \cdot e^{-K \cdot T}$$

- بإعطاء الجرعة الثالثة في الزمن $2T$ تصبح كمية الدواء في الجسم مساوية:

$$A = D + D \cdot e^{-K \cdot T} + D \cdot e^{-K(2T)}$$

- في نهاية الفترة الثالثة (أي في الزمن $3T$) تصبح كمية الدواء في الجسم وبعد إعطاء الجرعة الرابعة:

$$A = D + D \cdot e^{-K \cdot T} + D \cdot e^{-K(2T)} + D \cdot e^{-K(3T)}$$

- وهكذا بعد انقضاء زمن قدره $[(n-1)T]$ وإعطاء الجرعة n تصبح كمية الدواء في الجسم:

$$A_{max_n} = D + D \cdot e^{-K \cdot T} + D \cdot e^{-K(2T)} + \dots + D \cdot e^{-K(n-1)T}$$

$$A_{max_n} = D \cdot [1 + e^{-K \cdot T} + e^{-K(2T)} + \dots + e^{-K(n-1)T}] \quad ①$$

- إذا رمزنا لما بين القوسين في الطرف الأيمن من المعادلة ① بـ b ؛ تصبح المعادلة كما يلي:

$$A_{max_n} = D \cdot b \quad ②$$

- باعتبار أن b :

$$b = 1 + e^{-K \cdot T} + e^{-K(2T)} + \dots + e^{-K(n-1)T} \quad ③$$

- وضربنا طرفي المعادلة بـ $e^{-K \cdot T}$ ، فإننا نحصل على:

$$b \cdot e^{-K \cdot T} = e^{-K \cdot T} + e^{-K \cdot 2T} + e^{-K \cdot 3T} + \dots + e^{-K \cdot n \cdot T} \quad ④$$

- بطرح ④ من ③ نحصل على:

$$b - b \cdot e^{-K \cdot T} = 1 - e^{-K \cdot n \cdot T} \quad ⑤$$

- بإصلاح المعادلة:

$$b = \frac{1 - e^{-K \cdot n \cdot T}}{1 - e^{-K \cdot T}} \quad ⑥$$

- بالتعويض بالمعادلة ②:

$$A_{max_n} = \frac{D \cdot (1 - e^{-K \cdot n \cdot T})}{1 - e^{-K \cdot T}} \quad ⑦$$

- كلما كبرت قيمة n صغرت قيمة $e^{-K \cdot n \cdot T}$ ، إلى أن تصبح الأخيرة مساوية للصفر عندما تكون $n = \infty$ ، وذلك

عندما تصل كمية الدواء إلى ما يقارب كمية الحالة الثابتة $A_{max_{ss}}$:

$$A_{max_{ss}} = \frac{D}{1 - e^{-K \cdot T}} \quad ⑧$$

حيث:

$A_{max_{ss}}$: كمية الدواء في الجسم في الحالة الثابتة بعد إعطاء آخر جرعة، وتدعى بالكمية القصوى في الحالة الثابتة.

K : ثابتة سرعة الإطراح. T : الزمن الفاصل بين الجرعات المتساوية.

- وتكون كمية الدواء الموجودة في الجسم في الحالة الثابتة قبل إعطاء آخر جرعة تدعى بـ (الكمية الدنيا في الحالة الثابتة):

$$A_{min_{ss}} = A_{max_{ss}} - D \quad (9)$$

- أيضاً يمكن القول: بأنها كمية الدواء المتبقية في الدم من الكمية القصوى $A_{max_{ss}}$ بعد انقضاء T من الزمن:

$$A_{min_{ss}} = A_{max_{ss}} \cdot e^{-K.T} \quad (10)$$

- إذاً حساب كمية الدواء في الدم في الزمن t بعد إعطاء آخر جرعة والوصول للحالة الثابتة؛ فإنه يمكننا استعمال المعادلة التالية:

$$A_{t_{ss}} = A_{max_{ss}} \cdot e^{-K.T} \quad (11)$$

- من المعادلات السابقة، يمكننا حساب تركيز الدواء في الدم في كل من الحالات السابقة، وذلك بتقسيم طرفي المعادلة: (8) و (10) و (11) على V_d : (حيث $A = V_d \cdot C$) فنحصل على:

