



دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی  
پایان نامه برای دریافت درجه دکتری حرفه‌ای

**عنوان:**

**ارزیابی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بدحال  
دچار آنمی: یک مطالعه پایلوت**

**نگارنده:**

**نسیم روشنی اصل**

**اساتید راهنما:**

**دکتر مجتبی مجتهدزاده**

**دکتر بیتا شهرامی**

**دکتر حمیدرضا شریف نیا**

**۱۴۰۳**

**شماره پایان نامه: [Comments]**









دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

**عنوان:**

**ارزیابی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بدحال  
دچار آنمی: یک مطالعه پایلوت**

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری حرفه‌ای  
در  
رشته داروسازی

**نگارنده:**

نسیم روشنی اصل

اساتید راهنما:

دکتر مجتبی مجتهدزاده

دکتر بیتا شهرامی

دکتر حمیدرضا شریف نیا

استاد مشاور:

دکتر فرهاد نجم الدین

دکتر محمد بیگلری

۱۴۰۳

شماره پایان نامه: [Comments]



## اظهار نامه دانشجو

**موضوع پایان نامه:** ارزیابی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بدحال

دچار آنمی: یک مطالعه پایلوت

اینجانب نسیم روشنی اصل دانشجوی دوره دکترای حرفه‌ای دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران گواهی می‌نمایم که تحقیقات ارائه شده در این پایان‌نامه توسط اینجانب انجام شده و صحت و اصالت مطالب نگارش شده مورد تایید می‌باشد و در موارد استفاده از کار دیگر محققان به مرجع مورد استفاده اشاره شده است. به‌علاوه گواهی می‌نمایم که مطالب مندرج در پایان‌نامه تاکنون برای دریافت مدرک توسط اینجانب یا فرد دیگری ارائه نشده است و هیچ‌بخش آن از کار سایر دانشجویان و محققین کپی نشده است. در تدوین متن پایان‌نامه دستورالعمل مصوب دانشگاه را به‌طور کامل رعایت کرده‌ام.

امضاء دانشجو: نسیم روشنی اصل

تاریخ:

## حق چاپ، نشر و مالکیت معنوی پایان نامه

- ۱- هرگونه کپی برداری به صورت کل پایان نامه یا بخشی از آن تنها با موافقت استاد راهنما مجاز می باشد.
- ۲- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه علوم پزشکی تهران می باشد و بدون اجازه کتبی دانشگاه به شخص ثالث قابل واگذاری نیست.
- ۳- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.



## تقدیر و سپاس گزاری



چکیده

## فهرست علائم و اختصارات

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

## فهرست جدول ها

صفحه

عنوان

## فهرست شکل ها

صفحه

عنوان





## فصل اول

### مقدمه، کلیات و بیان مسئله



## (۱) فصل اول: مقدمه، کلیات و بیان مسئله

### (۱-۱) آنمی

کم‌خونی وضعیتی است که با کاهش غلظت گلبول‌های قرمز یا هموگلوبین در خون مشخص می‌شود و توانایی خون برای حمل اکسیژن به بافت‌ها را مختل می‌کند. این وضعیت یک مشکل بهداشتی شایع در سراسر جهان است، به ویژه در کشورهای در حال توسعه که بخش قابل توجهی از جمعیت، از جمله کودکان و زنان باردار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. سازمان بهداشت جهانی کم‌خونی را بر اساس سطوح هموگلوبین تعریف می‌کند، به طوری که مقادیر کمتر از ۱۲ گرم بر دسی‌لیتر در زنان و ۱۳ گرم بر دسی‌لیتر در مردان به عنوان کم‌خونی طبقه‌بندی می‌شود. علل زمینه‌ای کم‌خونی متنوع هستند و از کمبودهای تغذیه‌ای گرفته تا بیماری‌های مزمن و شرایط ژنتیکی را شامل می‌شوند. (1)

### (۱-۱-۱) آنمی در بیماران ICU

کم‌خونی یک وضعیت شایع در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) است که علت‌شناسی آن چند عاملی بوده و شامل علل حاد و مزمن می‌شود. یکی از دلایل اصلی کم‌خونی در ICU از دست دادن خون است که از طریق نمونه‌گیری‌های مکرر خون برای آزمایش‌های تشخیصی، مداخلات جراحی و خونریزی‌های مخفی دستگاه گوارش رخ می‌دهد. علاوه بر این، بیماران بحرانی اغلب با کاهش طول عمر گلبول‌های قرمز (RBC) مواجه می‌شوند، که با واکنش ضعیف اریتروپویتیک ناشی از کاهش تولید اریتروپویتین و اثرات مهارى سیتوکین‌های التهابی بر عملکرد مغز استخوان تشدید می‌شود. (2) کمبودهای تغذیه‌ای، به ویژه آهن، ویتامین B12 و فولات نیز در بروز کم‌خونی در بیماران بحرانی نقش دارند. (3)

یکی دیگر از عوامل مهم کم‌خونی مرتبط با ICU، وضعیت موسوم به کم‌خونی ناشی از التهاب است که به دلیل واکنش ایمنی بدن به بیماری بحرانی ایجاد می‌شود. این وضعیت شامل تجمع آهن و کاهش تولید گلبول‌های قرمز است که به دلیل افزایش سطح هورمون هپسیدین، که دسترسی به آهن را محدود می‌کند، رخ می‌دهد. تجویز انتقال خون برای مدیریت کم‌خونی در بیماران ICU رایج است، اما مطالعات اخیر اثربخشی و ایمنی این روش را زیر سؤال برده‌اند. (4)

## ۲-۱) انتقال فراورده های خونی در بیماران بستری در ICU

شیوع نیاز به انتقال خون در بیماران ICU قابل توجه است، به طوری که تخمین زده می شود تا ۴۵٪ از بیماران ICU در طول اقامت خود نیاز به انتقال خون دارند. بیشتر انتقال های خون برای جبران کم خونی انجام می شود. علاوه بر این، کم خونی در این بیماران اغلب با کاهش طول عمر گلبول های قرمز (RBC) و کاهش پاسخ اریتروپوئیک به دلیل التهاب و کاهش تولید اریتروپوئیتین تشدید می شود. (4,5)

دلایل اصلی انتقال خون در بیماران ICU شامل از دست دادن حاد خون، کم خونی علامت دار شدید و در برخی موارد، حفظ سطوح هموگلوبین در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی است. آستانه های هموگلوبین برای انتقال خون به سمت رویکردی محدودتر تغییر کرده است، به طوری که انتقال خون در بیشتر بیماران تنها زمانی توصیه می شود که هموگلوبین به زیر ۷ گرم بر دسی لیتر کاهش یابد، به جز در بیماران قلبی که ممکن است آستانه های بالاتری لازم باشد. (6) سایر نشانه های خاص شامل مدیریت سندرم های حاد کرونری و رسیدگی به کمبودهای اکسیژن رسانی است که با روش های دیگر قابل اصلاح نیستند. (7)

با این حال، انتقال خون بدون داشتن موارد منع و خطرات بالقوه نیست. موارد منع شامل بیمارانی با کم خونی پایدار و غیرشدید است، که در آن ها خطرات انتقال خون ممکن است بیشتر از فواید آن باشد. علاوه بر این، انتقال خون غیرضروری می تواند شرایطی مانند نارسایی قلبی را تشدید کند، به دلیل بار بیش از حد گردش خون ناشی از انتقال (TACO) یا منجر به عوارضی مانند آسیب حاد ریوی مرتبط با انتقال خون (TRALI) شود. (8)

عوارض جانبی انتقال خون در ICU به ویژه نگران کننده است. جدا از TACO و TRALI، انتقال خون می تواند منجر به افزایش نرخ عفونت، نارسایی چند عضوی و طولانی تر شدن اقامت در ICU شود. مطالعات نشان داده اند که بیماران دریافت کننده انتقال خون در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت ها قرار دارند، به دلیل اثرات تعدیل کننده سیستم ایمنی ناشی از انتقال خون، و استفاده از خون های غیر کم-لکوسیت می تواند این خطرات را افزایش دهد. (9,10)

در نتیجه، هرچند انتقال خون همچنان یک مداخله حیاتی برای بیماران ICU باقی می ماند، استفاده از آن باید با احتیاط و بر اساس نشانه های دقیق انجام شود. خطرات مرتبط با انتقال خون، به ویژه در بیماران کم خونی پایدار، نیاز به رویکردی محافظه کارانه تر را نشان می دهد، که بر درمان های جایگزین و پایداری به استراتژی های محدود کننده انتقال خون برای به حداقل رساندن عوارض و بهبود نتایج بیمار تمرکز دارد.

### ۳-۱) جایگزین های فراورده های خونی

در بیماران بحرانی که در ICU بستری هستند، استفاده از جایگزین های انتقال خون برای درمان کم خونی ضروری است تا خطرات مرتبط با انتقال خون، مانند عفونت و تعدیل سیستم ایمنی، کاهش یابد. یکی از جایگزین های اصلی استفاده از عوامل محرک اریتروپوئز (ESAها) از جمله اریتروپویتین انسانی نوترکیب (rhEPO) است. ESAها با افزایش سطح اریتروپویتین درونی و تقویت تعداد رتیکولوسیت ها، تولید گلبول های قرمز خون را تحریک می کنند. هرچند نشان داده شده است که ESAها نیاز به انتقال خون را کاهش می دهند، استفاده از آن ها در ICU به موارد خاصی مانند بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه یا بیمارانی که به دلایل مذهبی انتقال خون را نمی پذیرند، محدود است. ESAها معمولاً به آهستگی عمل می کنند و ممکن است برای مدیریت حاد، به ویژه در بیمارانی با سطح بالای التهاب، که می تواند اثربخشی آن ها را مختل کند، مناسب نباشند. (11)

یک جایگزین دیگر، درمان آهن وریدی (IV) است که می تواند کمبود آهن را در بیمارانی که کم خونی آن ها ناشی از تخلیه ذخایر آهن یا اختلال در متابولیسم آهن است، برطرف کند. آهن وریدی به دلیل عبور از مشکلات جذب که معمولاً در مصرف خوراکی آهن مشاهده می شود، در بیماران بحرانی نسبت به مکمل های خوراکی ترجیح داده می شود. مطالعات نشان داده اند که مکمل آهن وریدی، در ترکیب با اریتروپویتین، می تواند نیاز به انتقال خون را بیشتر کاهش داده و سطح هموگلوبین را بهبود بخشد. آهن کربوکسی مالروز یکی از نمونه هایی است که به طور مؤثر برای درمان کم خونی پس از عمل در بیماران ICU استفاده شده و ایمنی و افزایش سطح هموگلوبین را بدون نیاز به انتقال خون نشان داده است. (12)

علاوه بر این، استراتژی های حفظ خون برای کاهش نیاز به انتقال خون اتخاذ شده اند. این موارد شامل کاهش نمونه گیری های تشخیصی خون، استفاده از تکنیک های بازیابی خون در حین جراحی و استفاده از محرک های محدود کننده انتقال خون است. استراتژی های محدود کننده انتقال خون، که شامل تجویز انتقال خون تنها زمانی است که سطح هموگلوبین به زیر یک آستانه خاص (معمولاً ۷ گرم بر دسی لیتر) کاهش یابد، نشان داده است که تعداد انتقال های خون را کاهش می دهد بدون اینکه نتایج بیماران را تحت تأثیر قرار دهد. با اتخاذ این تکنیک ها، همراه با جایگزین هایی مانند ESAها و آهن وریدی، پزشکان می توانند کم خونی را در بیماران بحرانی به طور ایمن تر و مؤثرتر مدیریت کنند. (13)

## ۴-۱) اریتروپوئین

اریتروپوئین یا EPO، یک هورمون گلیکوپروتئینی است که عمدتاً در کلیه ساخته می شود و توسط سلول های بینابینی قشر کلیه در پاسخ به هایپوکسی بافت ترشح می گردد. اریتروپوئین تنظیم کننده اصلی تولید گلبول های قرمز خون است و میتواند در جذب و تمایز سلول های پیش ساز اریتروئید عمل کند و به حفظ و بقای آنها کمک کند. این هورمون همچنین سنتز هموگلوبین را نیز تحریک میکند. (14) میزان غیرطبیعی پایین اریتروپوئین در خون میتواند نشان دهنده وجود اختلالاتی در مغز استخوان نظیر MDS، آنمی آپلاستیک، (15) و یا نارسایی کلیوی باشد. متعاقب پلی سیتمی و یا سوءمصرف اریتروپوئین (به طور مثال در ورزشکاران) میزان این هورمون در خون افزایش می یابد. میزان اریتروپوئین نرمال در رنج ۴ تا ۴۲ میلی واحد بر میلیتر (mU/ml) در نظر گرفته می شود.

