



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

مقدمه

- آنمی: کاهش سطح هموگلوبین
- یکی از مشکلات بسیار شایع در ICU
- افزایش تخریب مکانیسم های خود ایمنی
- همولیز داخل عروقی
- همولیز خارج عروقی
- کاهش همانوپوئز
- سوء تغذیه
- نارسایی کلیه
- بیماری های میلوپرولیفراتیو
- از دست دادن خون
- خونریزی گوارشی
- جراحی های گسترده
- تروما



روش اجرا

- یک پژوهش پایلوت
- تک دوز اریتروپوئیتین آلفا
- دوز ۲۰۰۰ واحد وریدی
- بیماران بدحال دچار آنمی بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال ۱۴۰۲.



نتیجه گیری

- نتایج این مطالعه نشان می دهد که مدل دوکمپارتمان 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 اریتروپوئیتین 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.



- آنمی: کاهش سطح

- هموگلوبین

- یکی از مشکلات بسیار شایع در ICU

- کاهش هماتوپوئز

- سوء تغذیه

- نارسایی کلیه

- بیماری های میلوپرولیفراتیو

- افزایش تخریب

- مکانیسم های خود ایمنی

- همولیز داخل عروقی

- همولیز خارج عروقی

- از دست دادن خون

- خونریزی گوارشی

- جراحی های گسترده

- تروما



درمان کم خونی در بیماران بدحال

- ترانسفیوژن خون یکی از روش‌های رایج مدیریت آنمی در بیماران ICU است
 - عفونت
 - اضافه بار گردش خون
- گزینه‌های جایگزین
 - عوامل محرک تولید گلبول قرمز (ESAها) مانند اریتروپویتین
 - آهن وریدی



