



نسیم روشنی اصل

عنوان پایان نامه

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

اساتید راهنما:

دکتر مجتبی مجتهدزاده

دکتر بیتا شهرامی

دکتر حمیدرضا شریف نیا



فهرست مطالب

روش اجرا

• مطالعه حاضر به صورت یک پژوهش پایلوت با هدف ارزیابی فارماکوکینتیک تجویز تک دوز اریتروپوئین آلفا با دوز 20000 واحد وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی طراحی شد.

• جمعیت مورد مطالعه ما از گروه بیماران بدحال دچار آنمی بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال 1402 می باشد.

...

نتیجه گیری

• نتایج این مطالعه نشان می دهد که مدل دو کمپارتمان با در نظر گرفتن GFR، جنسیت و سن بهترین تطابق را با داده ها داشته و می تواند برای تحلیل و پیش بینی سطح سرمی اریتروپوئین وریدی استفاده شود.

...

محدودیت های مطالعه

- اندازه نمونه کوچک: کاهش قدرت آماری و قابلیت تعمیم نتایج.
- عدم تنوع جمعیتی: ممکن است پاسخ های متنوع به درمان را در جمعیت گسترده تر نشان ندهد.
- طراحی تک مرکزی: جمع آوری داده ها از یک بیمارستان، احتمال سوگیری و کاهش قابلیت تعمیم.

...



مقدمه

- کم خونی به کاهش سطح هموگلوبین در خون گفته می شود که توانایی خون در انتقال اکسیژن به بافت ها را کاهش می دهد.
- این بیماری یکی از مشکلات مهم سلامت جهانی است و به ویژه جمعیت های آسیب پذیر مانند کودکان و زنان باردار را تحت تأثیر قرار می دهد.
- کم خونی در بیماران ICU بسیار شایع است و می تواند به دلایل مختلفی از جمله خونریزی گوارشی، جراحی، نمونه گیری های مکرر خون و کاهش تولید کلبول های قرمز رخ دهد.

...



یافته ها

جمعیت مطالعه

- این مطالعه شامل ۱۳ بیمار بستری در ICU بیمارستان سینا بود.
- ۵۴٫۶۱٪ از جمعیت مورد مطالعه را مردان تشکیل می دادند.
- میانگین سنی شرکت کنندگان $۶۳٫۴۸ \pm ۱۷٫۵۲$ سال بود.

...



- کم‌خونی به کاهش سطح هموگلوبین در خون گفته می‌شود که توانایی خون در انتقال اکسیژن به بافت‌ها را کاهش می‌دهد.
- این بیماری یکی از مشکلات مهم سلامت جهانی است و به‌ویژه جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند کودکان و زنان باردار را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- کم‌خونی در بیماران ICU بسیار شایع است و می‌تواند به دلایل مختلفی از جمله خونریزی گوارشی، جراحی، نمونه‌گیری‌های مکرر خون و کاهش تولید گلبول‌های قرمز رخ دهد.



درمان کم خونی در بیماران بدحال

- انتقال خون یکی از روش‌های رایج درمان کم‌خونی در بیماران ICU است، اما خطراتی مانند عفونت و اضافه‌بار گردش خون را به همراه دارد.
- گزینه‌های جایگزین برای انتقال خون شامل عوامل محرک تولید گلبول قرمز (ESAها) مانند اریتروپویتین و آهن وریدی هستند که برای کاهش نیاز به انتقال خون و عوارض مرتبط با آن استفاده می‌شوند
- اریتروپویتین یک هورمون گلیکوپروتئینی است که باعث افزایش تولید گلبول‌های قرمز می‌شود.



- بیماری بحرانی به وضعیتی گفته می‌شود که خطر مرگ بالایی دارد و ممکن است منجر به آسیب غیرقابل برگشت به اندام‌ها شود، بنابراین نیاز به مراقبت‌های ویژه دارد.

- هدف این مطالعه، بررسی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بحرانی مبتلا به کم‌خونی و ارائه راهکارهایی برای بهینه‌سازی دوز این دارو است.



