



برگ درخواست ثبت موضوع پایان نامه دکترای عمومی

استاد محترم :

خواهشمند است با راهنمایی پایان نامه داروسازی اینجانب نسیم روشنی اصل دانشجوی ورودی سال 97 به شماره دانشجویی 9713120014 با عنوان ارزیابی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپوئتین وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی: یک مطالعه پایلوت موافقت فرمائید.

چنانچه موضوع و نتایج پایان نامه اینجانب تکراری باشد مسئولیت آن متوجه اینجانب خواهد بود. همچنین متعهد می شوم هرگونه یافته های علمی مستخرج از پایان نامه خود با عنوان فوق، اعم از مقاله (برای ارائه بصورت پوستر یا سخنرانی)، ثبت اختراع، patent و... را با اجازه و هماهنگی قبلی استاد(ان) راهنمای پروژه و رعایت حقوق معنوی ایشان منتشر نمایم.

تاریخ و امضاء :

نام و نام خانوادگی دانشجو : نسیم روشنی اصل

اینجانب موافقت دارم که خانم / آقای پایان نامه خود را تحت عنوان فوق با راهنمایی اینجانب تهیه و حاضر نماید. ضمناً تکراری نبودن موضوع پایان نامه مورد تأیید اینجانب می باشد.

تاریخ و امضاء :

تاریخ تکمیل مدارک :

پایان نامه فوق در جلسه شورای پژوهشی دانشکده مورخ تصویب شد.

امور پژوهشی و پایان نامه ها

به شماره تاریخ در دفتر پایان نامه ها ثبت گردید.

بسمه تعالی

گروه: داروسازی بالینی

دانشکده داروسازی پردیس بین الملل دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱ – عنوان پایان نامه: ارزیابی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی: یک مطالعه پایلوت

۲ – مشخصات دانشجو

شماره دانشجویی: 9713120014

نام و نام خانوادگی: نسیم روشنی اصل

۳ – نیمسال اخذ درس پایان نامه

تعداد واحد گذرانیده: 196

نیمسال اول/دوم سال تحصیلی: نیمسال دوم 1401-1402

۴ – مشخصات اساتید راهنما و مشاور

محل اشتغال	مرتبه علمی	نام و نام خانوادگی	مسئولیت
دانشکده داروسازی و بیمارستان سینا دانشگاه علوم پزشکی تهران	استاد	۱ – دکتر مجتبی مجتهدزاده	استاد راهنما
دانشکده داروسازی و بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران	استادیار	۲ – دکتر بیتا شهرامی	
دانشکده پزشکی و بیمارستان سینا دانشگاه علوم پزشکی تهران	استادیار	۳ – دکتر حمیدرضا شریف نیا	
دانشکده داروسازی و بیمارستان سینا دانشگاه علوم پزشکی تهران	استادیار	۱ – دکتر فرهاد نجم الدین	استاد مشاور
دانشکده پزشکی و بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران	استادیار	۲ – دکتر محمد بیگلری	

۵ – تاریخ و امضاء اساتید راهنما، مشاور و دانشجو:

دانشجو

همکار

استاد یا اساتید مشاور

استاد یا اساتید راهنما

۶ – نظر شورای پژوهشی گروه آموزشی:

عنوان پایان نامه:

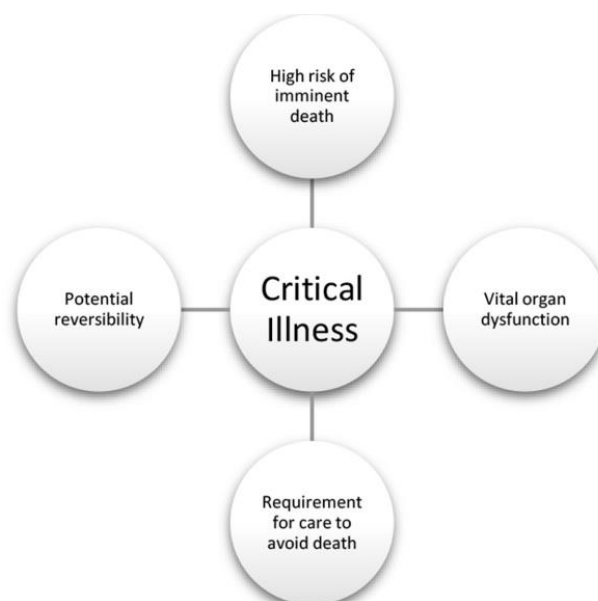
ارزیابی فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی: یک مطالعه پایلوت