تفسیر صحیح میزان اریتروپوئین غیرطبیعی به وضعیت خاص هر بیمار بستگی دارد. اریتروپوئین انسانی نوترکیب (rhEpo) و سایر عوامل تحریک کننده گلبول قرمز (ESAs) یکی از گزینه های مدیریت آنمی در بیماران مبتلا به آنمی است. با این حال، پیش تر تجویز اریتروپوئین در بیماران بدحال محدود بوده. زیرا اولاً، ESA ها به شیوه ای تاخیری عمل می کنند و افزایش رتیکولوسیت ها را تنها پس از یک تاخیر 3-4 روزه القا میکنند. دوماً، برخی از بیماران بدحال ممکن است با مقاومت به ESA به عنوان واسطه های التهابی، تکثیر سلولهای اریتروپوئیتیک و در دسترس بودن آهن را مختل میکنند. سوماً، دوزهای مورد استفاده ESA برای درمان بیماران ICU بالاتر از جمعیت های معمول است. دوزهای معمول هفتگی rhEpo 2000-8000 IU در کم خونی ناشی از نارسایی کلیوی و rhEpo-30000-40000 IU در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی می باشد. (11) با این حال، مطالعات جدیدتر منافع تجویز EPO در بیماران بدحال را به صورت اثربخشی مناسب این فرآورده در مدیریت آنمی و نیز کاهش نیاز بیماران به ترانسفیوژن مطرح کرده اند.

### ۴-۱-۱) خصوصیات فارماکوکینتیک اریتروپوئین

فارماکوکینتیک اریتروپوئین تزریقی وریدی (IV) با توزیع و پاکسازی سریع آن از جریان خون مشخص می شود. پس از یک دوز وریدی، اریتروپوئین کاهش تکنمایی در سطوح سرمی نشان می دهد که نشان دهنده یک فاز توزیع سریع و سپس یک فاز حذف آهسته تر است. در بزرگسالان سالم، حجم توزیع اریتروپوئین حدود ۷۶ میلی لیتر بر کیلوگرم است که نشان دهنده محدودیت گسترش آن فراتر از خون و فضاها خارج سلولی فوری است. نرخ پاکسازی آن تقریباً ۱۲ میلی لیتر در

ساعت به ازای هر کیلوگرم است و نیمه عمر اریتروپویتین پس از تزریق وریدی، بسته به دوز تجویز شده، حدود ۶ تا ۹ ساعت گزارش شده است. (16)

پس از تزریق وریدی، اریتروپویتین عمدتاً از طریق اندوسیتوز وابسته به گیرنده در مغز استخوان پاکسازی می‌شود، جایی که به گیرنده‌های اریتروپویتین (EPOR) روی سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید متصل می‌شود. این تعامل نه تنها تولید گلبول‌های قرمز خون را تحریک می‌کند، بلکه مولکول را نیز برای تخریب علامت‌گذاری می‌کند. حذف از طریق مسیرهای وابسته به گیرنده در مغز استخوان و مکانیسم‌های غیر اختصاصی در سایر بافت‌ها انجام می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که پاکسازی اریتروپویتین غیرخطی است و در دوزهای بالاتر به دلیل اشباع گیرنده‌ها، به ویژه در مغز استخوان، نرخ پاکسازی کندتر می‌شود. (17)

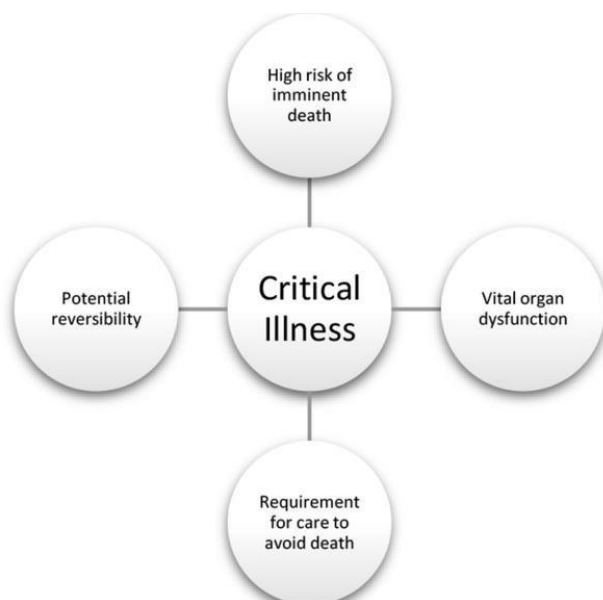
یکی دیگر از ویژگی‌های مهم فارماکوکینتیک اریتروپویتین تزریقی وریدی، تغییرات قلیل توجه در نیمه عمر و پاکسازی در میان جمعیت‌های مختلف بیماران است، به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا تحت دیالیز. در بیماران دیالیزی، پاکسازی اریتروپویتین کندتر است که می‌تواند نیمه عمر آن را در مقایسه با افراد سالم طولانی‌تر کند. با وجود پاکسازی کندتر، تجویز مکرر ممکن است همچنان ضروری باشد، زیرا پاسخ اریتروپوئیک در این بیماران کاهش یافته است. این مسئله بر نیاز به تنظیم دوزهای فردی بر اساس عملکرد کلیوی بیمار و درجه کم‌خونی تأکید می‌کند. (18)

فارماکوکینتیک اریتروپویتین همچنین نشان‌دهنده پاسخ وابسته به دوز است، به طوری که دوزهای بالاتر منجر به افزایش بیشتر در هموگلوبین و تعداد گلبول‌های قرمز خون می‌شود. با این حال، اثرات درمانی فقط به غلظت‌های پیک پلاسما بستگی ندارند، بلکه به مدت زمانی که سطوح مؤثر پلاسما حفظ می‌شود نیز وابسته هستند. این مواجهه طولانی برای تحریک مؤثر اریتروپوئز ضروری است. در عمل، تزریق وریدی اریتروپویتین اغلب در شرایط بالینی ترجیح داده می‌شود، جایی که افزایش سریع هموگلوبین مورد نیاز است، همانند بیماران مبتلا به کم‌خونی حاد یا بیمارانی که تحت جراحی‌های بزرگ قرار می‌گیرند. (19)

در کل، فارماکوکینتیک اریتروپویتین تزریقی وریدی بر پاکسازی سریع، اثرات وابسته به دوز و مکانیسم‌های وابسته به گیرنده تأکید دارد. این ویژگی‌ها بر اهمیت تنظیم دقیق دوز در بیماران بحرانی یا مبتلا به کم‌خونی مزمن برای بهینه‌سازی نتایج درمانی و در عین حال به حداقل رساندن خطرات مانند اشباع گیرنده‌ها یا کاهش پاسخ اریتروپوئیک تأکید می‌کنند. عوامل فردی بیمار مانند عملکرد کلیه، التهاب و سطوح پایه اریتروپویتین باید در طراحی پروتکل‌های درمانی در نظر گرفته شوند.

## ۵-۱) بیمار بدحال

تعریف پیشنهادی برای Critical illness وضعیتی از بدحالی با اختلال عملکرد اندام های حیاتی است که خطر بالای مرگ قریب الوقوع در صورت عدم ارائه مراقبت و پتانسیل برگشت پذیری دارد. (20)



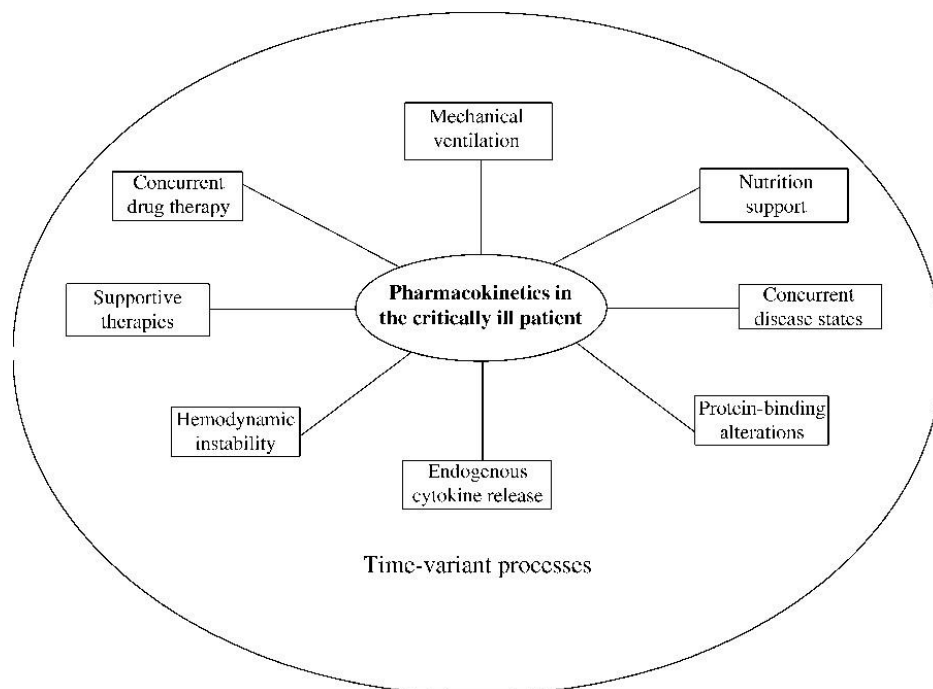
شکل ۱-۱ - عناصر تعریف کننده بیمار بدحال

چاندراشکار و همکاران می گویند: « Critical illness به هر شرایطی گفته می شود که نیاز به حمایت از نقص سیستم اندام های حیاتی داشته باشد که بدون آن بقا امکان پذیر نیست». پینتر و همکارانش می نویسند: «بیمار بدحال یا آسیب دیده به فردی گفته می شود که بیماری یا آسیبی دارد که یک یا چند سیستم اندام حیاتی را مختل می کند به طوری که احتمال وخامت قریب الوقوع یا تهدید کننده زندگی در وضعیت بیمار وجود داشته باشد.» Critical illness یک بیماری مولتی سیستم تهدید کننده حیات است. که می تواند باعث مرگ و میر شود . (21)

در اکثر بیماران critical illness با دوره ای از زوال فیزیولوژیکی دیده میشود . همه کادر درمان نقش مهمی در اجرای یک زنجیره ی پاسخ موثر دارند. ارزیابی بیمار بدحال توسط یک پزشک آموزش دیده باید انجام شود و باید در محیط اورژانس در چارچوب سیستم ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure) انجام شود. پروگنوزهای خوب متکی به شناسایی سریع و تشخیص و درمان قطعی می باشد. تغییرات فیزیولوژیکی در بیماران بدحال می تواند به طور قابل توجهی بر فارماکوکینتیک داروهای مورد استفاده در جمعیت بیماران بدحال تأثیر بگذارد. درک این تغییرات فارماکوکینتیک نسبت به بهینه سازی درمان دارویی ضروری است. در طول critically illness، تعادل ظریف بین محیط داخل محل تجویز و خواص فیزیکی داروها می تواند متفاوت از



شرایط عادی باشد که در نهایت منجر به اختلالات بالینی مهم در جذب دارو شود. این ناهنجاری ها ممکن است با تغییرات در متابولیسم، توزیع و حذف دارو ترکیب شود تا غلظت بهینه در محل عمل کمتر شود. در نتیجه، روش تجویزی داخل وریدی روش ترجیحی تجویز در بیماران بدحال است. (22)



شکل ۱-۲ - فارماکوکینتیک داروها در بیماران بدحال

سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (Systemic inflammatory response syndrome) یک وضعیت التهابی است که کل بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. (23) این وضعیت در واقع پاسخ بدن به یک تهاجم عفونی یا غیرعفونی است. با آنکه عنوان رسماً این عارضه به «التهابی» بودن آن اشاره دارد، اما در واقعیت، واجد هر دو بخش «التهابی» و «ضد التهابی» در خود است. سندرم پاسخ التهابی سیستمیک معمولاً منجر به نارسایی یک یا چند دستگاه زیستی بدن می‌شود. برخی از این عواقب عبارتند از: نارسایی حاد کلیه، شوک و سندرم نارسایی چند ارگانی، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک یک وضعیت خطرناک است که با بروز التهاب گسترده در بدن و نارسایی و اختلال دستگاه‌های زیستی مرتبط است. این عارضه نوعی سندرم آزادسازی سیتوکین است که طی آن، سیستم تنظیمی برخی سیتوکین‌ها به هم می‌خورد. سندرم پاسخ التهابی سیستمیک ارتباط نزدیکی با سپتیمی دارد که در آن، بیماران علاوه بر علائم این عارضه، نشانه‌هایی از ابتلا به عفونت را نیز دارند. بسیاری از متخصصان، معیارهای تشخیصی این عارضه را بیش از حد «حساس» میدانند، چرا که مطابق آن، تقریباً تمامی کسانی که در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بستری می‌شوند (بیش از ۹۰٪)، این معیارها را دارا هستند.