- مطالعه حاضر به صورت یک پژوهش پایلوت با هدف ارزیابی فارماکوکینتیک تجویز تک دوز اریتروپویتین آلفا با دوز 20000 واحد وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی طراحی شد.
- جمعیت مورد مطالعه ما از گروه بیماران بدحال دچار آنمی بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال 1402 می باشد.

شرایط ورود به مطالعه

شرایط ورود شرکت کنندگان به مطالعه به شرح زیر بود:

- بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه
- Hb سرم > 10 گرم در دسی لیتر
- سن بالای 18 سال
- بیماران دارای حداقل دو معیار از معیارهای سندروم التهابی سیستمیک (SIRS)
- انتظار اقامت در ICU حداقل 7 روز پس از ورود به مطالعه بر اساس تشخیص پزشک معالج بیمار
- رضایت آگاهانه بیمار یا قیم قانونی وی



جدول ۱-۳ - سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

یافته	تعریف
دمای بدن	کمتر از ۳۶ درجه سلسیوس یا بیشتر از ۳۸ درجه سلسیوس
ضربان قلب	بیش از ۹۰ بار در دقیقه
تعداد تنفس	بیش از ۲۰ بار در دقیقه یا PaCO_2 کمتر از ۳۲ میلیمتر جیوه (۴/۳ کیلو پاسکال)
تعداد گلبول های سفید	کمتر از ۴۰۰۰ در میلیمتر مکعب، بیش از ۱۲۰۰۰ در میلیمتر مکعب، یا ۰.۱٪ نوتروفیل های نابالغ (سلول های باند)



شرایط خروج از مطالعه

- سابقه ترانسفیوژن طی 7 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



مداخله صورت گرفته

- تزریق وریدی یک دوز ۲۰'۰۰۰ واحدی اپرکس (اپوئین آلفا)
- دارو طبق پروتکل استاندارد ICU، توسط پرستار به صورت وریدی تزریق شد.
- اپوئین آلفا در ۱۰ میلی لیتر نرمال سالین (۹٪ / ۰) حل شد.
- ۱۰ میلی لیتر نرمال سالین قبل و بعد از تزریق دارو استفاده شد.
- در زمان یا بلافاصله پس از تزریق، هیچ داروی دیگری از طریق خط وریدی تجویز نشد.



جمع آوری داده

- مشخصات دموگرافیک: سن، جنسیت
- ویژگی‌های پایه: قد، وزن، بیماری‌های زمینه‌ای
- نمره SOFA (شاخص شدت بیماری)
- آزمایش CBC (شمارش کامل سلول‌های خونی)



جمع آوری داده

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



تحلیل فارماکوکینتیک

- داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Monolix تحلیل شدند.
- ابتدا مدل تک کمپارتمان برای بررسی داده‌ها استفاده شد.
- مدل با در نظر گرفتن غلظت پایه دارو و نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) اصلاح شد.
- مدل‌های یک کمپارتمان، دو کمپارتمان و سه کمپارتمان مقایسه شدند تا مناسب‌ترین مدل انتخاب شود.



جمعیت مطالعه

- این مطالعه شامل ۱۳ بیمار بستری در ICU بیمارستان سینا بود.

- ۵۴/۶۱٪ از جمعیت مورد مطالعه را مردان تشکیل می دادند.

- میانگین سنی شرکت کنندگان $۶۳/۳۸ \pm ۱۷/۵۲$ سال بود.



خصوصیات پایه ای بیماران

- میانگین نمره SOFA در زمان ورود به مطالعه $7/78 \pm 1/23$ بود.
- میانگین نمره APACHE در ابتدای مطالعه $6/48 \pm 77/18$ بود.
- میانگین سطح هموگلوبین $8/55 \pm 82/$ mg/dL بود.
- میانگین سطح آهن سرمی $38/9 \pm 1/64$ μ g/dL بود.