الف) هدف از پایان نامه و ضرورت انجام آن:

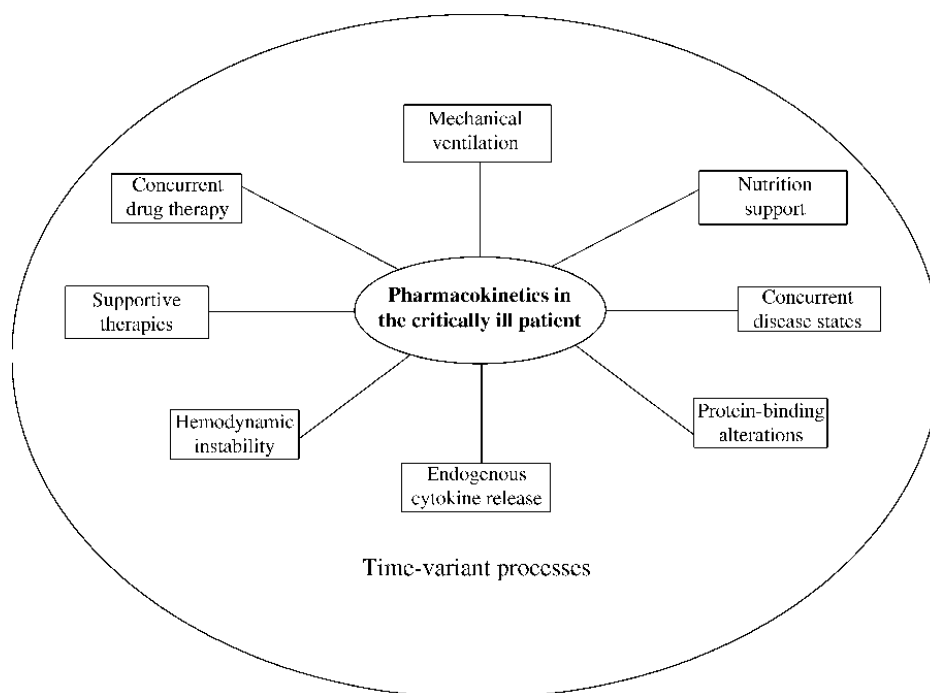
آنمی در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) یک عارضه بسیار شایع است؛ به نحوی که گزارشات موجود بیان می کنند تقریباً تمام بیماران بدحال پس از یک هفته اقامت در ICU، درجاتی از آنمی را تجربه می کنند. آنمی به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل، با میزان مرگ و میر بیماران ارتباط مستقیم دارد. این عارضه در بیماران بستری در ICU مولتی فاکتوریال بوده و دلایل وقوع آن متعدد است که از جمله آنها می توان به خونریزی (از دست رفتن خون)، التهاب، فقر آهن و فلبوتومی های تشخیصی مکرر اشاره کرد. مدیریت آنمی با توجه به علت زمینه ای وقوع آن صورت می گیرد. ترانسفیوژن گلبول های قرمز (RBC) پایه اصلی درمان آنمی شدید است. مطالعات نشان داده اند که حدود 50 درصد از بیماران ICU در طول اقامت خود حداقل یک مرتبه به ترانسفیوژن نیاز پیدا می کنند. اما از طرف دیگر مشاهده شده است که دفعات ترانسفیوژن با طولانی تر شدن مدت بستری و افزایش مرگ و میر بیماران مرتبط می باشد. ترانسفیوژن RBC به طور ذاتی خطرات و عوارضی را به همراه دارد؛ از جمله انتقال بیماری های عفونی حاد و مزمن، واکنش های همولیتیک انتقال خون و آسیب های ریوی مرتبط با ترانسفیوژن (نظیر TRALI و ARDS). گفتنی است فرآورده های خونی فرآورده های گران قیمت و ارزشمندی بوده که در سراسر دنیا مصرف آنها به بیماران به شدت نیازمند اختصاص داده می شود. بر همین اساس در سال های اخیر ترانسفیوژن جز در موارد آنمی شدید (هموگلوبین کمتر از 7) در بیماران بدحال توصیه نمی گردد.