$$C_{max_{ss}} = \frac{D}{V_d(1-e^{-K.T})} \quad (12)$$

$$C_{min_{ss}} = C_{max_{ss}} \cdot e^{-K.T} \quad (13)$$

$$C_{t_{ss}} = \frac{D \cdot e^{-K.T}}{V_d \cdot (1-e^{-K.T})} \quad (14)$$

- كما يمكننا حساب $C_{min_{ss}}$ و $C_{max_{ss}}$ باستعمال المعادلة التالية:

$$C_{min_{ss}} = C_{max_{ss}} - \frac{D}{V_d} \quad (15)$$

- ويمكن حساب متوسط تركيز الحالة الثابتة للدواء في الدم $C_{av_{ss}}$ في حالة تكرار الجرعة نفسها على فترات متساوية T من المعادلة التالية:

$$C_{av_{ss}} = \frac{D}{K \cdot V_d \cdot T} \quad (16)$$

- و تكون المعادلة الرياضية التي تصف تغير تركيز الدواء في الدم هي:

$$C_p = \frac{D}{V_d} \left(\frac{1 - e^{-K \cdot n \cdot T}}{1 - e^{-K \cdot T}} \right) \times e^{-K \cdot t}$$

حيث: **T**: الفاصل الزمني بين الجرعات.

D: الجرعة الوريدية المعطاة بشكل متكرر.

n: عدد الجرعات المعطاة.

t: الزمن.

و يمكن حساب المعاملات الحركية (C_{max}^{ss}) و (C_{min}^{ss}) و (C_{av}^{ss}):

$$C_{max}^{ss} = \frac{D}{Vd.(1 - e^{-kT})}$$

$$C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} - \frac{D}{Vd}$$

$$C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} . e^{-kT}$$

$$C_t^{ss} = \frac{D . e^{-kt}}{Vd.(1 - e^{-kT})}$$

ونستخدم المعادلة التالية لحساب متوسط تركيز الحالة الثابتة من الدواء في الدم في حالة تكرار الجرعة الوريدية D على فترات متساوية T:

$$C_{av}^{ss} = \frac{D}{K . V_d . T}$$

✓ من المعادلة نلاحظ أن C_{av}^{ss} يتناسب طردياً مع الجرعة المعطاة، وعكساً مع ثابتة سرعة الإطراح وحجم التوزع الظاهري والفاصل الزمني بين الجرعات. وأيضاً يتناسب عكساً مع التصفية الكلية للدواء من الجسم ($Cl_T = K . V_d$). (لأن $Cl_T = K . V_d$).

✓ أيضاً من المعادلة الأخيرة نلاحظ: لكي نحصل على نفس متوسط تركيز الحالة الثابتة دائماً، إذا زدنا الجرعة D يجب أن نزيد الفاصل الزمني بين الجرعات T أيضاً، والعكس صحيح.

وإذا كان المريض يعاني من قصور كلوي (أي Cl_T نقصت)، فيجب أن نخفض الجرعة D أو نزيد الفاصل بين الجرعات T؛ حتى نحافظ على C_{av}^{ss} ثابتة.