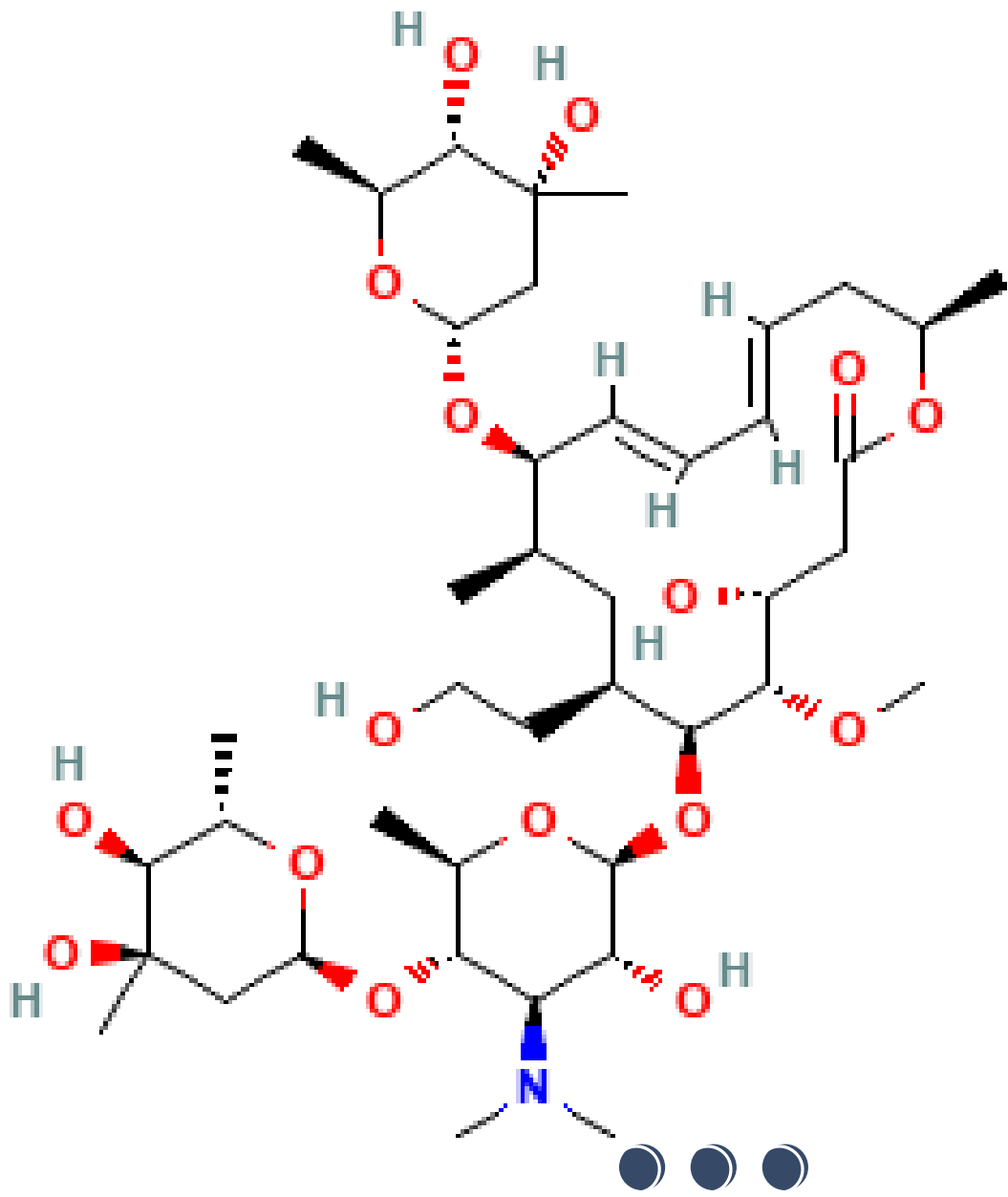
• شدت بالاتر بیماری در بیماران ICU

• نارسایی چند ارگانی دخیل در کاهش هماتوپوئز

• کاهش قدرت مکانیسم های جبرانی



اریتروپوئیتین و کاربرد آن



هدف مطالعه

- بررسی خصوصیات فارماکوکینتیکی اریتروپوئتین وریدی در بیماران بدحال بستری در بخش ICU و ارائه راهکارهای بهینه سازی دوز دارو



- یک پژوهش پایلوت
- تک دوز اريتروپويتين ألفا
- دوز ۲۰۰۰۰ واحد وریدی
- بیماران بدحال دچار آنمی بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال ۱۴۰۲.

شرایط ورود به مطالعه

- بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه
- Hb سرم > 10 گرم در دسی لیتر
- سن بالای ۱۸ سال
- بیماران دارای حداقل دو معیار از معیارهای سندروم التهابی سیستمیک (SIRS)
- 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



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 ۷ روز قبل از ورود به مطالعه
- سابقه قلبی 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 اپوئتین آلفا

- دارو طبق پروتکل استاندارد ICU، توسط پرستار به صورت وریدی تزریق شد.

- اپوئتین آلفا در ۱۰ میلی لیتر نرمال سالین (۰,۹٪) 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 تک‌کمپارتمان برای بررسی داده‌ها استفاده شد.
- مدل با در نظر گرفتن غلظت پایه دارو و نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) اصلاح شد.
- مدل‌های یک‌کمپارتمان، دو‌کمپارتمان و سه‌کمپارتمان مقایسه شدند تا مناسب‌ترین مدل انتخاب شود.



جمعیت مطالعه

• ۱۳ بیمار ICU

• ۵۴,۶۱٪ ← مردان

• میانگین سنی شرکت کنندگان 63.38 ± 17.52 سال بود.



خصوصیات پایه ای بیماران

متغیر	میانگین / تعداد	انحراف معیار / درصد فراوانی
سن (سال)	۶۷	۱۷.۵۲
جنسیت	مونث	۴۶.۱۵٪
	مذکر	۵۳.۸۵٪
امتیاز SOFA	۱۰.۲۳	۱.۷۸
امتیاز APACHE	۱۸.۷۷	۶.۴۸
آزمایشات پایه ای	هموگلوبین خون (mg/dl)	۸.۵۵
	سطح آهن سرم (µg/dl)	۳۶.۹۰
	TIBC (µg/dl)	۱۵۴.۹۱
	RBC (million / m ³)	۲.۸۹
	MCV (µm ³)	۹۱.۰۷