اریتروپویتین 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 میگردد. اریتروپویتین 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 سنتر هموگلوبین را نیز تحریک میکند. (1) میزان غیرطبیعی پایین اریتروپویتین در خون می تواند نشان دهنده وجود اختلالاتی در مغز استخوان نظیر MDS، آنمی آپلاستیک، (2) و یا نارسایی کلیوی باشد. متعاقب پلی سیتمی و یا سوءمصرف اریتروپویتین (به طور مثال در ورزشکاران) میزان این هورمون در خون افزایش می یابد. میزان اریتروپویتین نرمال در رنج ۴ تا ۲۴ میلی واحد بر میلی متر (mU/ml) در نظر گرفته می شود. تفسیر صحیح میزان اریتروپویتین غیرطبیعی به وضعیت خاص هر بیمار بستگی دارد. اریتروپویتین 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 اریتروپویتین 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 سلول های اریتروپوئیتیک و در دسترس بودن آهن را مختل می کنند. سوماً، دوزهای مورد استفاده ESA برای درمان بیماران ICU بالاتر از جمعیت های معمول است. دوزهای معمول هفتگی IU 2000-8000 rhEpo در کم خونی ناشی از نارسایی کلیوی و IU 30000-40000rhepo در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی می باشد. (3). 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.

تعریف پیشنهادی برای Critical illness (4) 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.



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." (5) Critical illness یک بیماری مولتی سیستم تهدید کننده حیات است . که می تواند باعث مرگ و میر شود . 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 وباید در محیط اورژانس در چارچوب سیستم (exposure, disability(8), circulation(7), breathing, airway(6) ABCDE انجام شود. پروگنوز های 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. (9)



سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (Systemic inflammatory response syndrome) یک وضعیت التهابی است که کل بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. (13) این وضعیت در واقع پاسخ بدن به یک تهاجم عفونی یا غیرعفونی است. با آنکه عنوان رسمی 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 سپتیسمی 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.

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 گلبول‌های سفید	(کمتر از ۴۰۰۰ در میلی‌متر مکعب)، (بیش از ۱۲'۰۰۰ در میلی‌متر مکعب)، یا ۱۰٪ نوتروفیل‌های نابالغ (سلول‌های باند)

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.(14)

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.

ب) فرضیه:

فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپویتین وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی دارای ویژگی های خاصی می باشد که شناخت آن به تجویز بهینه این دارو کمک خواهد کرد.

ج) روش اجرای پایان نامه:

1- اقدامات کلی

این مطالعه یک تحقیق پایلوت است که در آن به ارزیابی فارماکوکینتیک تک دوز اریتروپویتین آلفا با دوز 20,000 واحد وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی پرداخته می شود. نوع مطالعه از نوع experimental می باشد. 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:

بیماران واجد شرایط زیر وارد مطالعه خواهند شد:

- بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه
- Hb سرم >9 گرم در دسی لیتر
- سن 18 تا 65 سال
- بیماران با دارا بودن حداقل دو معیار از معیارهای سندروم التهابی سیستمیک (SIRS)
- انتظار اقامت در ICU حداقل 7 روز پس از ورود به مطالعه
- رضایت آگاهانه بیمار یا قیم قانونی وی

شرایط خروج از مطالعه:

بیماران با شرایط زیر از مطالعه خارج خواهند شد:

- سابقه ترانسفیوژن طی 7 روز قبل از ورود به مطالعه
- سابقه قبلی ترومبوز ورید عمقی یا آمبولی ریه

- تشنج تازه شروع شده
- فشار خون کنترل نشده
- بیماری ایسکمیک حاد قلبی یا عصبی
- نارسایی کلیه ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}$) و دیالیز
- کمبود آهن یا فولات
- هموگلوبینوپاتی
- بارداری
- بیماری های مغز استخوان نظیر آنمی آپلاستیک، MDS

تجویز اریتروپویتین:

داروی مورد مطالعه از طریق تزریق IV توسط پرستار ICU و با اصول استاندارد تجویز می شود. epoetin alfa با 10 میلی لیتر نرمال سالین رقیق شده و به آرامی طی حداقل 10 دقیقه تجویز میگردد (در صورت وجود از طریق پمپ تزریق سرنگ). هیچ داروی دیگری از طریق آن مسیر از یک ساعت قبل یا بعد از شستشوی با نرمال سالین (در صورت لزوم) تجویز نمی گردد.