جدول ۲-۴ - غلظت سرمی اریتروپوئین در بازه زمانی مطالعه

شماره بیمار	اریتروپوئین وریدی	پیش از تزریق	ساعت ۲۴	ساعت ۴۸	ساعت ۷۲	ساعت ۱۴۴	ساعت ۱۹۲	ساعت ۲۴۰	میانگین سطح اریتروپوئین در بیمار
1	70	0	306	203	30.2	121.84			
2	34.4	109.9	32.6	62	46.4	52.44	39.1	42.7	
3	16.2	24.2	134.5	41.5	10.5	45.38			
4	16.5	45.6	96.5	53.1	24.1	40.54	7.45		
5	154	642	549	233	97.8	335.16			
6	10.3	15.3	21.1	15.8	10.8	13.55	8		
7	18.5	550	65.8	61	36.4	125.82	23.2		
8	37.5	68.6	19.7	37.5	50.4	49.83	85.3		
9	68.6	307	105.2	122.8	20.9	91.04	6.9	5.9	
10	13.1	19.5	5.9		1.1	8.38	5.21	5.46	
11	35.9	337.8	23.2	17.4		103.58			
12	36.9	36.7	234.8		166.4	108.14	65.9		
13	50.2	91.2	34.7	22.5		49.65			
میانگین سطح اریتروپوئین در بازه زمانی									
	43.24	172.91	125.31	79.05	45.00	25.10	28.90	121.84	

مقایسه معیارهای خطا در مدل سازی های مختلف

جدول ۴-۱۴ - مقایسه شاخص های Goodness-of-fit مدل های طراحی و پیاده سازی شده

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

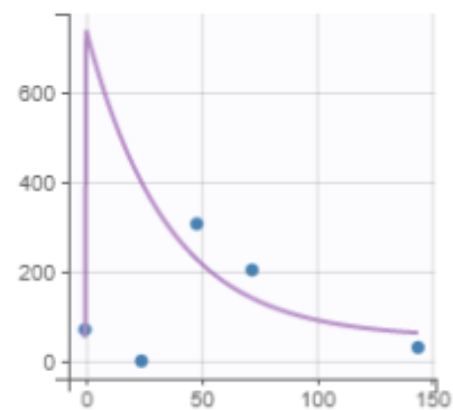
جدول ۸-۴ - مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان‌ه اصلاح شده جمعیت برای اریتروپوئتین

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

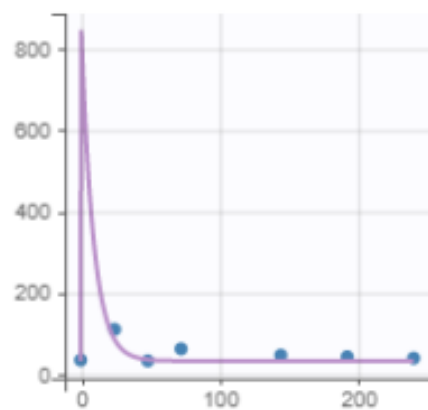
k21_pop	2079981.91	Infinity	Infinity
beta_k21_baseline	-0.45	180.49	3.99e+4
Cc_baseline_pop	43.55	17.29	39.7
beta_Cc_baseline_SEX_Male	-0.41	0.18	44.3
beta_Cc_baseline_age	-0.016	0.0047	29.5
beta_Cc_baseline_baseline	0.018	0.0027	15.2
Fixed Effects by Category			
Cc_baseline_SEX_Female	43.55	17.29	39.7
Cc_baseline_SEX_Male	28.83	10.64	36.9
Standard Deviation of the Random Effects			
Value			
omega_V	1.05	0.42	40.3

Standard Deviation of the Random Effects			
	Value		
omega_V	1.05	0.42	40.3
omega_k	1.12	0.27	24.4
omega_k12	2.45	1647.1	6.73e+4
omega_k21	2.45	18456.69	7.52e+5
omega_Cc_baseline	0.023	0.78	3.35e+3
Correlations			
corr_k_V	-0.94	0.11	11.3
Error Model Parameters			
b	0.54	0.059	10.9