در خصوص اثربخشی و ایمنی تجویز اریتروپویتین در بیماران بدحال، متا آنالیزهای اخیر، کاهش نیاز به ترانسفیوژن گلبول های قرمز، و کاهش مرگ و میر را بدون اینکه افزایشی در ریسک ترومبوآمبولی و عوارض قلبی عروقی شود، گزارش کرده اند. اما استفاده از اریتروپویتین برای بیماران بدحال هنوز به طور گسترده پذیرفته نشده زیرا مستندات کافی شامل randomized controlled trials (RCTs) نیز مطالعات فارماکوکینتیک به خوبی انجام نشده است. (24) با این اوصاف، هدف از مطالعه حاضر، بررسی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین در بیماران بدحال مبتلا به آنمی در جهت یافتن دوزینگ بهینه این دارو در این جمعیت است

## فصل دوم

### بررسی متون



## ۲) فصل دوم: بررسی متون

### ۲-۱) اریترپوئین زیرجلدی

مطالعه‌ای که توسط وینسنت و همکاران (۲۰۰۶) انجام شد، به ارزیابی فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) اپوئین آلفا زیرجلدی یک بار در هفته در بیماران کم‌خون و بدحال در بخش‌های مراقبت‌های ویژه (ICU) پرداخته است. این مطالعه تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما شامل ۷۳ بیمار بود که ۴۸ نفر از آنها ۴۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی اپوئین آلفا دریافت کردند، در حالی که ۲۵ نفر دارونما دریافت کردند. هدف اصلی این مطالعه ارزیابی غلظت سرمی اریترپوئین و متغیرهای خونی مانند هموگلوبین (Hb)، شمارش رتیکولوسیت و شمارش کل گلبول‌های قرمز خون (RBC) بود. اپوئین آلفا به مدت چهار هفته، هر هفته یک بار تجویز شد و نمونه‌های PK/PD در زمان‌های مختلف برای تجزیه و تحلیل جمع‌آوری شدند. (25)

نتایج فارماکوکینتیک نشان داد که میانگین غلظت سرمی اریترپوئین ( $C_{max}$ ) در گروه دریافت‌کننده اپوئین آلفا در روز اول ۸۶۲ میلی‌واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر بود که تا روز هشتم به ۴۹۱ میلی‌واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر کاهش یافت و زمان رسیدن به غلظت اوج ( $T_{max}$ ) حدود ۲۳.۱ ساعت پس از دوز اول بود. سطح زیر منحنی غلظت-زمان ( $AUC_0-T_{last}$ ) در روز اول ۳۵,۹۳۴ میلی‌واحد بین‌المللی بر ساعت بر میلی‌لیتر بود و تا روز هشتم به ۲۰,۹۲۱ میلی‌واحد بین‌المللی بر ساعت بر میلی‌لیتر کاهش یافت. نیمه‌عمر اپوئین آلفا حدود ۲۳.۸ ساعت بود که نشان‌دهنده نرخ جذب پایدار در طول دوره درمان بود. سطح سرمی اریترپوئین در گروه دارونما به‌طور قابل توجهی پایین‌تر باقی ماند، که نشان‌دهنده پاسخ درون‌زای<sup>۱</sup> کم در بیماران به شدت بیمار بود. (25)

از نظر فارماکودینامیک، گروه دریافت‌کننده اپوئین آلفا افزایش بیشتری در شمارش رتیکولوسیت‌ها نسبت به گروه دارونما نشان داد، به طوری که میانگین  $AUC(RETI)_0-T_{last}$  برای اپوئین آلفا ۱۱۱٪/روز بود، در حالی که برای دارونما ۸۳.۵٪/روز بود. تغییر میانگین سطح هموگلوبین از خط پایه تا روز ۲۹ برای اپوئین آلفا ۱.۹ گرم در دسی‌لیتر و برای دارونما ۱.۶ گرم در دسی‌لیتر بود، با این حال، تفاوت معناداری در شمارش گلبول‌های قرمز خون مشاهده نشد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که تجویز هفتگی ۴۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی اپوئین آلفا بی‌خطر بوده و به‌طور مؤثری تولید اریتروسیت‌ها را در بیماران به شدت بیمار تحریک کرد، هرچند تأثیر آن بر هموگلوبین و شمارش گلبول‌های قرمز تحت تأثیر خونریزی و وقایع انتقال خون قرار دارد. (25)

<sup>1</sup> Endogenous

مطالعه‌ای که توسط مک‌گوان و همکاران (۲۰۰۸) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) رژیم‌های دوزدهی<sup>۲</sup> طولانی‌مدت اپوئین آلفا در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه (CKD) که تحت دیالیز نبودند، پرداخت. سی و هشت بیمار به‌طور تصادفی یکی از چهار رژیم دوزدهی را دریافت کردند: ۵۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم سه بار در هفته، ۱۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی یکبار در هفته، ۲۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی هر دو هفته یکبار یا ۴۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی هر چهار هفته یکبار. نمونه‌های خون طی ۳۶ روز برای تحلیل PK و ارزیابی نشانگرهای PD مانند شمارش رتیکولوسیت‌ها، هموگلوبین (Hb) و شمارش گلبول‌های قرمز جمع‌آوری شد. (26)

نتایج PK نشان داد که سطح سرمی اریتروپویتین به‌صورت مرتبط با دوز افزایش یافت. مقادیر  $C_{max}$  به ترتیب برای گروه‌های سه بار در هفته ۷۵.۹ میلی‌واحد/میلی‌لیتر، یکبار در هفته ۱۹۳ میلی‌واحد/میلی‌لیتر، هر دو هفته یکبار ۳۶۸ میلی‌واحد/میلی‌لیتر و هر چهار هفته یکبار ۱۲۴۶ میلی‌واحد/میلی‌لیتر بود. نیمه‌عمر ( $t_{1/2}$ ) در سراسر رژیم‌های دوزدهی طولانی‌مدت نسبتاً ثابت بود (۲۷.۲-۳۰.۶ ساعت)، در حالی که کلیرنس سیستمیک ( $CL/F$ ) با کاهش تعداد دفعات تجویز، از ۱۱۰۳ میلی‌لیتر/ساعت در گروه یکبار در هفته به ۶۰۰ میلی‌لیتر/ساعت در گروه هر چهار هفته یکبار کاهش یافت. در مقایسه با رژیم سه بار در هفته، مواجهه کلی با دارو در گروه‌های دوزدهی طولانی‌مدت ۱۶-۱۰۳ درصد بیشتر بود. (26)

تحلیل PD نشان داد که پاسخ رتیکولوسیت‌ها و هموگلوبین در تمام رژیم‌های دوزدهی مشابه بود. پاسخ رتیکولوسیت در ابتدا در گروه هر چهار هفته یکبار بیشتر بود اما در طول زمان با دیگر گروه‌ها همگرا شد. پاسخ‌های Hb و شمارش گلبول‌های قرمز در تمام رژیم‌ها ثابت بود، که نشان می‌دهد دوزدهی طولانی‌مدت اپوئین آلفا می‌تواند به اندازه رژیم سنتی سه بار در هفته مؤثر باشد. مطالعه هیچ تفاوت معناداری در رویدادهای نامطلوب بین گروه‌های درمانی گزارش نکرد و پیشنهاد می‌کند که رژیم‌های دوزدهی طولانی‌مدت اپوئین آلفا در این جمعیت بیماران ایمن و به خوبی تحمل می‌شوند. (26)

---

<sup>2</sup> Dosing

## ۲-۲) اریترپوئین وریدی

مطالعه‌ای که توسط فریمن و همکاران (۲۰۰۶) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک اپوئین آلفا داخل وریدی در کودکان مبتلا به سرطان که تحت شیمی‌درمانی myelosuppressive قرار داشتند، پرداخته است. این مطالعه تصادفی و دوسوکور شامل ۱۲ کودک بود که شش نفر از آنها اپوئین آلفا دریافت کردند و شش نفر دیگر دارونما. اپوئین آلفا با دوز اولیه ۶۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم تجویز شد و در صورتی که سطح هموگلوبین (Hb) تا هفته سوم یا چهارم حداقل ۱ گرم در دسی‌لیتر افزایش نیافت، دوز به ۹۰۰ واحد بین‌المللی افزایش می‌یافت. نمونه‌های خون در فواصل مشخصی طی ۲۴ ساعت پس از دوز اول و دوز دهم یا یازدهم برای اندازه‌گیری غلظت سرمی اپوئین گرفته شد و این غلظت‌ها با استفاده از روش الیزا (ELISA) آنالیز شد. (27)

تحلیل فارماکوکینتیک نشان داد که تفاوت‌های بین بیماران در پاکسازی اپوئین به‌طور قابل توجهی متغیر بود، به طوری که پس از دوز اول از ۰.۱۹ تا ۱.۰۸ لیتر در ساعت بر متر مربع متفاوت بود، در حالی که پس از دوز دهم یا یازدهم این تفاوت کمتر شد (۰.۱۵-۰.۲۵ لیتر در ساعت بر متر مربع). میانگین AUC<sub>0-24</sub> پس از دوز اول ۶۷.۱ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر در ساعت بود و تا دوز دهم یا یازدهم به ۱۲۶.۵ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر در ساعت افزایش یافت که نشان‌دهنده رابطه خطی بین دوز و غلظت سرمی اپوئین بود. پاکسازی اپوئین در این جمعیت کودکان مبتلا به سرطان با مطالعات قبلی در کودکان و بزرگسالان مبتلا به نارسایی کلیوی که اپوئین دریافت می‌کردند، سازگار بود. (27)

از نظر فارماکودینامیک، هیچ ارتباط معناداری بین پارامترهای فارماکوکینتیک و پاسخ Hb مشاهده نشد. با این حال، مطالعه نشان داد که کودکان دریافت‌کننده اپوئین نسبت به گروه دارونما نیاز کمتری به انتقال خون داشتند، به طوری که میانگین تعداد انتقال خون برای بیماران اپوئین پنج مرتبه و برای بیماران دارونما نه مرتبه بود. علاوه بر این، میانگین فاصله زمانی بین انتقال خون‌ها در گروه اپوئین طولانی‌تر بود (۲۱.۲ روز در مقابل ۱۲.۴ روز)، که نشان می‌دهد اپوئین ممکن است دفعات انتقال خون را در این جمعیت کاهش دهد. با وجود این روندها، مطالعه نتیجه‌گیری می‌کند که تحقیقات بیشتری با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر برای درک کامل مزایای اپوئین در کودکان مبتلا به سرطان مورد نیاز است. (27)

مطالعه‌ای که توسط آرولیگا و همکاران (۲۰۰۹) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) شش رژیم دوز مختلف اپوئین آلفا در بیماران به شدت بیمار و کم‌خون بدون

خونریزی حاد پرداخته است. این مطالعه تصادفی و باز شامل ۶۰ بیمار بود که به‌طور تصادفی در گروه‌های مختلف دوز اپوئین آلفا به‌صورت زیرجلدی (SC) یا وریدی (IV) به مدت ۱۵ روز قرار گرفتند. نقاط پایانی اصلی PK شامل غلظت سرمی اریتروپویتین و مساحت زیر منحنی غلظت-زمان (AUC) بود، در حالی که نقطه پایانی اصلی PD شمارش مطلق رتیکولوسیت (ARC) بود. (28)

مطالعه نشان داد که تجویز وریدی در مقایسه با تجویز زیرجلدی منجر به سطوح بالاتر سرمی اریتروپویتین شد، به طوری که غلظت اوج (Cmax) برای دوز وریدی بین ۱۵ تا ۴۵ دقیقه و برای دوز زیرجلدی بین ۲۴ تا ۳۶ ساعت مشاهده شد. میانگین AUC برای تجویز وریدی به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود، به‌طوری که گروه B (۴۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی IV یکبار در هفته) Cmax برابر با ۱۹,۳۹۸ میلی‌واحد بین‌المللی/لیتر نشان داد، در حالی که گروه A (۴۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی SC یکبار در هفته) Cmax برابر با ۴۳۴ میلی‌واحد بین‌المللی/لیتر داشت. با این حال، پاسخ رتیکولوسیتی، که با ARC اندازه‌گیری شد، در گروه‌های دریافت‌کننده زیرجلدی بالاتر بود (پاسخ اوج -ARC:  $169 \times 10^9/L$  در مقایسه با گروه‌های وریدی (۱۳۸-۱۴۷  $\times 10^9/L$ ), که نشان‌دهنده پاسخ اریتروپوئیک قوی‌تر در تجویز زیرجلدی بود. (28)