رنج نرمال اریتروپوئتین = ۳.۲ - ۳۱.۹

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

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

مقایسه معیارهای خطا در مدل سازی های مختلف

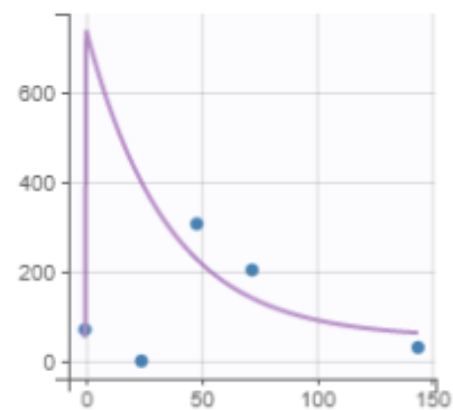
جدول ۴-۱۴ - مقایسه شاخص های Goodness-of-fit مدل های طراحی و پیاده سازی شده

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)

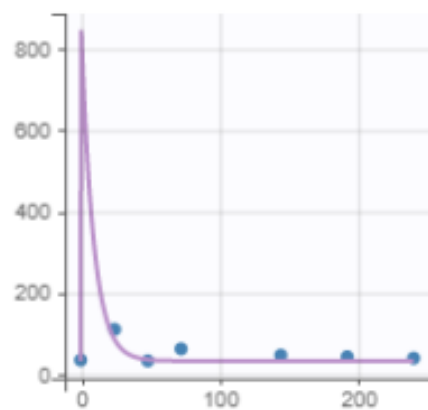
beta_Cc_baseline_baseline	0.018	0.0027	15.2
Fixed Effects by Category			
Cc_baseline_SEX_Female	43.55	17.29	39.7
Cc_baseline_SEX_Male	28.83	10.64	36.9
Standard Deviation of the Random Effects			
	Value		
omega_V	1.05	0.42	40.3
omega_k	1.12	0.27	24.4
omega_k12	2.45	1647.1	6.73e+4
omega_k21	2.45	18456.69	7.52e+5
omega_Cc_baseline	0.023	0.78	3.35e+3
Correlations			
corr_k_V	-0.94	0.11	11.3

		LINEARIZATION	
		VALUE	
		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
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