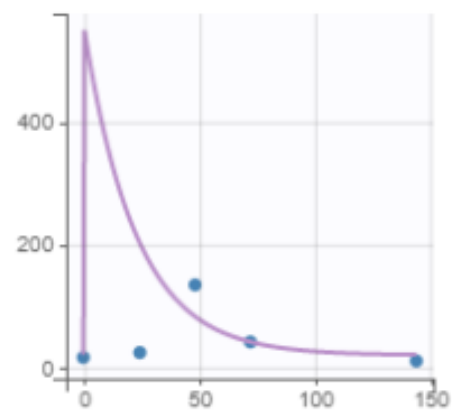
1



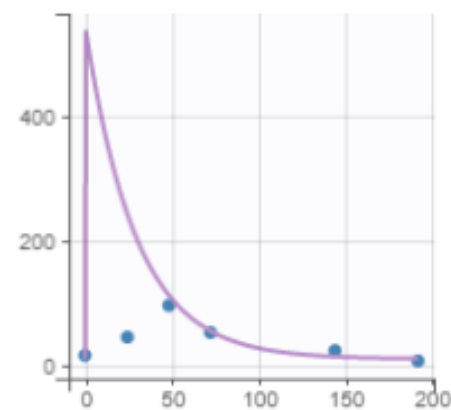
2



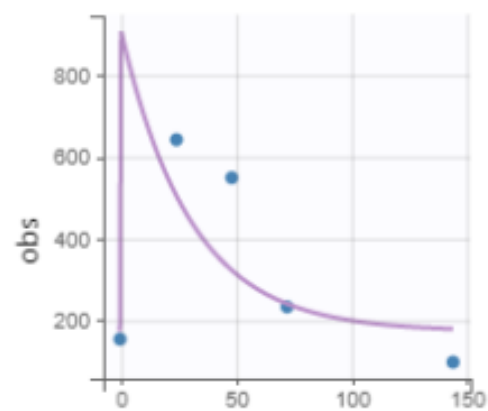
3



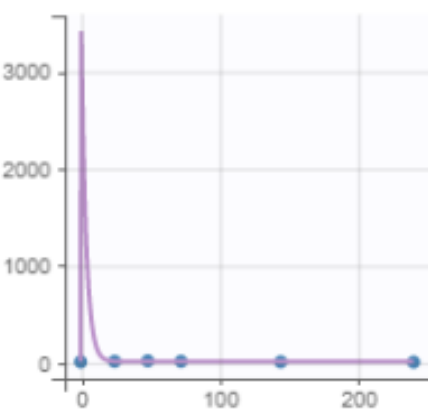
4



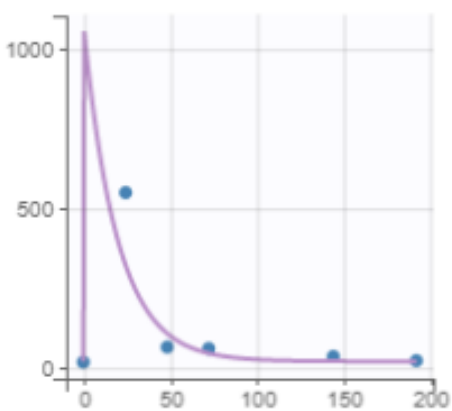
5



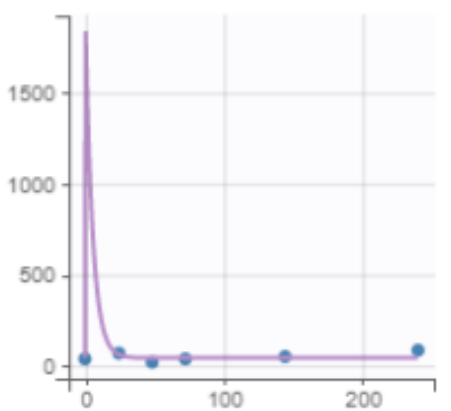
6



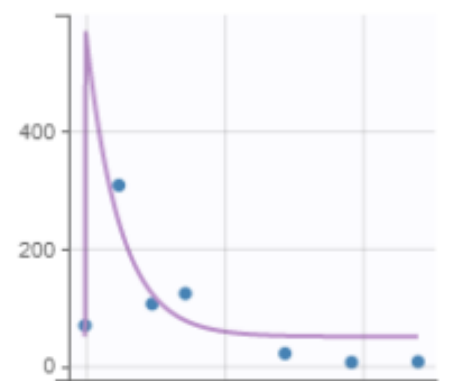
7



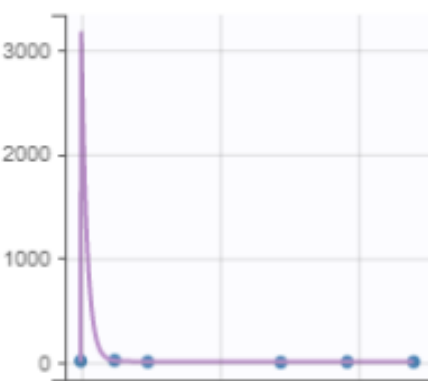
8



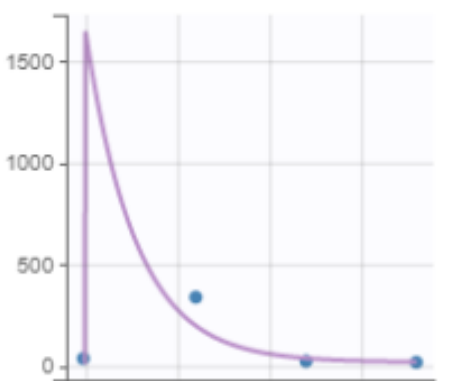
9



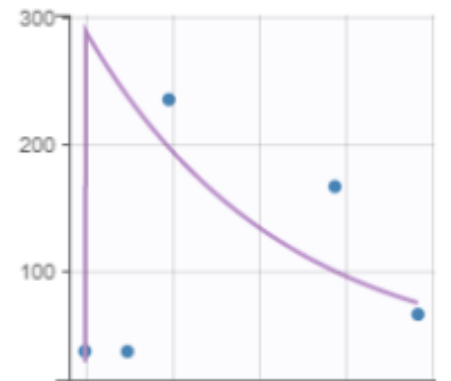
10

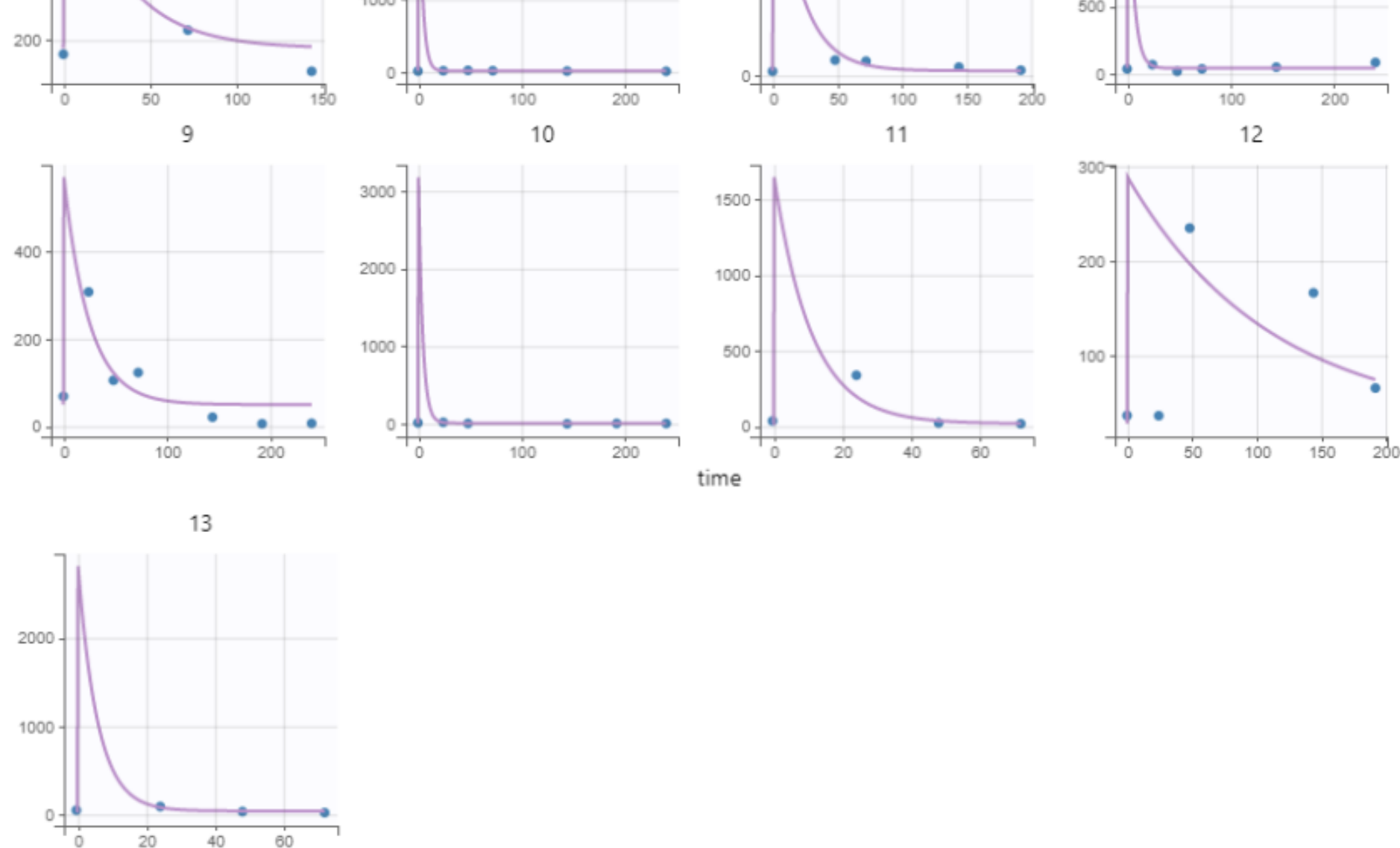


11



12





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 فارماکوکینتیک اریتروپوئین