از نظر ایمنی، ۹۳٪ از بیماران حداقل یک عارضه جانبی را تجربه کردند که شایع‌ترین آنها تب (۱۸٪)، هیپوکالمی (۱۵٪) و هیپوفسفاتی (۱۵٪) بود. هیچ‌یک از رویدادهای نامطلوب جدی به داروی مطالعه مربوط نبود و میزان مرگ‌ومیر (n=13) به اپوئین آلفا نسبت داده نشد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که هر دو روش تجویز زیرجلدی و وریدی به خوبی تحمل شدند، اما دوز زیرجلدی، علیرغم سطوح سرمی پایین‌تر اریتروپویتین نسبت به وریدی، پاسخ رتیکولوسیتی قوی‌تری را نشان داد و هیچ مزیت واضحی برای دوزدهی مکرر یا دوز بارگیری مشاهده نشد. (28)



### ۲-۳) مقایسه انواع اریتروپوئین

مطالعه‌ای که توسط کرکوف و همکاران (۲۰۱۱) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک دو فرآورده اریتروپویتین انسانی نوترکیب (rHuEPO) شامل اپوئین زتا و اپوئین آلفا پرداخته است. این مطالعه به صورت دوسوکور، تصادفی، تک دوز و با طراحی متقاطع سه دوره‌ای روی ۴۸ داوطلب سالم انجام شد که هر کدام دوز ۱۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی از داروها را به صورت وریدی یا زیرجلدی دریافت کردند. نمونه‌های خون در فواصل مختلف جمع‌آوری و سطوح اپوئین با استفاده از روش الیزا اندازه‌گیری شد. هدف اصلی این مطالعه ارزیابی فراهمی زیستی و مقایسه پارامترهای فارماکوکینتیک مانند  $C_{max}$  (حداکثر غلظت) و AUC (مساحت زیر منحنی غلظت-زمان) بین دو فرمولاسیون بود. (29)

نتایج نشان داد که فراهمی زیستی سیستمیک اپوئین زتا پس از تجویز زیرجلدی حدود ۲۴ درصد بود که به اپوئین آلفا (حدود ۲۰ درصد) بسیار نزدیک است. میانگین نیمه‌عمر حذف اپوئین زتا ۲۴ ساعت بود که مشابه اپوئین آلفا بود. پس از تجویز وریدی، سطح اپوئین زتا طی ۷۲ ساعت به خط پایه بازگشت، در حالی که تجویز زیرجلدی به دلیل جذب کندتر، باعث افزایش طولانی مدت سطح دارو شد. مطالعه نشان داد که پس از تجویز زیرجلدی، هیچ تفاوت معناداری در پروفایل‌های فارماکوکینتیک بین اپوئین زتا و اپوئین آلفا وجود ندارد و هر دو فرمولاسیون نرخ جذب و پروفایل‌های غلظت پلاسما-زمان تقریباً یکسانی داشتند. (29)

این مطالعه همچنین ایمنی هر دو فرمولاسیون را تأیید کرد و هیچ رویداد جدی نامطلوبی گزارش نشد. در مجموع، ۱۰ رویداد نامطلوب خفیف (مانند سردرد و حالت تهوع) مشاهده شد که به طور مساوی بین گروه‌های اپوئین زتا و اپوئین آلفا توزیع شده بود. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که اپوئین زتا از نظر فارماکوکینتیکی معادل اپوئین آلفا است و آن را به عنوان یک جایگزین زیست‌مشابه مناسب برای درمان کم‌خونی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی پیشنهاد می‌کند. (29)

مطالعه‌ای که توسط یان و همکاران (۲۰۱۲) انجام شد، به ارزیابی مقایسه فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک HX575 (PD) (یک زیست‌مشابه اپوئین آلفا) با اپوئین آلفا مرجع با استفاده از یک مدل جمعیتی PK/PD پرداخت. این مطالعه شامل ۱۴۹ مرد سالم بود که دوزهای متعدد اپوئین آلفا (۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم) به صورت وریدی (IV) یا زیرجلدی (SC) سه بار در هفته به مدت چهار هفته دریافت کردند. نمونه‌های خون برای ارزیابی PK در فواصل مختلف پس از دوز اول و یازدهم جمع‌آوری شدند. داده‌های PK نشان داد که پاکسازی کل اپوئین آلفا در طول دوره

درمان افزایش یافت، که به افزایش تعداد گیرنده‌های اریتروپویتین به دلیل گسترش مغز استخوان نسبت داده شد و نشان‌دهنده فارماکوکینتیک غیر ایستا بود. (30)

یافته‌های عددی کلیدی شامل مدلی دو بخشی از PK با جذب متوالی بود که بهترین تطابق با داده‌ها را داشت. فراهمی زیستی (F) برای HX575 برابر ۰.۵۰۱ و برای مقایسه‌کننده ۰.۵۱۳ بود، در حالی که ثابت نرخ جذب مرتبه اول (ka) برای HX575 برابر ۰.۰۳۰۱ ساعت<sup>-1</sup> و برای مقایسه‌کننده ۰.۰۲۶۹ ساعت<sup>-1</sup> بود. پس از تجویز متعدد، هر دو دارو پروفایل‌های PK/PD مشابهی نشان دادند. پاکسازی کل در خط پایه حدود ۱.۰۴ لیتر در ساعت بود و پس از دوز دادن، این مقدار می‌توانست تا ۲.۴ برابر افزایش یابد، که به حذف گیرنده‌ای وابسته بود. (30)

پاسخ فارماکودینامیک، که با سطح هموگلوبین (HGB)، رتیکولوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز (RBC) اندازه‌گیری شد، تفاوت معناداری بین HX575 و اپوئین آلفا مرجع نشان نداد. در شبیه‌سازی‌های مبتنی بر مدل، رژیم دوز زیرجلدی یک‌بار در هفته (QW) مشابه از نظر اثربخشی با رژیم سه بار در هفته (TIW) بود، در حالی که رژیم وریدی QW نسبت به TIW وریدی کمتر مؤثر بود. این مطالعه تأیید کرد که HX575 از نظر فارماکولوژیکی معادل اپوئین آلفای مرجع در هر دو رژیم دوز وریدی و زیرجلدی است. (30)

مطالعه‌ای که توسط استالکر و همکاران (۲۰۱۶) انجام شد، به ارزیابی معادل بودن فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) Epoetin Hospira، یک زیست‌مشابه، با Epogen® در داوطلبان مرد سالم پرداخت. در این مطالعه، ۱۲۹ نفر به‌طور تصادفی انتخاب شدند تا تزریقات زیرجلدی ۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم از Epoetin Hospira یا Epogen را سه بار در هفته به مدت ۲۸ روز دریافت کنند. نقاط پایانی اصلی PK شامل مساحت زیر منحنی غلظت-زمان ( $AUC_{0-48}$ ) و حداکثر غلظت سرمی ( $C_{max}$ ) بود، در حالی که نقطه پایانی اصلی PD مساحت زیر منحنی اثر برای هموگلوبین (AUECHb) در طول دوره مطالعه بود. (31)

نتایج PK نشان داد که نسبت میانگین هندسی Epoetin Hospira (GMR) به Epogen برای  $AUC_{0-48}$  و  $C_{max}$  به ترتیب ۰.۹۷۴ (فاصله اطمینان ۰.۸۹۶-۱.۰۵۹) و ۰.۹۳۸ (فاصله اطمینان ۰.۸۳۹-۱.۰۴۹) بود که هر دو در محدوده معادل بودن ۰.۸-۱.۲۵ قرار داشتند و نشان‌دهنده معادل بودن PK بین این دو دارو بودند. میانگین  $AUC_{0-48}$  برای Epoetin Hospira برابر با ۳۰۴۸.۳۳ میلی‌واحد بین‌المللی/ساعت/میلی‌لیتر بود، در حالی که برای Epogen 3096.38 میلی‌واحد بین‌المللی/ساعت/میلی‌لیتر بود. همچنین  $C_{max}$  برای Epoetin Hospira برابر با ۱۲۰.۱۲ میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر و برای Epogen 126.70 میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر بود. به‌طور

مشابه، معادل بودن PD نیز با GMR برای AUECHb برابر با ۱.۰۰۶ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰.۹۹۶-۱.۰۱۶) تأیید شد که در محدوده معادل بودن از پیش تعیین شده قرار داشت. (31)

پروفاایل ایمنی در هر دو گروه مشابه بود و ۲۱.۲٪ از افراد دریافت کننده Epoetin Hospira و ۲۳.۸٪ از افراد دریافت کننده Epogen دچار رویدادهای نامطلوب (AE) شدند که شایع ترین آنها یبوست و اسهال بود. هیچ یک از افراد دچار آنتی بادی ضد rhEPO نشدند و یا رویدادهای نامطلوب جدی را تجربه نکردند. این مطالعه نتیجه گیری کرد که Epoetin Hospira از نظر PK و PD معادل Epogen است و استفاده از آن به عنوان یک جایگزین زیست مشابه را تأیید می کند. (31)

مطالعه ای که توسط آلون و همکاران (۲۰۰۲) انجام شد، به مقایسه فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) داربوئتین آلفا و اپوئتین آلفا در بیماران تحت همودیالیز به دلیل بیماری مزمن کلیه (CKD) پرداخت. در مجموع ۴۷ بیمار به طور تصادفی انتخاب شدند تا یا داربوئتین آلفا یک بار در هفته، داربوئتین آلفا سه بار در هفته، یا اپوئتین آلفا سه بار در هفته را به مدت حداکثر ۵۲ هفته دریافت کنند. هدف مطالعه ارزیابی تفاوت های سطح سرمی این داروها و اثرات آنها بر سطوح هموگلوبین پس از دوزدهی مکرر وریدی (IV) بود. (32)

نتایج نشان داد که نیمه عمر نهایی داربوئتین آلفا به طور قابل توجهی طولانی تر از اپوئتین آلفا است و تقریباً ۲ تا ۳ برابر بیشتر است. به طور خاص، در هفته ۱۲، نیمه عمر داربوئتین آلفا تجویز شده یکبار در هفته ۲۳.۴ ساعت بود، در حالی که برای اپوئتین آلفا ۸.۰ ساعت بود. داربوئتین آلفا همچنین پاکسازی کمتری داشت (۲.۰۰ میلی لیتر/ساعت/کیلوگرم در مقایسه با ۸.۵۸ میلی لیتر/ساعت/کیلوگرم برای اپوئتین) و حجم توزیع در حالت پایدار آن کمی بزرگتر بود. این نتایج نشان می دهد که داربوئتین آلفا حضور طولانی تری در سرم دارد و امکان دوزدهی کمتر مکرر را در مقایسه با اپوئتین آلفا فراهم می کند، در حالی که همچنان به طور مؤثری سطوح هموگلوبین هدف را در بیماران حفظ می کند. (32)

از نظر فارماکودینامیک، هر دو دارو به سطح هموگلوبین متوسط مشابهی (حدود ۱۱.۰ گرم/دسی لیتر) در حالت پایدار دست یافتند و هیچ تفاوت معناداری در پروفاایل های ایمنی مشاهده نشد. این مطالعه نتیجه گیری کرد که داربوئتین آلفا به دلیل نیمه عمر طولانی تر و پاکسازی آهسته تر، می تواند کمتر از اپوئتین آلفا تجویز شود و مدیریت کم خونی را برای بیماران مبتلا به CKD ساده تر کند. (32)

### ۱-۳-۲) فرمولاسیون های مختلف اپوتین آلفا

مطالعه‌ای که توسط یون و همکاران (۲۰۱۷) انجام شد، به مقایسه فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) دو فرمولاسیون اپوتین آلفا، Eporon® و Eprex®، در داوطلبان مرد سالم پرداخت. این کارآزمایی تصادفی، دوسوکور و متقاطع شامل ۴۲ شرکت کننده بود که هر کدام یک دوز زیرجلدی ۴,۰۰۰ واحد بین‌المللی از هر فرمولاسیون را در دو دوره جداگانه دریافت کردند. نمونه‌های خون تا ۱۴۴ ساعت پس از دوز برای ارزیابی غلظت سرمی اریتروپویتین (EPO) و نشانگرهای PD مانند شمارش رتیکولوسیت‌ها، هموگلوبین و سطح گلبول‌های قرمز جمع‌آوری شد. مطالعه پارامترهای PK مانند حداکثر غلظت سرمی (Cmax) و مساحت زیر منحنی (AUC) را ارزیابی کرد. (33)