جمع آوری اطلاعات بیماران:

اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی بیماران به شرح زیر در طی مطالعه جمع آوری و ثبت خواهد شد:

- داده های دموگرافیک بیماران (سن، جنس، نژاد)
- CBC
- SOFA score

نمونه گیری:

نمونه های کامل خون برای تعیین غلظت اریتروپوئیتین سرم جمع آوری خواهد شد. غلظت اریتروپوئیتین سرم توسط آزمایشگاه مرکزی که از روش تایید شده ، مستقیم، immunosorbent assay,enzymelinked، double-antibody sandwich-method. اریتروپوئیتین اندوژن و اپوئیتین آلفا تجویز شده با این مورد قابل تشخیص نیستند. کمترین میزان غلظت اریتروپوئیتین سرم $7/8 \text{ mIU/mL}$ است. زمان های نمونه گیری از بیماران به شرح زیر است:

- 30 دقیقه قبل از شروع دارو
- یک روز بعد از اتمام تزریق دارو
- دو روز بعد از اتمام تزریق دارو
- سه روز بعد از اتمام تزریق دارو
- شش روز بعد از اتمام تزریق دارو
- هشت روز بعد از اتمام تزریق دارو
- ده روز بعد از اتمام تزریق دارو

به طور کلی هفت نمونه گیری خواهد بود. کینتیک دویخشی است و در هر فاز 3 نمونه مورد نیاز می باشد.

آنالیز فارماکوکینتیک:

پس از گزارش سطح اریتروپویتین سرم، پارامترهای فارماکوکینتیک دارو با نرم افزار MONOLIX محاسبه و مدل می شود.

- حداکثر غلظت سرمی (C_{max})
- ناحیه زیر منحنی غلظت سرمی-زمان از زمان صفر تا 48 ساعت پس از مصرف (AUC_{48})
- حجم توزیع (V_d)
- کلیرانس (Cl)

حجم نمونه: براساس اینکه این مطالعه، یک مطالعه pilot study است، حجم نمونه به تعداد 10 نفر می باشد.

2- اقداماتی که مستقیماً توسط دانشجو انجام می پذیرد:

- جستجوی مقالات و نگارش پروپوزال
- بررسی بیماران واجد شرایط
- نظارت بر تجویز اریتروپویتین در بیماران تحت مطالعه
- نمونه گیری از بیماران و ارسال نمونه ها به آزمایشگاه و پیگیری جواب
- ثبت اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی بیماران
- همکاری در آنالیز داده ها و تحلیل فارماکوکینتیک
- نگارش پایان نامه و مقاله حاصل از آن

تا کنون چند مطالعه شاخص، اثربخشی، ایمنی و فارماکوکینتیک اریتروپویتین در بیماران بدحال را توصیف کرده اند که البته طراحی هر یک از مطالعات و دوز به کار گرفته شده در آنها متفاوت بوده است.