$$C_{av}^{ss} = \frac{D}{Cl_T . T}$$

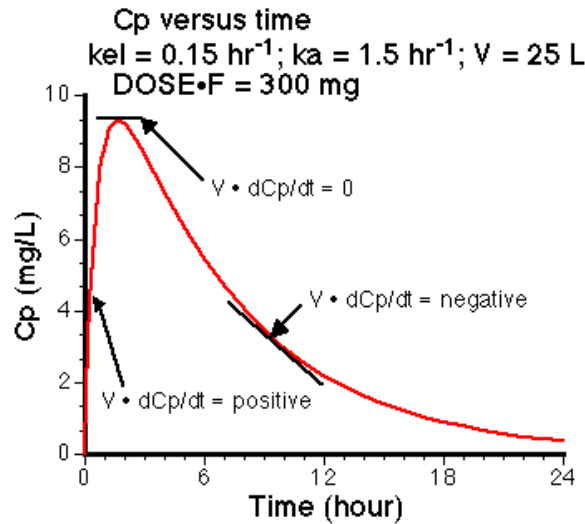
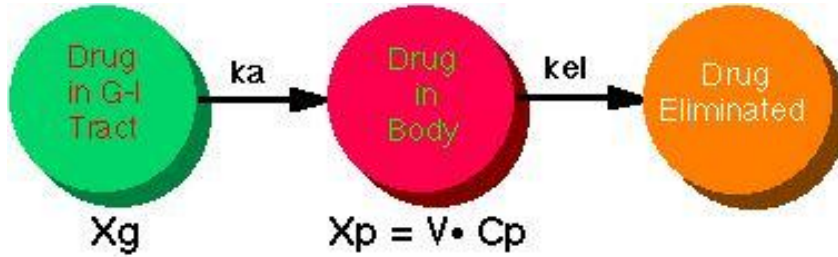
مسألة:

احسب تركيز الحالة الثابتة الأقصى والأدنى للكلينداميسين في الدم عند مريض يعطى 600 ملغ من هذا الدواء كل 8 ساعات زرقاً بالوريد مع العلم أن حجم التوزع الظاهري للكلينداميسين هو 74 ليتراً وأن نصف عمره الحيوي في هذا المريض هو 3 ساعات.

حركة الدواء في حال إعطاء عدة جرعات عن طريق الفم:

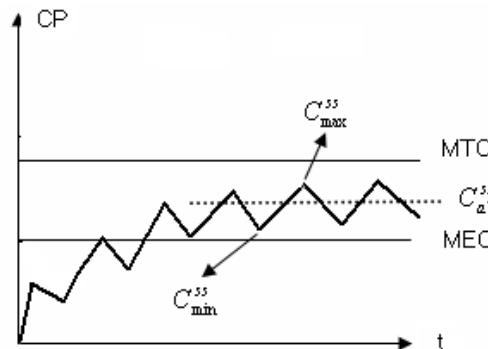
تتم المعالجة الدوائية لأغلب الأمراض وخاصة المزمنة منها بإعطاء الدواء عن طريق الفم لفترة طويلة من الزمن تتكرر فيها الجرعة نفسها D وعلى فترات متساوية T .

وينتج عن هذا (لدى رسم منحني تركيز الدواء في البلازما – زمن) منحني له شكل أسنان المنشار يتراوح ما بين قيمة دنيا C_{min} وقيمة عليا C_{max} متوسطها أشبه ما يكون بالثابت، وكلما كانت الفترة الفاصلة بين الجرعتين أصغر كان التآرجح في التركيز صغيراً وكان التأثير منتظماً.



ونتيجة تكرار الجرعة على هذا المنوال، يبدأ الدواء بالتراكم تدريجياً إلى أن تصبح كمية الدواء التي يتخلص منها الجسم في الفترة T معادلة للكمية التي تدخل الدم $D \times F$ في هذه الفترة. وعندها نحصل على ما يسمى بتركيز الحالة الثابتة steady-state concentration.

إذا ما تم تثبيت الجرعة المعطاة والفاصل الزمني بين الجرعات يكون كل من: C_{max}^{ss} و C_{min}^{ss} و C_{av}^{ss} ثابتاً أيضاً.



حركة الدواء في حال إعطاء عدة جرعات عن طريق الفم:

يمكن أن يعبر عن تغيرات تركيز الدواء في البلازما بدلالة الزمن بعد إعطاء عدة جرعات بالمعادلة التالية:

$$C_p = \frac{F \cdot K_a \cdot D}{V_d(K_a - K)} \left[\left(\frac{1 - e^{-K \cdot n \cdot T}}{1 - e^{-K \cdot T}} \right) \cdot e^{-K \cdot t} - \left(\frac{1 - e^{-K_a \cdot n \cdot T}}{1 - e^{-K_a \cdot T}} \right) \cdot e^{-K_a \cdot t} \right]$$

n: عدد الجرعات.

K: ثابتة الإطراح.

K_a: ثابتة الامتصاص.