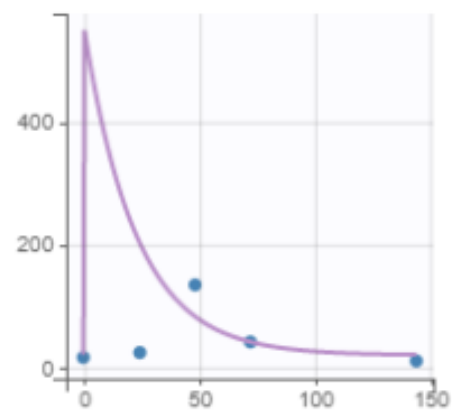
1



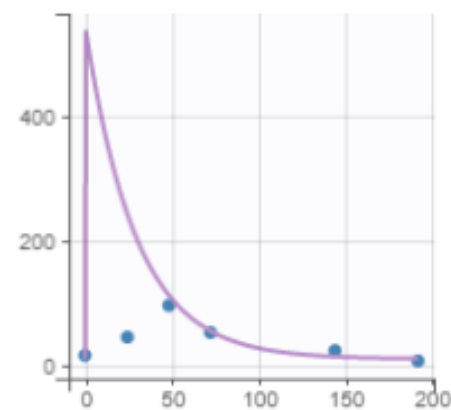
2



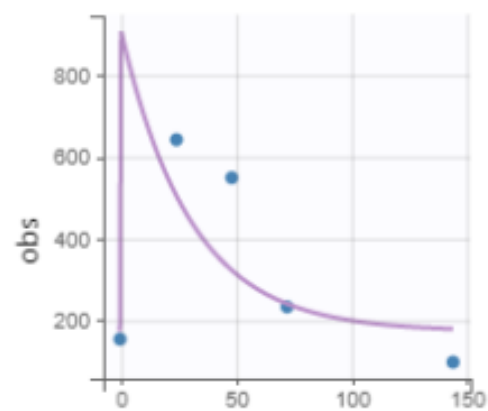
3



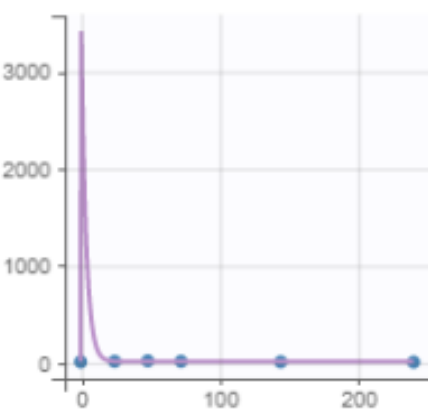
4



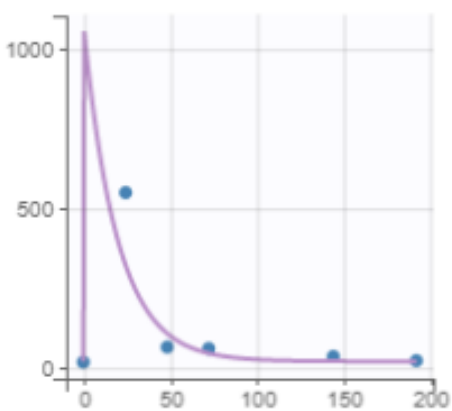
5



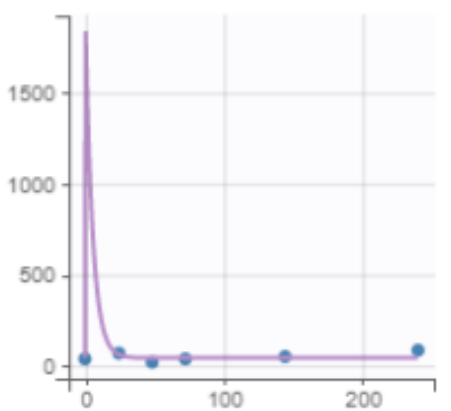
6



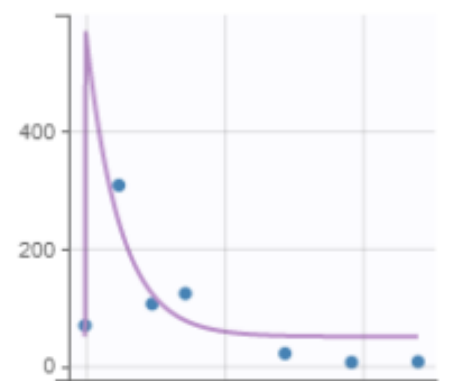
7



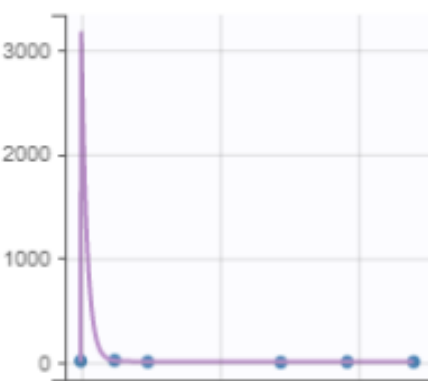
8



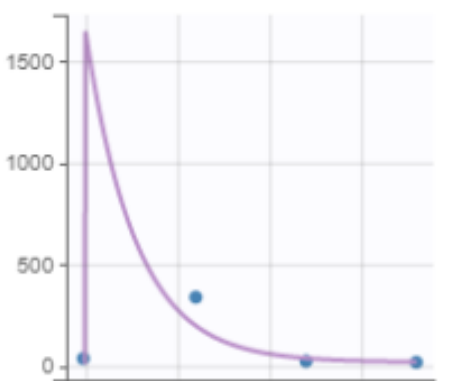
9



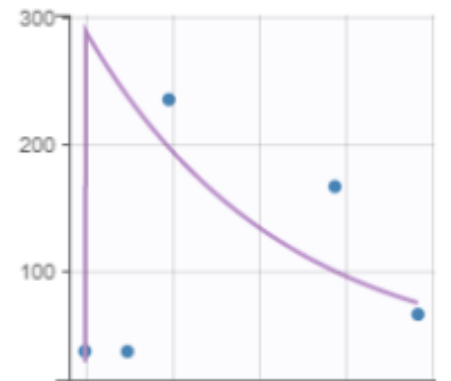
10

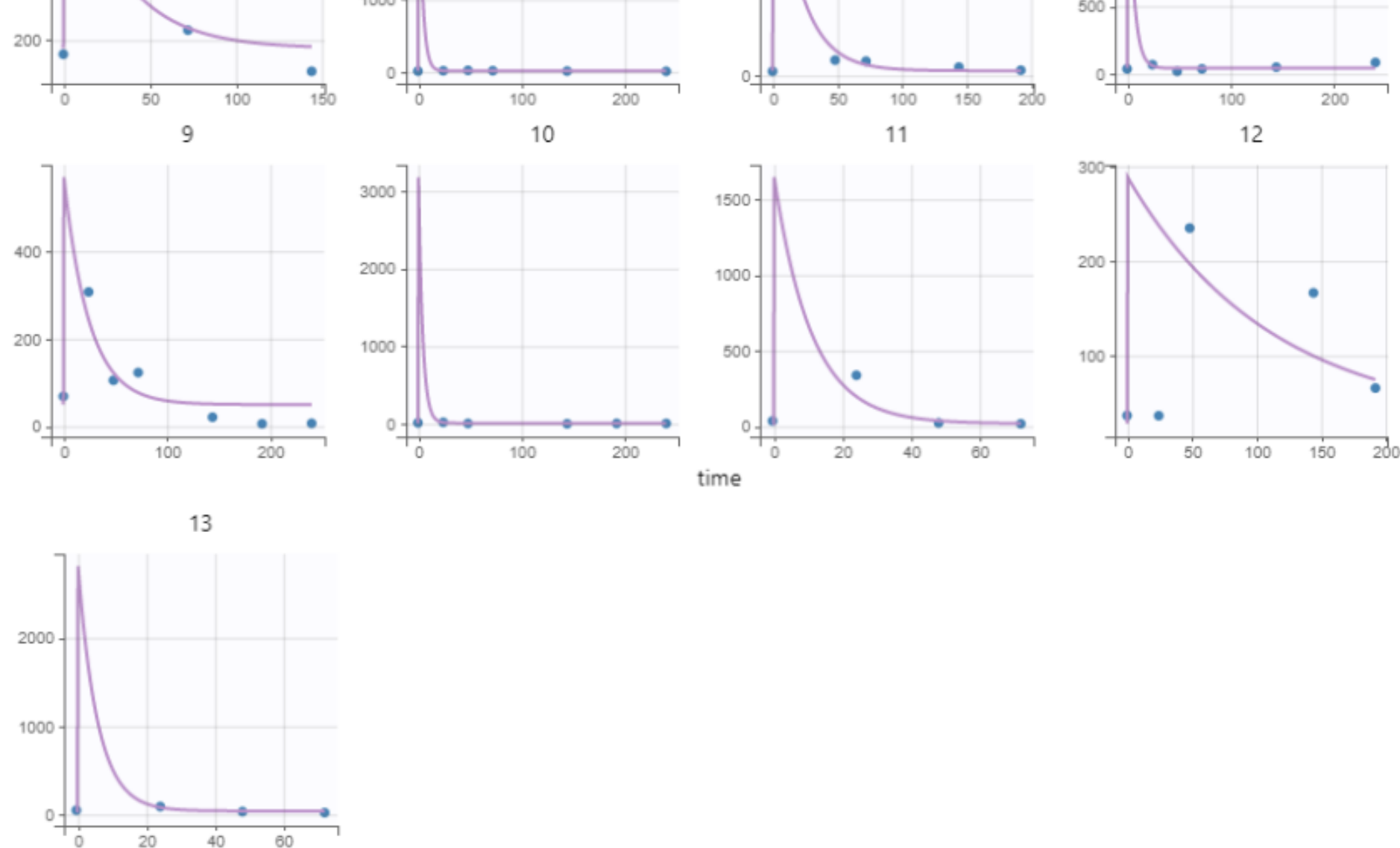


11



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

نتیجه گیری

- نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مدل دوکمپارتمان 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.



- این مطالعه نشان می‌دهد که فارماکوکینتیک اریتروپوئتین تحت تأثیر عوامل فردی نظیر سن، جنسیت و عملکرد کلیوی است.
- این عوامل می‌توانند بر حجم توزیع، زیست‌دسترس پذیری و نرخ پاکسازی دارو تأثیر بگذارند.
- مدل سازی دو-کمپارتمان ابزار مناسبی برای درک بهتر دینامیک دارو ارائه می‌دهد و می‌تواند به بهبود دوزبندی و افزایش اثربخشی اریتروپوئتین در بیماران بدحال کمک کند.

- 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 داده‌های 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 آنمی یا نرخ بقا.

از توجه شما سپاس گزارم