Vincent و همکاران، در سال 2006 در مقاله خود کینتیک اریتروپویتین آلفا را در تزریق هفته ای یکبار در بیماران بد حال بررسی کرده اند. در این مطالعه 73 بیمار بزرگسال مبتلا به آنمی با مدت بستری بیش از 3 روز و هماتوکریت زیر 38 درصد بررسی شدند. بیماران به دو گروه (2:1) تقسیم شده که 48 نفر دوز 40000 IU زیرجلدی یکبار در هفته اریتروپویتین آلفا و 25 نفر دارونما (Placebo) (15) دریافت کرده اند. (به مدت چهار هفته) در این مطالعه سطح سرمی اریتروپویتین خون در کنار تعداد کل گلبول های قرمز و سطح هموگلوبین و رتیکولوسیت ایندکس (16) گزارش شده است. میانگین غلظت اریتروپویتین سرم در بیماران دارونما کمی بالاتر از سطوح فیزیولوژیکی معمولی اریتروپویتین در افراد سالم بود، اگرچه برای درجه کم خونی در این بیماران مناسب نیست. به طور کلی، قرار گرفتن در معرض اریتروپویتین اندوژن در گروه دارونما (از نظر AUC0-Tlast) تنها حدود 20 درصد از مواجهه با اریتروپویتین اگزوژن در گروه اریتروپویتین آلفا بود. سطح پایه هموگلوبین در هر دو گروه یکسان بود (9.9 گرم در دسی لیتر). میانگین تغییر سطح هموگلوبین از ابتدا تا روز 29 به ترتیب 1.9 گرم در دسی لیتر و 1.6 گرم در دسی لیتر در گروه اریتروپویتین آلفا و دارونما بود. میانگین AUC(RETI)0-Tlast با اریتروپویتین آلفا بیشتر از دارونما بود و با AUC اریتروپویتین مرتبط بود. تفاوت آشکاری در AUC(Hb)0-Tlast و AUC(RBC)0-Tlast بین گروه های اریتروپویتین آلفا (epoetin alfa) و دارونما وجود نداشت که به احتمال زیاد به دلیل خونریزی و حوادث ترانسفیوژن (17) بود. Epoetin alfa ایمن و به خوبی تحمل می شد، با میزان عوارض اورژانسی درمان مشابه آنچه در دارونما مشاهده شد. این نتیجه کلی حاصل شده است که استفاده اریتروپویتین آلفا زیرجلدی، یکبار در هفته پاسخ اریتروپویتیک را در بیماران بدحال افزایش میدهد. (18)

در دیگر کارآزمایی بالینی 28 روزه که توسط Arroliga و همکاران در سال 2009 انجام پذیرفت و بیماران (60 نفر) بزرگسال (≤ 18 سال) و بدحال با هموگلوبین ≥ 12 گرم در دسی لیتر با انتظار بستری شدن در بیمارستان ≤ 7 روز، بدون از دست دادن خون به صورت حاد و مداوم بودند. شش رژیم دوز اریتروپویتین آلفا در بیماران کم خونی بد حال بدون از دست دادن خون حاد بررسی شد و رتیکولوسیتوز (19) این بیماران در هر کدام از این رژیم ها مطالعه گردید. یکی از شش رژیم دوز اپوئین آلفا به مدت 15 روز، به شرح زیر: 40000 واحد بین المللی یک بار در هفته، زیر جلدی (گروه A) یا داخل وریدی (IV) (گروه B). 15000 واحد بین المللی یک روز در میان، زیر جلدی (گروه C) یا IV (گروه D)؛ یا 40000 واحد بین المللی در روز 1 و 3، زیر جلدی (گروه E) یا IV (گروه F)، به دنبال آن 15000 واحد بین المللی هر روز در میان 5 تا 15 به صورت زیر جلدی در هر دو گروه. این مقاله نتیجه میگیرد که از 60 بیمار ثبت نام شده (60٪ مرد، میانگین سنی 53 سال، میانگین نمره فیزیولوژی حاد و ارزیابی سلامت مزمن II، 19.5)، 30 نفر از نظر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک (50٪) قابل ارزیابی بودند. قرار گرفتن در معرض اریتروپویتین برای دوز IV تقریباً ده برابر بیشتر از دوز زیر جلدی بود. میانگین شمارش رتیکولوسیت مطلق در روز 11 یا 15 در هر گروه به اوج خود رسید و برای دوز زیر جلدی (میانگین پیک پاسخ 149-169 $\times 10^9/L$) در مقایسه با دوز IV (میانگین پیک پاسخ 109 $\times 10^9/L$ 138-147 در لیتر) بیشتر بود. بیشترین بازدید شایع ترین عوارض جانبی گزارش شده، تب (18٪)، هیپوکالمی (15٪) (20) و هیپوفسفاتی (15٪) (21) بود. در این مطالعه روی بیماران مبتلا به کم خونی بدحال که تحت درمان با اپوئین آلفا قرار گرفتند، همه رژیم های دوز به خوبی تحمل شدند و به نظر می رسد که رتیکولوسیتوز را تحت تاثیر قرار می دهند و در اکثر بیماران در روز 11 یا 15 به اوج خود می رسید. فارماکوکینتیک epoetin alfa پاسخ فارماکودینامیک را در بیماران کم خونی بدحال پیش بینی نمی کند. (22)