نتایج نشان داد که پروفایل‌های زمانی غلظت سرمی EPO در هر دو فرمولاسیون قابل مقایسه بودند. نسبت میانگین هندسی Cmax (فاصله اطمینان ۹۰٪: ۰.۸۴۳-۰.۹۷۸) و AUCinf (فاصله اطمینان ۹۰٪: ۰.۹۹۹-۱.۱۰۱) در محدوده مقرراتی ۰.۸۰-۱.۲۵ بود، که نشان می‌دهد هر دو فرمولاسیون از نظر فارماکوکینتیک معادل هستند. علاوه بر این، نشانگرهای PD، از جمله شمارش رتیکولوسیت‌ها و سطح هموگلوبین، روندهای مشابهی را برای هر دو فرمولاسیون نشان دادند و هیچ تفاوت معناداری در حداکثر اثر مشاهده شده (ΔEmax) یا مساحت زیر منحنی اثر (ΔAUEC) مشاهده نشد. (33)

ارزیابی‌های ایمنی نشان داد که هر دو فرمولاسیون به خوبی تحمل شدند و بروز رویدادهای نامطلوب، از جمله سردردهای خفیف و واکنش‌های موضعی در محل تزریق، مشابه بود. هیچ آنتی‌بادی ضد دارو (ADA) در هیچ‌یک از افراد تشخیص داده نشد و هیچ رویداد نامطلوب جدی گزارش نشد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که Eporon® و Eprex® پروفایل‌های PK و PD معادل دارند و از استفاده متقابل آن‌ها در محیط‌های بالینی برای درمان کم‌خونی مرتبط با بیماری مزمن کلیوی پشتیبانی می‌کند. (33)

مطالعه‌ای که توسط سورگل و همکاران (۲۰۰۹) انجام شد، به بررسی معادل زیستی HX575 (bioequivalence)، یک اریتروپویتین آلفای نو ترکیب انسانی، در مقایسه با اریتروپویتین آلفای مرجع پس از تجویز مکرر وریدی پرداخت. در این کارآزمایی تصادفی، موازی و با برچسب باز، ۸۰ مرد بالغ سالم به دریافت ۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم از HX575 یا اریتروپویتین آلفای مرجع سه بار در هفته به مدت چهار هفته تخصیص داده شدند. هدف اصلی ارزیابی معادل زیستی بر اساس مساحت زیر منحنی اثر (AUEC) برای سطوح هموگلوبین (Hb) و پارامترهای فارماکوکینتیک از جمله AUCτ و Cmax بود. (34)

نتایج نشان داد که HX575 و اریتروپویتین آلفای مرجع از نظر فارماکوکینتیک معادل زیستی هستند. میانگین هندسی  $AUC_{\tau}$  برای HX575 برابر با ۸,۴۲۲ میلی واحد بین المللی/میلی لیتر\*ساعت بود، در حالی که برای مقایسه کننده ۹,۲۲۴ میلی واحد بین المللی/میلی لیتر\*ساعت بود و نسبت آن ۸۹.۲٪ (فاصله اطمینان ۹۰٪: ۸۲.۵-۹۶.۲٪) بود.  $C_{max}$  نیز با نسبت ۹۷.۵٪ (فاصله اطمینان ۹۰٪: ۹۱.۱-۱۰۴.۵٪) معادل زیستی بود. نتایج فارماکودینامیک نیز مشابه بود، به طوری که نسبت AUECHb در محدوده از پیش تعیین شده معادل زیستی ۹۶.۸٪ تا ۱۰۳.۲٪ قرار گرفت. (34)

هر دو درمان به خوبی تحمل شدند و تفاوت های معنادار بالینی در پروفایل های ایمنی مشاهده نشد. رویدادهای نامطلوب در گروه مقایسه کننده کمی بیشتر بود (۵۷ رویداد در مقابل ۳۸ رویداد در گروه HX575)، اما این تفاوت معنادار تلقی نشد. این مطالعه نتیجه گیری کرد که HX575 از نظر فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی معادل زیستی اریتروپویتین آلفای مرجع است و استفاده از آن به عنوان یک زیست مشابه قابل جایگزین برای درمان کم خونی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه پشتیبانی می شود. (34)

مطالعه ای که توسط فیشبین و همکاران (۲۰۱۸) انجام شد، به مقایسه ایمنی و اثربخشی اپوئتین آلفا-epbx، یک زیست مشابه<sup>۳</sup> اپوئتین آلفا، در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله پایانی (ESKD) که تحت همودیالیز و کم خونی بودند، پرداخت. در این کارآزمایی ۶۱۲ شرکت کننده به صورت تصادفی به دریافت اپوئتین آلفا-epbx یا اپوئتین آلفا به مدت ۲۴ هفته اختصاص یافتند. نقاط پایانی اصلی شامل میانگین سطح هفتگی هموگلوبین و دوز اپوئتین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن طی چهار هفته پایانی بود. نتایج نشان داد که تفاوت معناداری در سطح هموگلوبین (میانگین تفاوت مربعات کمترین: -۰.۱۲ گرم/دسی لیتر، فاصله اطمینان ۹۵٪: -۰.۲۵ تا ۰.۰۱) یا دوز اپوئتین (-۰.۳۷ واحد/کیلوگرم/هفته، فاصله اطمینان ۹۵٪: -۱۰.۴۰ تا ۱۱.۱۳) وجود نداشت و زیست مشابه بودن دارو در محدوده های معادل از پیش تعیین شده تأیید شد. (35)

هر دو گروه درمانی پروفایل های ایمنی مشابهی داشتند، به طوری که ۷۷.۱٪ از بیماران گروه اپوئتین آلفا-epbx و ۷۵.۳٪ از بیماران گروه اپوئتین آلفا دچار رویدادهای نامطلوب شدند. رویدادهای نامطلوب جدی کمی بیشتر در گروه اپوئتین آلفا مشاهده شد (۲۷.۰٪ در مقابل ۲۴.۹٪ در گروه اپوئتین آلفا-epbx). همچنین، میزان مرگ و میر بین گروه ها مشابه بود، به طوری که ۵ نفر در گروه اپوئتین آلفا-epbx و ۶ نفر در گروه اپوئتین آلفا بر اثر شرایطی مانند ایست قلبی و سپسیس فوت کردند که هیچ کدام به داروهای مطالعه مرتبط نبودند. (35)

<sup>3</sup> Bioequivalent

در معیارهای اثربخشی ثانویه، ۷۳.۲٪ از بیماران دریافت‌کننده اپوئتین آلفا-epbx و ۷۱.۴٪ از بیماران دریافت‌کننده اپوئتین آلفا تا هفته ۲۴ سطوح هموگلوبین را در محدوده هدف ۹.۰ تا ۱۱.۰ گرم/دسی‌لیتر حفظ کردند. درصد بیمارانی که نیاز به انتقال خون داشتند نیز بین دو گروه مشابه بود (۶.۳٪ در مقابل ۵.۹٪). این کارآزمایی نتیجه‌گیری کرد که اپوئتین آلفا-epbx از نظر اثربخشی و ایمنی معادل اپوئتین آلفا است و می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی با هزینه کمتر برای مدیریت کم‌خونی در بیماران مبتلا به ESKD ارائه شود. (35)

**فصل سوم**

**مواد و روش کار**





## ۳) فصل سوم: مواد و روش کار

مطالعه حاضر به صورت یک پژوهش پایلوت با هدف ارزیابی فارماکوکینتیک تک دوز اریتروپویتین آلفا با دوز ۰,۲۰۰۰ واحد وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی طراحی شد.

### ۳-۱) جمعیت هدف

جمعیت مورد مطالعه ما از گروه بیماران بدحال دچار آنمی بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال ۱۴۰۲ می باشد.

شرایط ورود شرکت کنندگان به مطالعه به شرح زیر بود:

- بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه
- Hb سرم  $> 9$  گرم در دسی لیتر
- سن ۱۸ تا ۶۵ سال
- بیماران دارای حداقل دو معیار از معیارهای سندروم التهابی سیستمیک (SIRS) بر اساس جدول ۳-۱
- انتظار اقامت در ICU حداقل ۷ روز پس از ورود به مطالعه بر اساس تشخیص پزشک معالج بیمار
- رضایت آگاهانه بیمار یا قیم قانونی وی
- بیمارانی که یک یا بیشتر از ۱ مورد از شرایط خروج از مطالعه را داشتند از این مطالعه خارج شدند. شرایط خروج از مطالعه به شرح زیر بود؛
- سابقه ترانسفیوژن طی ۷ روز قبل از ورود به مطالعه
- سابقه قبلی ترومبوز ورید عمقی یا آمبولی ریه
- تشنج تازه شروع شده
- فشار خون بالای کنترل نشده ( $SBP > 140$  و  $DBP > 90$ )
- سابقه بیماری ایسکمیک حاد قلبی یا عصبی
- سابقه نارسایی کلیه ( $eGFR < 60 \text{ mL/min}$ ) و بیماران تحت دیالیز
- بیماران مبتلا به کمبود آهن یا فولات در هنگام شروع مطالعه
- بیماران مبتلا هموگلوبینوپاتی
- بیماران باردار
- بیماران مبتلا به بیماری های مغز استخوان از جمله آنمی آپلاستیک و MDS

جدول ۱-۳ - سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

یافته	تعریف
دمای بدن	کمتر از ۶۳ درجه سلسیوس یا بیشتر از ۸۳ درجه سلسیوس
ضربان قلب	بیش از ۹۰ بار در دقیقه
تعداد تنفس	بیش از ۰۲ بار در دقیقه یا PaCO <sub>2</sub> کمتر از ۳۲ میلیمتر جیوه (۴/۳ کیلو پاسکال)
تعداد گلبول های سفید	کمتر از ۴۰۰۰ در میلیمتر مکعب، بیش از ۱۲'۰۰۰ در میلیمتر مکعب، یا ۰.۱٪ نوتروفیل های نابالغ (سلول های باند)

## ۲-۳) تجویز اریتروپوئین

بیماران شناسایی شده بر اساس معیارهای ورود و خروج ذکر شده توسط تیم متشکل از پژوهشگران و پزشکان معالج بیماران تحت بررسی قرار گرفتند و ۱۰ نفر از این افراد به طور تصادفی انتخاب شده و در صورت عدم وجود منع مصرف داروی اریتروپوئین از نظر پزشک معالج، تحت درمان با این دارو قرار گرفتند.

داروی مورد مطالعه از طریق تزریق دسترسی وریدی توسط پرستار ICU و با اصول استاندارد تجویز گردید. epoetin alfa با ۱۰ میلی لیتر محلول نرمال سالین (محلول نمکی ۰.۹٪) ترقیق شده و به آرامی طی حداقل ۱۰ دقیقه تزریق گردید. در مواردی که دسترسی به پمپ انفوزیون وجود داشت، تجویز دارو با استفاده از این پمپ و در بازه زمانی مشابه انجام شد. دسترسی وریدی قبل و بعد از استعمال دارو با استفاده از ۱۰ میلی لیتر محلول نرمال سالین شسته شد. همچنین تجویز دارو به گونه ای برنامه ریزی گردید که در بازه زمانی ۱ ساعت قبل و بعد از تجویز اپوئین آلفا، هیچ دارویی از طریق دسترسی وریدی استفاده شده تزریق نگردید.

## ۳-۳) جمع آوری اطلاعات بیماران

داده های دموگرافیک بیماران از جمله سن و جنسیت و همچنین SOFA score بیماران از طریق پرونده بالینی بیماران جمع آوری شد. همچنین جواب آزمایش CBC بیماران در روز قبل از شروع تجویز دارو نیز جمع آوری گردید.

نمونه های کامل خون<sup>۴</sup> برای تعیین غلظت اریتروپوئتین سرم براساس جدول ۲-۳ جمع آوری شد. به منظور انجام آزمایش ارزیابی سطح سرمی دارو، در هر بازه زمانی نمونه گیری تعداد ۳ نمونه جمع آوری شد. تعیین غلظت سرمی اریتروپوئتین با استفاده از روش double antibody sandwich ELISA توسط آزمایشگاه مرکزی بیمارستان سینا صورت گرفت. لازم به ذکر است کمترین سطح سرمی اریتروپوئتین قابل تشخیص با استفاده از این روش 7.8 mIU/ml است و این روش قادر به افتراق اریتروپوئتین اندوژن و اگزوژن نمی باشد.