T: الفاصل بين الجرعات.

D: الجرعة المعطاة.

F: التوافر الحيوي للدواء.

V_d: حجم التورع الظاهري.

T: الزمن بعد إعطاء الجرعة n.

يمكن الوصول نظرياً إلى تركيز الحالة الثابتة بعد إعطاء عدد كبير من الجرعات $n = \infty$ ، عندها تصبح المعادلة السابقة كالتالي:

$$C_p = \frac{F \cdot K_a \cdot D}{V_d(K_a - K)} \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-K \cdot T}} \right) \cdot e^{-K \cdot t} - \left(\frac{1}{1 - e^{-K_a \cdot T}} \right) \cdot e^{-K_a \cdot t} \right]$$

من هذه المعادلة يمكن حساب C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} :

$$C_{max}^{ss} = \frac{F \cdot D}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-K \cdot T}} \right) \cdot e^{-K \cdot t_p}$$

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

$$C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} - \frac{F \cdot D_0}{V_d}$$

t_p : هو الزمن اللازم للحصول على التركيز الأقصى بعد إعطاء جرعة الدواء بعد الوصول إلى تركيز الحالة الثابتة. ويمكن حسابه من المعادلة:

$$t_p = \frac{2.303}{K_a - K} \log \frac{K_a(1 - e^{-K \cdot T})}{K(1 - e^{-K_a \cdot T})}$$

ونحسب C_{av}^{ss} من المعادلة:

$$C_{av}^{ss} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot K \cdot T}$$

كما يمكن حساب C_{av}^{ss} بعد إعطاء نظام علاجي متعدد الجرعات بغض النظر عن طريق الإعطاء من المعادلات التالية:

$$C_{av}^{ss} = \frac{[AUC]_0^\infty}{T}$$

وبتعويض: $\leftarrow [AUC]_0^\infty = \frac{F \cdot D}{Cl_T}$

$$C_{av}^{ss} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot K \cdot T}$$

ملاحظات عامة:

- ✓ الاختلاف الكبير بين C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} يمكن أن يكون خطيراً في بعض الأحيان وخاصة في حالة الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة.
- ✓ كلما كان عدد الجرعات أكبر كان الفاصل الزمني بين الجرعات أقل، وبالتالي يكون الفرق بين C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} أصغر.
- مثلاً: إن إعطاء 500 ملغ من دواء كل 6 ساعات سوف يؤدي إلى قيمة C_{av}^{ss} مماثلة لإعطاء جرعة 250 ملغ كل 3 ساعات، بينما الفروق بين C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} يمكن أن تنخفض لمقدار النصف.
- ✓ في حالة الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة فالفاصل بين الجرعات يجب ألا يزيد عن نصف العمر الحيوي للدواء $t_{1/2}$.
- ✓ يمكن الاستفادة من المعادلات السابقة في تصميم نظام علاجي (الجرعة والفواصل الزمنية بين الجرعات) لمريض ما يستخدم دواءً معيناً.

مسألة:

صمّم نظاماً علاجياً مناسباً لإعطاء دواء البروكيناميد لمريض يزن 80 كغ، فإذا علمت أن النافذة العلاجية لهذا الدواء هي 4-8 ملغ/ل وأن نسبة الامتصاص للدواء هي 85% وأن نصف العمر الحيوي للدواء 3 ساعات وحجم التوزيع الظاهري 2 ل/كغ.

الحل:

$$*** C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} \times e^{-KT}$$

لتصميم نظام علاجي يجب حساب:

D: الجرعة.