در مطالعه دیگری که توسط Howard و همکارانش در سال 2007 انجام شد به اثربخشی و ایمنی بخشی اریتروپویتین آلفا در بیماران بدحال پرداخته شد. در این مطالعه 1460 بیمار (از جمله بیماران بخش جراحی، ترومایی و...) بین 48 تا 96 ساعت پس از پذیرش در ICU، اریتروپویتین آلفا (40000IU) یا دارونما به صورت هفتگی، حداکثر سه هفته دریافت کردند. این بیماران به مدت 140 روز پیگیری شدند. غلظت هموگلوبین در روز 29 در گروهی که اریتروپویتین آلفا دریافت کرده بودند؛ بیشتر از گروهی بود که دارونما دریافت کرده بودند. از طرفی مرگ و میر در روز 29 در میان بیمارانی که اریتروپویتین آلفا دریافت کرده بودند؛ نسبت به گروهی که دارونما دریافت کردند، کمتر بود. نتیجه ای که از این مطالعه گرفته شد این بود که استفاده از اریتروپویتین آلفا باعث کاهش بروز انتقال گلبول قرمز در بین بیماران بدحال نمی شود اما ممکن است مرگ و میر را در بیماران ترومایی کاهش دهد. (23)

مطالعه بعدی که توسط Ines Jelkmanna و همکارانش در سال 2013 جهت بررسی تأثیر اریتروپویتین در بیماران ICU انجام گرفت. هدف اولیه چنین درمانی دستیابی به افزایش غلظت Hb است و از این رو، برای کاهش نیاز به انتقال RBC آلونیک است. استفاده از اریتروپویتین تأثیر معنی داری روی مورتالیتی و موریبدیتی و طول مدت اقامت بیمار در ICU بیمارستان نداشت. در مصرف ESA در بیماران ICU تغییر غلظت Hb عموماً ناچیز بود. ESA تأثیر تاخیری 3الی 4 روزه داشت که فقط باعث افزایش RET میشد. هزینه ESA برای درمان بیماران ICU بسیار زیاد است، بنابراین صرفه ی اقتصادی کمتری دارد. همچنین ESA ها از نظر قانونی برای استفاده عمومی در بیماران ICU مورد تأیید نیستند.

ه) پیشنهاد دهنده موضوع:

خانم دکتر بیتا شهرامی

و) از امکانات و همکاری کدام سازمان و مرکز پژوهشی و یا واحد صنعتی جهت انجام این پروژه استفاده می شود (حسب مورد)

1- بیمارستان سینا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران

2- آزمایشگاه پاتوبیولوژی

1- فهرست وسایل و مواد مورد نیاز در این تحقیق:

ست سرم - نرمال سالین - کیت نمونه گیری - اریتروپویتین تزریقی - سرنگ

2- کاربرد احتمالی داروسازی:

شناسایی فارماکوکینتیک دوز منحصر به فرد 20000 واحد اریتروپویتین آلفا در بیماران بدحال دچار آنمی به تنظیم دوز دقیق تر این دارو، بهبود اثربخشی و کاهش عوارض جانبی کمک خواهد کرد. اثربخشی بهتر این فرآورده به معنای کنترل بهتر آنمی و نیاز کمتر به ترانسفیوژن در بخش مراقبت های ویژه است.