جدول ۲-۳ - زمان بندی جمع آوری نمونه خون بیماران

شناسه نمونه	زمان جمع آوری نمونه
T <sub>0</sub>	۳۰ دقیقه قبل از شروع دارو
T <sub>1</sub>	یک روز بعد از اتمام تزریق دارو
T <sub>2</sub>	دو روز بعد از اتمام تزریق دارو
T <sub>3</sub>	سه روز بعد از اتمام تزریق دارو
T <sub>6</sub>	شش روز بعد از اتمام تزریق دارو
T <sub>8</sub>	هشت روز بعد از اتمام تزریق دارو
T <sub>10</sub>	ده روز بعد از اتمام تزریق دارو

### ۳-۴) آنالیز آماری و فارماکوکینتیک

تمامی متغیرهای کمی جمع آوری یا محاسبه شده در مطالعه زیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف از معیار و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد فراوانی) گزارش خواهد شد. پس از گزارش سطح اریتروپوئیتین سرم، پارامترهای فارماکوکینتیک دارو از جمله حداکثر غلظت سرمی (C<sub>max</sub>)، مساحت زیر منحنی غلظت سرمی-زمان از زمان T<sub>0</sub> - T<sub>2</sub> (AUC<sub>48</sub>)، حجم توزیع (Vd) و کلیرانس (Cl) با استفاده از نرم افزار MONOLIX محاسبه و مدل می شود.

<sup>4</sup> Whole blood samples



## فصل چهارم

## یافته ها



## ۴) فصل چهارم: یافته ها

مطالعه حاضر به صورت یک پژوهش پایلوت در بیماران بدحال دچار آنمی بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال ۱۴۰۲ صورت گرفت.

### ۴-۱) نمونه مورد مطالعه

جمعیت مورد بررسی در مطالعه حاضر شامل ۱۳ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال ۱۴۰۲ بود که شرایط ورود به مطالعه ذکر شده در بخش روش اجرا (ر.ک صفحه ۲۵) را برآورده می کردند و فاقد شرایط خارج از مطالعه بودند. میانگین سنی شرکت کنندگان مطالعه  $63.38 \pm 17.52$  سال بود و ۸ نفر (۶۱.۵۴٪) از شرکت کنندگان مذکر بودند. مشخصات دموگرافیک و یافته های آزمایشگاهی شرکت کنندگان در ابتدای مطالعه در ----- آورده شده است.

جدول ۴-۱ - مشخصات دموگرافیک و آزمایشات پایه ای شرکت کنندگان در زمان شروع مطالعه

متغیر	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	63.38	17.52
هموگلوبین خون (mg/dl)	8.55	0.82
سطح آهن سرم (μg/dl)	9.38	1.64
TIBC (μg/dl)	36.90	28.78
RBC (million / m <sup>3</sup> )	154.91	63.82
MCV (μm <sup>3</sup> )	2.89	0.33

### ۴-۲) سطح اریتروپوئین

همانگونه که در بخش روش اجرا شرح داده شد، اندازه گیری سطح اریتروپوئین سرم در ۷ بازه زمانی مختلف - از ۳۰ دقیقه پیش از تزریق دارو تا ۱۰ روز پس از تزریق دارو - و با روش double antibody switch ELISA صورت گرفت (ر.ک جدول ۲-۳ - زمان بندی جمع آوری نمونه خون بیماران). بدین ترتیب آنالیز فارماکودینامیک اریتروپوئین از طریق مدل های یک، دو و سه کمپارتمان انجام شد.

## ۴-۲-۱) مدل تک کمپارتمان

بر اساس نتایج آنالیز فارماکودینامیک جمعیت با استفاده از مدل تک کمپارتمان، حجم توزیع ( $V_d$ ) برابر 35.78 لیتر و ضریب سرعت حذف دارو ( $k$ ) برابر  $0.057 \text{ h}^{-1}$  محاسبه شد. همچنین غلظت پایه دارو برابر  $29.34 \text{ mg/L}$  محاسبه شد (جدول ۴-۲). همچنین نتایج بررسی میزان تغییرات بین فردی ( $\text{IIV}^5$ ) در جدول ۴-۲ آورده شده است.

شاخص های آماری مربوط به متغیرهای فارماکودینامیک محاسبه شده توسط مدل در نمونه مورد مطالعه در جدول ۴-۳ آورده شده است. همچنین نمودار غلظت پیشبینی شده دارو با استفاده از مدل و غلظت مشاهده شده در بیماران در شکل ۴-۱ آورده شده است.

مقدار خطای افزایشی (a) در مدل سازی خطا برابر 0.034 ( $\text{SE} = 1.55$ ) و مقدار خطای نسبیتی (b) برابر 0.56 ( $\text{SE} = 0.089$  و  $\text{RSE} = 16\%$ ) محاسبه شد. از طرفی، نتایج شاخص های Goodness-of-fit در این مدل در جدول ۴-۴ آورده شده است.

جدول ۴-۲ - مشخصات فارماکودینامیک جمعیت در مدل تک کمپارتمان دارو

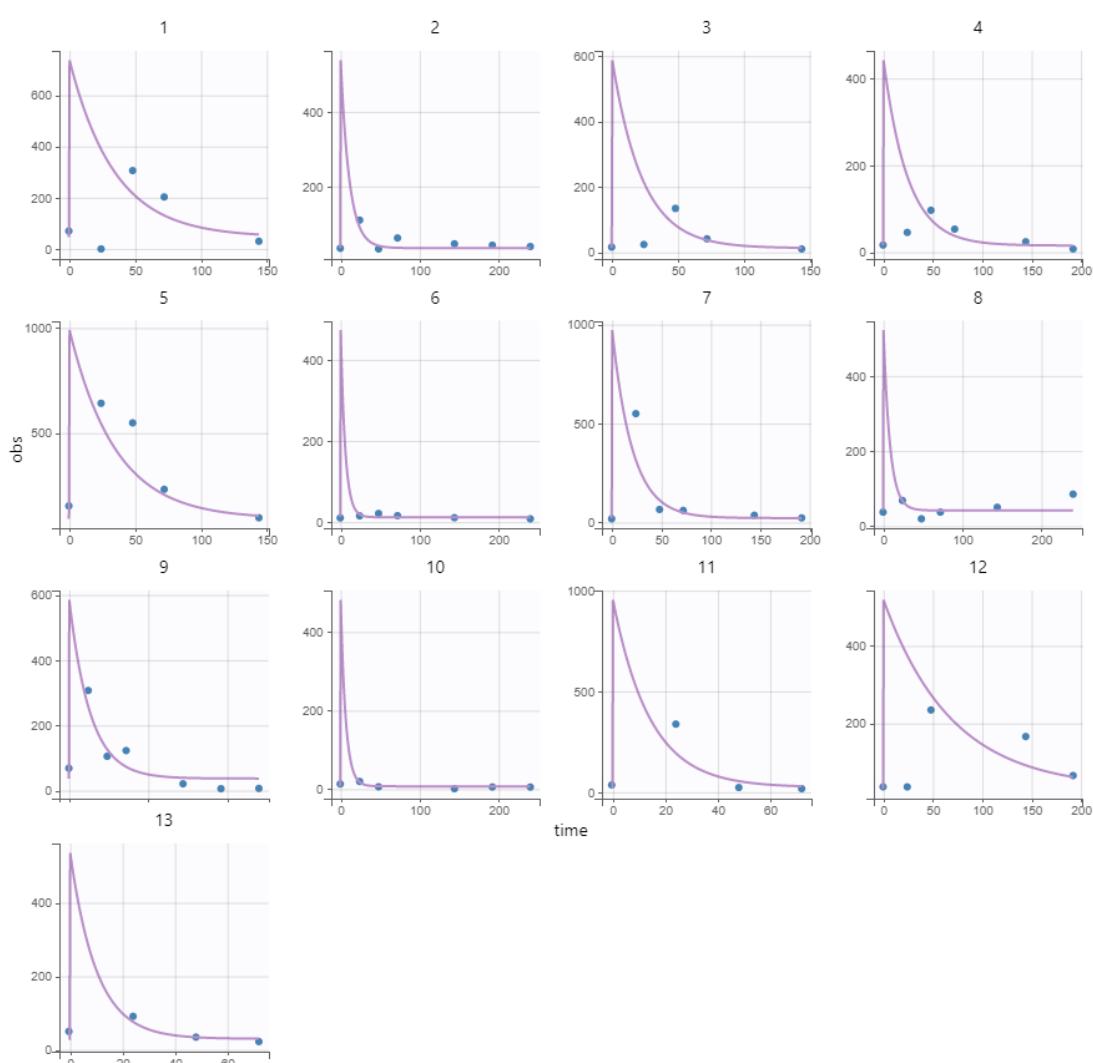
LINEARIZATION			
		VALUE	
R.S.E.(%)	S.E.		
Fixed Effects			
44.5	15.93	35.78	V_pop
28.5	0.016	0.057	k_pop
24.3	7.14	29.34	Cc_baseline_pop
Standard Deviation of the Random Effects			
Value			
72.4	0.43	0.59	omega_V
26.4	0.19	0.72	omega_k
24.1	0.18	0.76	omega_Cc_baseline
Error Model Parameters			
4.53e+3	1.55	0.034	a
16.0	0.089	0.56	b

<sup>5</sup> Inter Individual Variability



جدول ۳-۴ - مشخصات فارماکودینامیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش conditional mode برای مدل فارماکودینامیک تک کمپارتمان

حد اقل	چارک اول	میانه	چارک سوم	حداکثر	SHRINKAGE (%)
<b>V</b>	21.06	27.29	39.58	41.79	46.89
<b>k</b>	0.014	0.036	0.049	0.11	0.17
<b>Cc_baseline</b>	7.14	14.68	30.1	38.22	92.65



شکل ۴-۱ - مقادیر مشاهده شده و محاسبه شده غلظت دارو در جمعیت نمونه در بازه زمانی مطالعه با استفاده از مدل تک کمپارتمان فارماکودینامیک اریتروپوئتین

جدول ۴-۴ - شاخص های ارزیابی Goodness-of-fit برای مدل تک کمپاتمان فارماکوکینتیک اریتروپوئتین

شاخص های ارزیابی Goodness-of-fit	
728	-2 x log-likelihood (OFV)
744	Akaike Information Criteria (AIC)
748.52	Bayesian Information Criteria (BIC)
757.08	Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)

## ۴-۲-۲) مدل دو کمپارتمان

پیاده سازی مدل ۲ کمپارتمان در دو مرحله با و بدون متغیرهای جانبی<sup>۶</sup> صورت گرفت. بدین منظور، ابتدا مدل ۲ کمپارتمان همراه با در نظر گرفتن همبستگی میان پارامترهای آن با استفاده از نرم افزار Monolix پیاده سازی شد. مشخصات فارماکودینامیک در این مدل در جدول ۴-۵ آورده شده است. بدین ترتیب شاخص‌های Goodness-of-fit این مدل مطابق جدول ۴-۶ محاسبه شد.

جدول ۴-۵ - مدل فارماکودینامیک دو کمپارتمان اولیه جمعیت برای اریتروپوئتین

LINEARIZATION		VALUE	
R.SE.(%)	S.E.		
Fixed Effects			
6.59e+3	1595.37	24.19	V_pop (L)
404	0.23	0.056	k_pop (h <sup>-1</sup> )
Infinity	Infinity	0.0012	k12_pop (h <sup>-1</sup> )
Infinity	Infinity	1.81	k21_pop (h <sup>-1</sup> )
22.7	6.55	28.86	Cc_baseline_pop (mg/L)
Standard Deviation of the Random Effects			
		Value	
376	4.17	1.11	omega_V
174	2.01	1.15	omega_k
1.68e+9	36249680.7	2.16	omega_k12
NaN	NaN	0.92	omega_k21
24.3	0.17	0.71	omega_Cc_baseline
Correlations			
3.86e+3	2.13	0.055	corr_V_Cc_baseline
324	1.29	-0.4	corr_k_Cc_baseline
1.68e+9	8601996.43	-0.51	corr_k12_Cc_baseline
7.44e+6	55066.04	-0.74	corr_k21_Cc_baseline
97.1	0.82	-0.85	corr_k_V
1.69e+9	6460916.52	0.38	corr_k12_V
5.47e+9	105594.2	-0.0019	corr_k21_V
1.70e+9	2474554.13	-0.15	corr_k12_k
2.88e+7	84392.59	0.29	corr_k21_k
1.25e+10	34619538.22	0.28	corr_k21_k12
Error Model Parameters			
6.38e+3	1.57	0.025	a
16.8	0.091	0.54	b

<sup>6</sup> Covariates

جدول ۴-۶ - شاخص های Goodness-of fit برای مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اولیه

شاخص های ارزیابی Goodness-of-fit	
721.67	-2 x log-likelihood (OFV)
765.67	Akaike Information Criteria (AIC)
778.09	Bayesian Information Criteria (BIC)
790.08	Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)

۴-۲-۲-۱) مدل اصلاح شده بر اساس پیشنهادات

به دنبال پیاده سازی مدل فوق، طبق پیشنهادات نرم افزار Monolix، تصمیم بر این گرفته شد پارامترهای  $V_d$  و  $k$  جهت بررسی همبستگی، متغیرهای جنسیت، سن و سطح سرمی پایه اریتروپوئیتین بیماران به عنوان متغیرهای جانبی برای غلظت پایه دارو در سرم در نظر گرفته شود. همچنین تصمیم گرفته شد که سطح سرمی پایه اریتروپوئیتین به عنوان متغیر جانبی برای  $k_{21}$  و سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) برای  $k$  در نظر گرفته شود. بدین ترتیب در مدل دو-کمپارتمان اصلاح شده، متغیرهای فارماکودینامیک مربوط به مدل فارماکودینامیک جمعیت، تفاوت های بین فردی، همبستگی میان متغیرهای جانبی و خطای افزایشی و نسبیتی مدل در جدول ۴-۷ آورده شده است.