T: الفاصل بين الجرعات.

$$*** C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} - \frac{F \times D}{V_d}$$

حساب V_d :

$$V_d = 2 \times 80 = 160 \text{ L}$$

$$C_{\min}^{ss} = 4$$

$$C_{\max}^{ss} = 8$$

$$F = 0.85$$

بالتعويض

$$4 = 8 - \frac{0.85 \times D_0}{160}$$

$$D_0 = 753 \text{ mg}$$

$$C_{\min}^{ss} = C_{\max}^{ss} \times e^{-kT}$$

$$4 = 8 \times e^{-kT}$$

$$4 = 8 \times e^{-\left(\frac{0.693}{3}\right)T}$$

لوغارتم الطرفين

$$T = 3 \text{ hr}$$

تراكم الدواء في الجسم Drug Accumulation:

نتيجة لإعطاء الدواء بجرعات متكررة ضمن فواصل زمنية محددة مناسبة يحدث ما يسمى بتراكم الدواء، والذي يمكن قياسه بعامل يسمى **نسبة تراكم الدواء في الجسم R_{ac}** :

وتعرّف بأنها حاصل قسمة متوسط كمية الدواء في الحالة الثابتة A_{av}^{ss} على الجرعة الوريدية المعطاة (أو الجرعة \times التوافر الحيوي المطلق للدواء في حالات الإعطاء خارج الوريدي) كل T من الزمن.

$$R_{ac} = A_{av}^{ss}/F.D$$

$$A_{av}^{ss} = \frac{F.D}{K.T} \text{ كما نعلم: } \text{🌈}$$

وبالتعويض في المعادلة السابقة نجد:

$$R_{ac} = \frac{F.D}{\frac{K.T}{F.D}}$$

$$R_{ac} = \frac{1}{K.T}$$

وهو معامل يتعلق بنصف العمر الحيوي للدواء والفواصل الزمنية بين الجرعات ولا يتعلق بالجرعة.

ويمكن حسابه من العلاقة التالية: $R_{ac} = \frac{1}{K.T}$

وبتعويض $K = \frac{0.693}{t_{1/2}}$

$$R_{ac} = \frac{1.44 \times t_{1/2}}{T}$$

مسألة:

ماهي قرينة تراكم البروكينايميد في مريض يعطى جرعة من هذا الدواء قدرها 500 ملغ كل 4 ساعات، مع العلم أن نصف العمر الحيوي للدواء 3 ساعات.

الحل:

$$R_{ac} = \frac{1.44 \times 3}{4} = 1.08$$

ملاحظات:

- يدل R_{ac} على مدى تراكم الدواء في الجسم نتيجة لتكرار الجرعة على فترات متساوية، فكلما كانت كبيرة كان مدى التراكم كبيراً.
- إذا أعطي الدواء بمقدار جرعة ثابتة وبفواصل زمنية ثابتة (كما هو الحال في حالة النظام العلاجي متعدد الجرعات) فإن كمية الدواء في الجسم سوف تزداد ثم تنخفض إلى مستوى أعلى من القمة التي تم الحصول عليها من الجرعة البدئية.
- يحدث تراكم الدواء عندما تعطى الجرعة التالية بعد فاصل زمني أقل من الزمن اللازم للتخلص من الجرعة السابقة.
- إذا أعطيت الجرعة التالية بعد فاصل زمني أطول من الزمن اللازم للتخلص من الجرعة السابقة فإن تراكم الدواء لن يحدث.
- عند وصول تركيز الدواء إلى الحالة الثابتة فإن تراكيز الدواء في البلازما تتأرجح ما بين التركيز الأعظمي في الحالة الثابتة والتركيز الأدنى في الحالة الثابتة. وهاتان القيمتان ثابتتان ولا تتغيران من جرعة إلى أخرى.
- إذا أعطي الدواء بنظام علاجي نتج عنه C_{max}^{ss} في الحالة الثابتة تساوي $(C_{n-1})_{max}$ أي بعد الجرعة الأولى فإنه لا يوجد تراكم للدواء في الجسم.
- أما إذا كانت $(C_{n-1})_{max}$ أصغر من C_{max}^{ss} فيكون هناك تراكم للدواء في الجسم.
- C_{max}^{ss} : يعتبر عاملاً مهماً في تحديد سلامة استخدام الدواء ويجب أن يبقى دوماً أقل من MTC، وهو أيضاً يدل على مدى تراكم الدواء في الجسم.