3- نوع مطالعه:

1	بررسی نوع بیماران (Casse Series) □
2	بررسی مقطعی (Cross Sectiinal) □
3	مورد اشاره (Case Control) □
4	کوهورت (Chort) □
5	مطالعه تجربی (Experimental) ■

4- جدول زمانی اجرای پایان نامه:

زمان:	شرح هر یک از فعالیتهای اجرایی پایان نامه به تفکیک	
1	بررسی متون و تصویب پروپوزال	
2	جمع آوری داده ها	
3	وارد کردن داده ها	
4	تحلیل داده ها	
5	نوشتن گزارش تحقیق	
6	نگارش پایان نامه و ارائه مقاله	

- 1-Bieber E. Erythropoietin, the biology of erythropoiesis and epoetin alfa. An overview. The Journal of reproductive medicine. 2001 May 1;46(5 Suppl):521-30.
- 2- Pillai AA, Fazal S, Mukkamalla SKR, et al. Polycythemia. [Updated 2023 May 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526081/>
- 3-Jelkmann I, Jelkmann W. Impact of erythropoietin on intensive care unit patients. Transfus Med Hemother. 2013 Oct;40(5):310-8. doi: 10.1159/000354128. Epub 2013 Aug 16. PMID: 24273484; PMCID: PMC3822273.
- 4- Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Aug 15;182(4):446-54. doi: 10.1164/rccm.201002-0210CI. Epub 2010 May 6. PMID: 20448093; PMCID: PMC2937238.
- 5-Kayambankadzanja RK, Schell CO, Wärnberg MG, Tamras T, Mollazadegan H, Holmberg M, Alvesson HM, Baker T. Towards definitions of critical illness and critical care using concept analysis. BMJ open. 2022 Sep 1;12(9):e060972.
- 6-Ball M, Hossain M, Padalia D. Anatomy, Airway. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459258/>
- 7-Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "circulation". Encyclopedia Britannica, 17 May. 2023, <https://www.britannica.com/science/circulation-anatomy-and-physiology>. Accessed 1 July 2023.
- 8- Marks D. Models of disability. Disabil Rehabil. 1997 Mar;19(3):85-91. doi: 10.3109/09638289709166831. PMID: 9134350.
- 9-Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. Critical care clinics. 2006 Apr 1;22(2):255-71.
- 10- Dotson JL, Lebowicz Y. Myelodysplastic Syndrome. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534126/>
- 11- Mangla A, Hamad H. Pure Red Cell Aplasia. [Updated 2022 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549833/>
- 12- Derivan M, Ferrante C. Aplastic anemia. Clin J Oncol Nurs. 2001 Sep-Oct;5(5):227-9. PMID: 11899770.

- 13-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. PMID: 23441054; PMCID: PMC3484588.
- 14-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):1794-1795. doi: 10.1007/s00134-020-06175-3. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676678.
- 15- Finniss DG. Placebo Effects: Historical and Modern Evaluation. *Int Rev Neurobiol.* 2018;139:1-27. doi: 10.1016/bs.irm.2018.07.010. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30146043.
- 16- Maekawa T, Shinonome M. [Reticulocyte production index]. *Nihon Rinsho.* 1979 Jun 29;Suppl:2254-5. Japanese. PMID: 491122.
- 17- Mollison PL, Engelfriet P. Blood transfusion. *Semin Hematol.* 1999 Oct;36(4 Suppl 7):48-58. PMID: 10595754.
- 18-Vincent JL, Spapen HD, Creteur J, Piagnerelli M, Hubloue I, Dilltoer M, Roman A, Stevens E, Vercammen E, Beaver JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly subcutaneous epoetin alfa in critically ill patients: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Critical care medicine.* 2006 Jun 1;34(6):1661-7.
- 19- PORTER AD. Reticulocytosis: case for diagnosis. *Proc R Soc Med.* 1952 Oct;45(10):715-6. PMID: 13003980; PMCID: PMC1987591.
- 20- Hirsch TM, Braun D. Hypokalemia. *JAAPA.* 2021 Jan 1;34(1):50-51. doi: 10.1097/01.JAA.0000723960.54308.e9. PMID: 33332835.
- 21- Tebben PJ. Hypophosphatemia: A Practical Guide to Evaluation and Management. *Endocr Pract.* 2022 Oct;28(10):1091-1099. doi: 10.1016/j.eprac.2022.07.005. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35940468.
- 22-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. *Critical Care Medicine.* 2009 Apr 1;37(4):1299-307.
- 23-Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, An R, Bowers PJ, Burton P, Klausner MA, Corwin MJ. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *New England Journal of Medicine.* 2007 Sep 6;357(10):965-76