جدول ۴-۷ - مدل فارماکودینامیک دو کمپارتمان اصلاح شده جمعیت برای اریتروپوئیتین

LINEARIZATION		VALUE	
R.S.E.(%)	S.E.		
Fixed Effects			
57.0	13.23	23.21	V_pop
77.8	0.021	0.027	k_pop
56.8	0.005	0.0088	beta_k_GFR_MDRD_
Infinity	Infinity	0.00021	k12_pop
Infinity	Infinity	2079981.91	k21_pop
3.99e+4	180.49	-0.45	beta_k21_baseline
39.7	17.29	43.55	Cc_baseline_pop
44.3	0.18	-0.41	beta_Cc_baseline_SEX_Male

29.5	0.0047	-0.016	beta_Cc_baseline_age
15.2	0.0027	0.018	beta_Cc_baseline_baseline
<b>Fixed Effects by Category</b>			
39.7	17.29	43.55	Cc_baseline_SEX_Female
36.9	10.64	28.83	Cc_baseline_SEX_Male
<b>Standard Deviation of the Random Effects</b>			
<b>Value</b>			
40.3	0.42	1.05	omega_V
24.4	0.27	1.12	omega_k
6.73e+4	1647.1	2.45	omega_k12
7.52e+5	18456.69	2.45	omega_k21
3.35e+3	0.78	0.023	omega_Cc_baseline
<b>Correlations</b>			
11.3	0.11	-0.94	corr_k_V
<b>Error Model Parameters</b>			
10.9	0.059	0.54	b

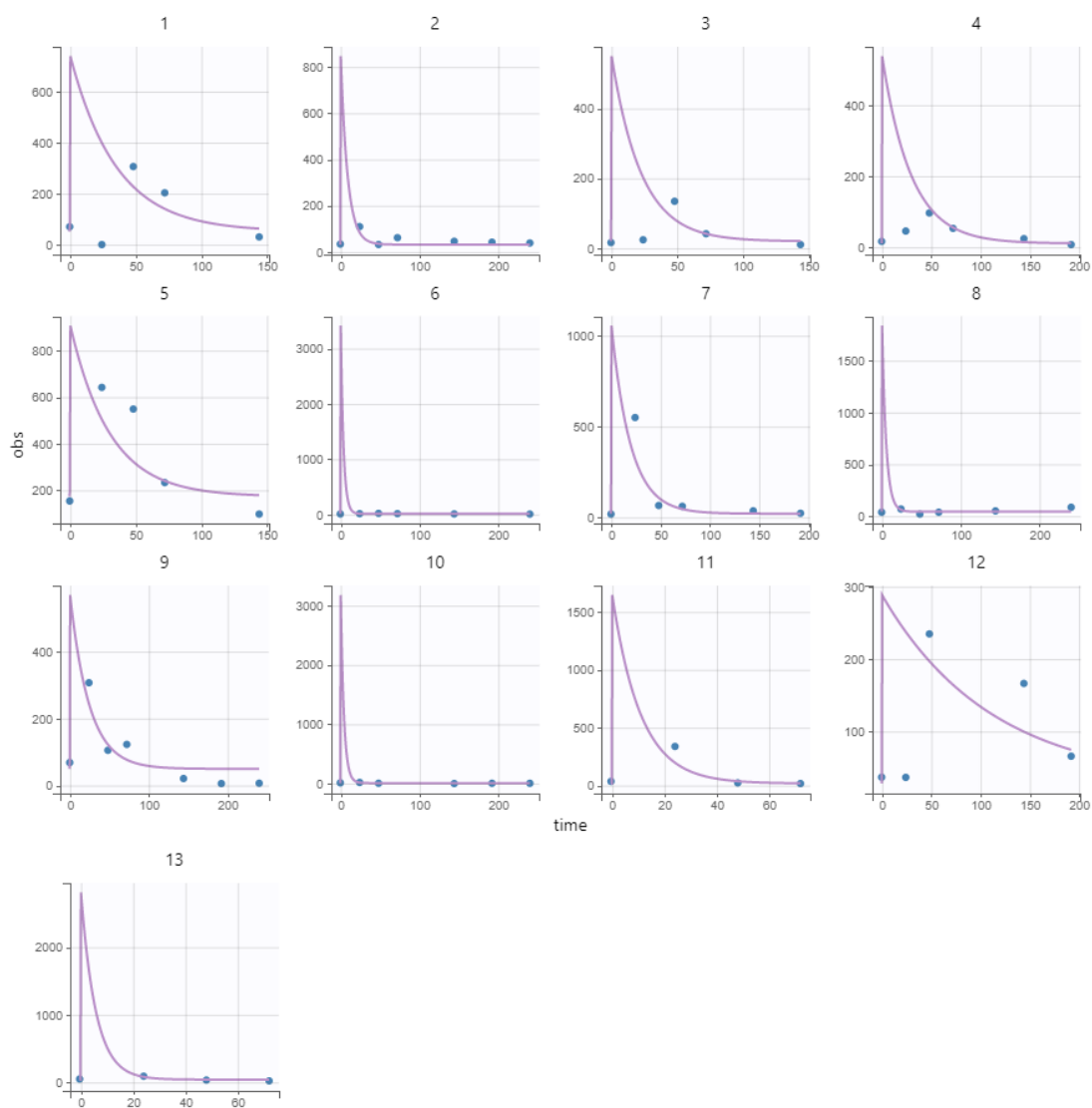
همچنین شاخص های مرتبط با Goodness-of fit در جدول ۸-۴ قابل مشاهده است. بدین ترتیب توصیف شاخص های فارماکودینامیک پیشبینی شده بر اساس این مدل برای جمعیت نمونه در جدول ۹-۴ و شکل ۲-۴ ارائه شده است.

جدول ۸-۴ - شاخص های Goodness-of fit برای مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اصلاح شده

شاخص های مربوط به Goodness-of fit	
698.88	-2 x log-likelihood (OFV)
732.88	Akaike Information Criteria (AIC)
742.48	Bayesian Information Criteria (BIC)
752.75	Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)

جدول ۹-۴ - مشخصات فارماکودینامیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش conditional mode برای مدل دوکمپارتمان اصلاح شده

SHRINKAGE (%)	حداکثر	چارک سوم	میانه	چارک اول	حداقل	
23.2	76.89	37.78	24.56	10.16	5.88	<b>V</b>
19.3	0.29	0.18	0.051	0.034	0.009	<b>k</b>
99.36	0.00021	0.00021	0.00021	0.0002	0.0002	<b>k12</b>
99.41	19712.49	1236.87	0.19	0.00021	0	<b>k21</b>
92.58	172.71	44.25	28.19	16.2	9.12	<b>Cc_baseline</b>



شکل ۲-۴ - مقادیر مشاهده شده و محاسبه شده سطح غلظت دارو در جمعیت نمونه در بازه زمانی مطالعه با استفاده از مدل دو کمپارتمان اصلاح شده فارماکودینامیک اریتروپوئتین

### ۳-۲-۴) مدل سه-کمپارتمان

مدل بعدی طراحی شده برای بررسی فارماکودینامیک جمعیت برای داروی اریتروپوئین شامل ۳ کمپارتمان بود. مدل حاضر با استفاده از پارامترهای  $V_d$ ،  $k$ ،  $k_{21}$  و  $k_{12}$ ،  $k_{31}$  و  $k_{13}$  و غلظت سرمی پایه اریتروپوئین طراحی و پیاده سازی شد. در این مدل همبستگی متغیرهای  $V_d$ ،  $k$  و  $k_{21}$  و  $k_{12}$  نیز مورد استفاده قرار گرفت. بدین ترتیب مدل توصیف شده در جدول ۴-۱۰ حاصل شد.

جدول ۴-۱۰ - مدل فارماکودینامیک سه کمپارتمان جمعیت برای اریتروپوئین

LINEARIZATION		VALUE	
R.S.E.(%)	S.E.		
Fixed Effects			
1.02e+3	121.79	11.92	V_pop
463	0.61	0.13	k_pop
Infinity	Infinity	1.83	k12_pop
Infinity	Infinity	2.71	k21_pop
NaN	NaN	0.0021	k13_pop
NaN	NaN	189.1	k31_pop
22.6	6.41	28.38	Cc_baseline_pop
Standard Deviation of the Random Effects			
		Value	
1.48e+3	8.99	0.61	omega_V
318	3.62	1.14	omega_k
2.42e+5	5064.89	2.1	omega_k12
1.73e+6	13669.18	0.79	omega_k21
NaN	NaN	3.11	omega_k13
NaN	NaN	3.77	omega_k31
24.6	0.17	0.7	omega_Cc_baseline
Correlations			



343	2.78	-0.81	corr_k_V
3.00e+5	1928.11	-0.64	corr_k12_V
1.84e+6	15372.6	-0.83	corr_k21_V
2.68e+5	1454.61	0.54	corr_k12_k
1.78e+6	11789.57	0.66	corr_k21_k
1.88e+5	1365.88	0.73	corr_k21_k12
<b>Error Model Parameters</b>			
6.51e+3	1.6	0.025	a
17.0	0.093	0.55	b