هناك ما يسمى بالزمن اللازم للوصول إلى نصف تركيز الحالة الثابتة $t_{1/2\ C_{ss}}$ ، وهو يرتبط بنصف العمر الحيوي للدواء من خلال **معادلة Van Rossum-Tomey**:

$$t_{1/2\ C_{ss}} = t_{1/2} \cdot \left(1 + 3.3 \log \frac{K_a}{K_a - K} \right)$$

هذه المعادلة تطبق في حالة إعطاء دواء بجرعات متكررة بالطريق خارج الوريدي.

من هذه المعادلة نجد أن **الوقت اللازم للوصول إلى حالة التركيز الثابتة يعتمد على (نصف العمر الحيوي للدواء) ولا يتعلق بـ (مقدار الجرعة الدوائية) ولا (عدد الجرعات) ولا (الفاصل الزمني بين الجرعات).**

في حالة الإعطاء الوريدي يكون:

$$t_{1/2\ C_{ss}} = t_{1/2}$$

أي أن الزمن اللازم للحصول على 50% من تركيز الدواء في الحالة الثابتة يساوي نصف العمر الحيوي للدواء.

عملياً (في التطبيق السريري للمعالجة الدوائية):

- الزمن اللازم للوصول إلى 90% من تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما يساوي $3.3 \times t_{1/2}$.
- الزمن اللازم للوصول إلى 99% من تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما يساوي $6.6 \times t_{1/2}$.
- كلما كان الفاصل الزمني بين الجرعات أقصر (أي أن معدل إعطاء الدواء أكبر)، فإننا نحصل على تركيز الدواء في الحالة الثابتة أعلى. أي: $T \downarrow \leftarrow C_{av\ ss} \uparrow$
- عدد الجرعات اللازمة للوصول إلى 99% من تركيز الحالة الثابتة (في حالة الإعطاء الفموي المتكرر) هو:

$$t = n.T$$

$$n = \frac{6.6 \times t_{1/2}}{T}$$

أي إذا أعطي الدواء بفواصل زمنية مساوية لنصف العمر الحيوي فإن 6.6 جرعة تكون مطلوبة للوصول إلى 99% من تركيز الحالة الثابتة.

- عدد الجرعات اللازمة للوصول إلى 95% من تركيز الحالة الثابتة: $n = 5 \times t_{1/2}$.
- كلما كان الفاصل الزمني بين الجرعات أقصر T (أي أن معدل إعطاء الدواء أكبر)، كلما كان تركيز الدواء في الحالة الثابتة أعلى.
- إذا أعطي الدواء بفواصل زمنية أكبر من **4 أنصاف أعمار حيوية** فإنه لن يكون هناك تراكم للدواء لأنه خلال $4.3 \times t_{1/2}$ ينطرح 95% من الدواء.

يجب الانتباه إلى أن C_{av}^{ss} ليس متوسطاً حسابياً لـ C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} : لأن تركيز الدواء في البلازما ينخفض بشكل أسي.

تصميم النظام العلاجي:

عند تصميم نظام علاجي لمريض ما وخاصة معالجة الأمراض المزمنة منها، فيجب أن ننظر أولاً لحالة كل مريض على حدة، نظراً للاختلاف الكبير بين الأفراد من ناحية (الامتصاص، التوزيع، الإطراح).

سؤال: ماهي الأمور التي يجب مراعاتها عند تصميم نظام علاجي؟

1. تحديد فيما إذا كان الدواء تركيز أدنى للتأثير MEC أو أنه يحدث تأثيره بغض النظر عن التركيز الناتج، كما هو الحال في بعض المضادات الحيوية وبعض الأدوية المضادة للسرطان.
 2. معرفة النافذة العلاجية للدواء المراد استعماله؛ فإذا كانت هذه النافذة صغيرة، ترتب علينا **حساب الجرعة والفترة الفاصلة بين الجرعتين المتتاليتين T** بما يتناسب مع النافذة العلاجية والحالة المرضية.
 3. التأكد من فعالية الجرعة المعطاة من الأدوية وخاصة الأدوية التي تسبب اعتياداً؛ كالباربيتورات أو مضادات التخثر.
 4. تحديد الطريقة التي يجب أن يعطى بها الدواء على ضوء الحالة المرضية وسرعة ظهور التأثير.
 5. معرفة نصف العمر الحيوي للدواء، والتأكد فيما إذا كان نصف العمر الحيوي يتغير بحسب الحالة المرضية.
 6. يجب تصميم النظام العلاجي الذي يتناسب مع حياة المريض مع المحافظة على تأثير علاجي ثابت.
- لذا يمكن في بعض الأحيان استخدام مستحضرات دوائية ذات تحرر مبرمج (مديدة التأثير) لتقليل الاختلاف بين C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} أو استخدام دواء آخر من نفس الفصيلة ولكنه ذو نصف عمر حيوي أطول.