- اندازه نمونه کوچک: کاهش قدرت آماری و قابلیت تعمیم نتایج.
- عدم تنوع جمعیتی: ممکن است پاسخ های متنوع به درمان را در جمعیت گسترده تر نشان ندهد.
- طراحی تک مرکزی: جمع آوری داده ها از یک بیمارستان، احتمال سوگیری و کاهش قابلیت تعمیم.

- نبود داده های پیگیری طولانی مدت: محدودیت در ارزیابی ایمنی و اثربخشی در بلندمدت.
- تمرکز کوتاه مدت: احتمال نادیده گرفتن اثرات جانبی تأخیری یا فواید بلندمدت.
- عدم تحلیل پیامدهای بالینی: تمرکز بر فارماکوکینتیک بدون بررسی تأثیر بر کم خونی یا نرخ بقا.

- نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مدل دو کمپارتمان با در نظر گرفتن GFR، جنسیت و سن بهترین تطابق را با داده‌ها داشته و می‌تواند برای تحلیل و پیش‌بینی سطح سرمی اریتروپویتین وریدی استفاده شود.

- جمعیت مورد مطالعه شامل ۵۴/۶۱ مرد با میانگین سنی $۱۷/۵۲ \pm ۶۳/۳۸$ سال بود.
- پارامترهای کلیدی مدل دو کمپارتمانه تعدیل شده:
 - حجم توزیع (V_{pop}): $۱۳/۲۳ \pm ۲۳/۲۱$ لیتر
 - نرخ حذف (k_{pop}): $۰/۰۲ \pm ۰/۰۲۷ h^{-1}$
 - غلظت پایه ($Cc_{baseline_pop}$): $۱۷/۲۹ \pm ۴۳/۵۵$ mg/L
- عواملی مانند سن، جنسیت و عملکرد کلیه تأثیر مهمی بر حجم توزیع، میزان جذب و دفع اریتروپویتین دارند.

از توجه شما سپاس گزارم