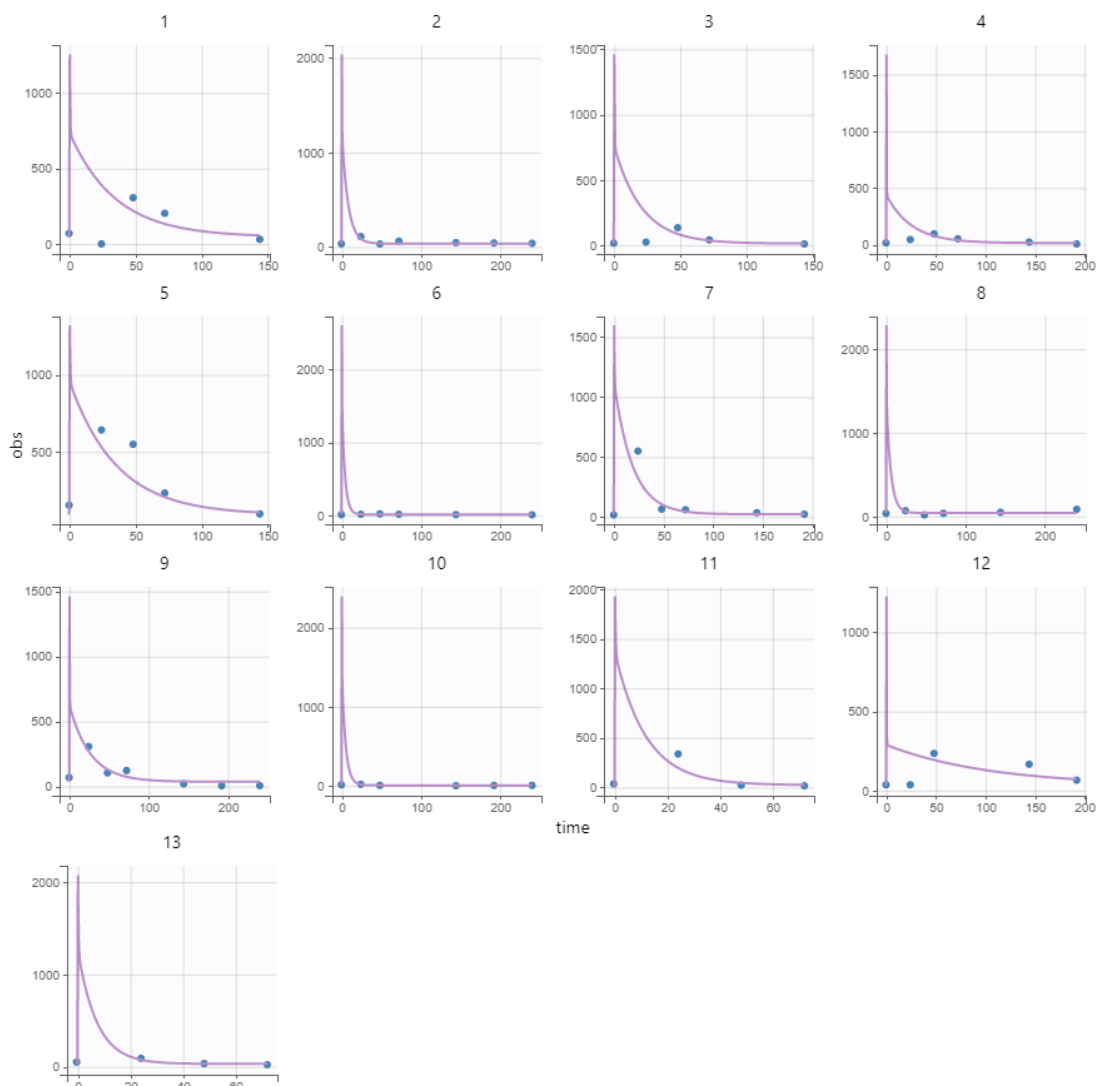
شاخص های مربوط به Goodness-of-fit مربوط به مدل سه کمپارتمان در جدول ۴-۱۱ و شاخص های فارماکودینامیک پیشبینی شده برای نمونه مورد مطالعه بر اساس این مدل در جدول ۴-۱۲ آورده شده است. همچنین، مقایسه پیشبینی های صورت گرفته توسط این مدل و مقادیر غلظت سرمی مشاهده شده در جمعیت نمونه در شکل ۴-۳ قابل مشاهده است. نظر به این که شاخص های Goodness-of-fit در مدل سه کمپارتمان مقادیر خطای بیشتری را در این مدل نسبت به مدل دو کمپارتمان اولیه نشان می دهند، به نظر می رسد در مجموع مدل دو کمپارتمان مدل مناسب تری برای تحلیل و پیشبینی سطح سرمی اریتروپوئتین وریدی است.

جدول ۴-۱۱ - شاخص های Goodness-of fit برای مدل فارماکوکینتیک سه کمپارتمان

شاخص های مربوط به Goodness-of fit	
725.41	-2 x log-likelihood (OFV)
769.41	Akaike Information Criteria (AIC)
781.84	Bayesian Information Criteria (BIC)
797.24	Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)

جدول ۴-۱۲ - مشخصات فارماکودینامیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش  
conditional mode برای مدل سه کمپارتمان

SHRINKAGE (%)	حداکثر	چارک سوم	میانه	چارک اول	حداقل	
56.23	16.71	14.59	12.04	9.57	7.71	<b>V</b>
30.52	0.42	0.24	0.12	0.07	0.04	<b>k</b>
67.45	8.26	2.54	2.11	1.41	0.82	<b>k12</b>
69.31	4.1	3.34	2.89	2.33	1.98	<b>k21</b>
100	0.0021	0.0021	0.0021	0.0021	0.0021	<b>k13</b>
100	189.12	189.11	189.11	189.09	189.09	<b>k31</b>
4.41	91.75	38.07	30.54	14.59	7.34	<b>Cc_baseline</b>



شکل ۴-۳ - مقادیر مشاهده شده و محاسبه شده سطح غلظت دارو در جمعیت نمونه در بازه زمانی مطالعه با استفاده از مدل سه کمپارتمان فارماکودینامیک اریتروپوئین

#### ۴-۲-۴) مقایسه و انتخاب مدل

همانطور که در جدول ۴-۱۳ مشاهده می کنید، شاخص های مربوط به تطابق مدل با واقعیت مشاهده شده برای مدل دارای دو کمپارتمان همراه به در نظر گرفتن متغیرهای جانبی (مدل دو-کمپارتمان اصلاح شده) دارای کمترین میزان خطا است و بنابراین این مدل به عنوان مدل اصلی برای تحلیل و تفسیر نتایج این مطالعه مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

جدول ۴-۱۳ - مقایسه شاخص های Goodness-of-fit مدل های طراحی و پیاده سازی شده

شاخص های مربوط به Goodness-of fit	مدل سه کمپار تیمانه	مدل دو کمپار تیمانه	همراه با متغیرهای جانبی	مدل دو کمپار تیمانه	مدل تک کمپار تیمانه
<b>-2 x log-likelihood (OFV)</b>	725.41	721.67	698.88	728	
<b>Akaike Information Criteria (AIC)</b>	769.41	765.67	732.88	744	
<b>Bayesian Information Criteria (BIC)</b>	781.84	778.09	742.48	748.52	
<b>Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)</b>	797.24	790.08	752.75	757.08	

## فصل پنجم

## بحث و نتیجه گیری



## **(۵) فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری**





## منابع و مأخذ



## ٦ منابع و مأخذ

1. Cappellini M, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol*. 2015;52 4:261–9.
2. Napolitano L. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Crit Care*. 2004;8:1–8.
3. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin*. 2012;28 3:333–43.
4. Vincent J, Baron J, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288 12:1499–507.
5. Nielsen N, Martín-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2017;31 4:205–22.
6. Miquilino MPV, Cardoso CE, Martins VCBF, Almeida SMS de, Oliveira AC de, Macedo GL de. Packed red blood cell transfusion trigger in the intensive care unit of a university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32:159–60.
7. Hui C, Cagle G, Carino G. Red Blood Cell Transfusions in the ICU. *R I Med J*. 2019;102 10:26–9.
8. Finlay-Morreale HE, Louie C, Toy P. Case Report: Computer-generated Automatic Alerts of Respiratory Distress after Blood Transfusion. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2008;15 3:383–5.
9. Benson A, Austin GL, Berg M, Mcfann K, Thomas S, Ramirez G, et al. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med*. 2010;36:1710–7.
10. Müller MCA, Juffermans NP. Anemia and blood transfusion and outcome on the intensive care unit. *Crit Care Lond Engl*. 2010 May 25;14(1):438; author reply 438.
11. Jelkmann I, Jelkmann W. Impact of Erythropoietin on Intensive Care Unit Patients. *Transfus Med Hemotherapy*. 2013;40:310–8.
12. Peters F, Eveslage M, Gallitz I, Wempe C, Meybohm P, Aken HV, et al. Post-Operative Iron Carboxymaltose May Have an Effect on Haemoglobin Levels in Cardiothoracic Surgical Patients on the ICU - an Observational Pilot Study about Anaemia Treatment with Intravenous Iron. *Transfus Med Hemotherapy*. 2018;45:42–6.
13. Margo E. Management of anemia among patients in intensive care units. 2016;27:78–86.
14. Bieber E. Erythropoietin, the biology of erythropoiesis and epoetin alfa. An overview. *J Reprod Med*. 2001 May;46(5 Suppl):521–30.

15. Pillai AA, Fazal S, Mukkamalla SKR, Babiker HM. Polycythemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526081/>
16. Salmonson T, Danielson B, Wikstrom B. The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29 6:709–13.
17. Woo S, Krzyzanski W, Jusko W. Target-mediated pharmacokinetic and pharmacodynamic model of recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007;34:849–68.
18. Kampf D, Eckardt K, Fischer HC, Schmalisch C, Ehmer B, Schostak M. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in dialysis patients after single and multiple subcutaneous administrations. *Nephron*. 1992;61 4:393–8.
19. Besarab A, Kk F, Erslev AJ, McCrea J, Ph V, Medina F, et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1992;2 9:1405–16.
20. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 15;182(4):446–54.
21. Kayambankadzanja RK, Schell CO, Gerdin Wärnberg M, Tamras T, Mollazadegan H, Holmberg M, et al. Towards definitions of critical illness and critical care using concept analysis. *BMJ Open*. 2022 Sep 5;12(9):e060972.
22. Marks D. Models of disability. *Disabil Rehabil*. 1997 Mar;19(3):85–91.
23. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2(3):161–75.
24. Lasocki S, Kimmoun A, Chanques G, Velly L, Pène F. Treating critically ill anaemic patients with erythropoietin: why not? *Intensive Care Med*. 2020 Sep;46(9):1794–5.
25. Vincent JL, Spapen HDMH, Creteur J, Piagnerelli M, Hubloue I, Diltor M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly subcutaneous epoetin alfa in critically ill patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1661–7.
26. McGowan T, Vaccaro NM, Beaver JS, Massarella J, Wolfson M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of extended dosing of epoetin alfa in anemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008 Jul;3(4):1006–14.
27. Freeman BB, Hinds P, Iacono LC, Razzouk BI, Burghen E, Stewart CF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous epoetin alfa in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5):572–9.
28. Arroliga AC, Guntupalli KK, Beaver JS, Langholff W, Marino K, Kelly K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in

- anemic critically ill patients without acute blood loss. *Crit Care Med.* 2009 Apr;37(4):1299–307.
29. Kirkov V, Dimitrova V, Siebert-Weigel M, Wolf-Pflugmann M, Koytchev R, Richter W, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of two recombinant human erythropoietin preparations: epoetin zeta and epoetin alfa. 2nd Communication: A monocentric, double-blind, randomized, single dose, three-period crossover trial in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2008;58(5):220–4.
  30. Yan X, Lowe PJ, Fink M, Berghout A, Balser S, Krzyzanski W. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic model-based comparability assessment of a recombinant human Epoetin Alfa and the Biosimilar HX575. *J Clin Pharmacol.* 2012 Nov;52(11):1624–44.
  31. Stalker D, Reid S, Ramaiya A, Wisemandle WA, Martin NE. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Equivalence of Epoetin Hospira and Epogen After Single Subcutaneous Doses to Healthy Male Subjects. *Clin Ther.* 2016 Aug;38(8):1778–88.
  32. Allon M, Kleinman K, Walczyk M, Kaupke C, Messer-Mann L, Olson K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Nov;72(5):546–55.
  33. Yoon S, Rhee SJ, Heo SJ, Oh TY, Yoon SH, Cho JY, et al. Comparable pharmacokinetics and pharmacodynamics of two epoetin alfa formulations Eporon® and Eprex® following a single subcutaneous administration in healthy male volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3127–35.
  34. Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, Vens-Cappell B, Kinzig M. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. *BMC Clin Pharmacol.* 2009 May 22;9:10.
  35. Fishbane S, Singh B, Kumbhat S, Wisemandle WA, Martin NE. Intravenous Epoetin Alfa-epbx versus Epoetin Alfa for Treatment of Anemia in End-Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2018 Aug 7;13(8):1204–14.



پیوست ها





## تأییدیه استاد راهنما مبنی بر آمادگی دانشجوی برای دفاع از پایان نامه

مدیر محترم گروه

به اطلاع می‌رساند پایان‌نامه خانم / آقای نسیم روشنی اصل دانشجوی مقطع: رشته:

که با عنوان: ارزیابی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی: یک مطالعه پایلوت

و به راهنمایی اینجانب تهیه گردیده است، قابل ارائه در جلسه دفاع می‌باشد.

تاریخ و ساعت پیشنهادی برای جلسه دفاع از پایان‌نامه:

امضای استاد / اساتید راهنما



## فرم امضاء هیئت داوران و معاونت آموزشی

## **Declaration**

Hereby I declare that the present thesis is exclusively my own work, based on my research in the department of pediatrics at the faculty of medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

I also declare that no part of this thesis has been submitted in this form to any other University or Institution of higher education for an academic degree. Information delivered from the published or unpublished work of others has been acknowledged in the text and a list of references is given.

All the rights including printing, duplication, translation, adoption, etc., of the results of this thesis is reserved for the Tehran University of Medical Sciences. Criticism by mentioning the source is allowed.

**Student's Name:**

**Date and Signature**



## **Abstract**





**Tehran University of Medical Sciences**

**School of medicine**

**Title:**

-----

**A thesis submitted as partial fulfillment of the requirements for Medical Doctor  
(MD) Degree**

**By**

-----

**Supervisors**

-----

**Year: -----**

**Register number: -----**







**Tehran University of Medical Sciences**

**School of medicine**

**Title:**

-----

**A thesis submitted as partial fulfillment of the requirements for Medical Doctor  
(MD) Degree**

**By**

-----

**Supervisors**

-----

**Year: -----**

**Register number: -----**