أنماط النظام العلاجي:

1) تكرار الجرعة دون إعطاء جرعة أولية هجومية:

الحالة التي تحدثنا عنها فيما سبق.

2) تكرار الجرعة مسبق بجرعة أولية هجومية:

كثيراً ما يلجأ الأطباء للحصول على تأثير دوائي سريع إلى إعطاء جرعة أولية تدعى الجرعة الهجومية Loading Dose، ثم إتباعها بجرعات داعمة maintaining dose.

الجرعة الهجومية D_L : هي الجرعة اللازمة للوصول إلى التركيز المنشود للدواء في الدم.

الجرعة الداعمة D_M : هي الجرعة اللازمة للتعويض عن الجزء الذي تخلص منه الجسم من الجرعة الأولية الهجومية في الفترة T.

المعادلات:

1. في حال الحقن الوريدي:

$$D_M = D_L \cdot (1 - e^{-K \cdot T})$$

2. في حال الإعطاء خارج الوريدي أو بشكل عام:

$$F \cdot D_M = F \cdot D_L \cdot (1 - e^{-K \cdot T})$$

مسألة 1:

إذا علمت أن متوسط نصف العمر الحيوي للديجوكسين في الإنسان هو 36 ساعة وأن 80% من الجرعة فقط تمتص إذا أخذ هذا الدواء عن طريق الفم. والمطلوب:

احسب الجرعة التي يجب إعطاؤها كل 24 ساعة إذا علمت أن الجرعة الأولية التي بدأ بها المريض هي 2 ملغ.

الحل:

$$F \cdot D_M = F \cdot D_L \cdot (1 - e^{-K \cdot T})$$

$$0.8 \times D_M = 0.8 \times 2 \times (1 - e^{-0.693/36 \times 24})$$

$$D_M = 0.74 \text{ mg}$$

مسألة 2:

إذا أعطي مريض وزن 74 كغ جرعة من النورتريببتيلين قدرها 0.4 ملغ/كغ ثلاث مرات يومياً وكان متوسط تركيز الحالة الثابتة الناتج هو 111 نانوغرام/مل ونصف العمر الحيوي له 32 ساعة والنسبة الممتصة منه 65%. والمطلوب:

1. احسب حجم التوزع الظاهري للنورتريببتيلين في هذا المريض.
2. احسب نسبة تراكم الدواء.
3. ما هو التركيز الأقصى والأدنى لهذا الدواء إذا أعطي لهذا المريض جرعة قدرها 0.3 ملغ/كغ أربع مرات يومياً لفترة طويلة من الزمن.
4. احسب التصفية الكلية للجسم من الدواء عند هذا المريض.

الحل؟؟؟

مسألة 3:

أعطي لمريض بالغ ذكر (عمره 46 سنة، وزنه 81 كغ) دواء التتراسكلين عن طريق الفم بجرعة 250 ملغ كل 8 ساعات لمدة أسبوعين. بالرجوع إلى المراجع وجد بأن التوافر الحيوي للتتراسكلين حوالي 75%، وله حجم توزع ظاهري 1.5 ل/كغ، ونصف العمر الحيوي له حوالي 10 hr. ثابتة الامتصاص 0.9 ساعة¹.

من هذه المعلومات احسب:

1. C_{max} بعد الجرعة الأولى.
2. C_{min} بعد الجرعة الأولى.
3. تركيز الدواء في البلازما C_p بعد 4 ساعات من الجرعة السابعة.
4. $C_{min ss}$.
5. $C_{av ss}$.

انتهت المحاضرة