



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

همکار:

دکتر پریسا کیان پور

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

مقدمه و بیان مسئله: انتقال خون یکی از روش‌های رایج برای مدیریت کم‌خونی در ICU است. با این حال، انتقال خون با خطراتی مانند عفونت‌ها، آسیب ریوی مرتبط با انتقال و اضافه‌بار گردش خون همراه است. درمان‌های جایگزین، از جمله عوامل محرک اریتروپوئیز (ESAها) مانند اریتروپویتین و آهن وریدی، برای کاهش نیاز به انتقال خون مورد استفاده قرار می‌گیرند بدین ترتیب در این مطالعه قصد داریم به بررسی خصوصیات فارماکوکینتیک اریتروپوئیتین در بیماران بدحال مبتلا به آنمی بپردازیم.

روش اجرا: این مطالعه بر بررسی فارماکوکینتیک اریتروپوئیتین در نمونه‌ای از بیماران متمرکز بود. شرکت‌کنندگان شامل بیمارانی بودند که در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بستری بودند. نمونه‌های خون در چندین بازه زمانی پس از آغاز تجویز اریتروپوئیتین جمع‌آوری شدند. محققان غلظت اریتروپوئیتین را در نمونه‌های خون اندازه‌گیری کرده و داده‌هایی مانند نمره SOFA (نشانگر شدت بیماری) را نیز جمع‌آوری کردند.

نتایج: این مطالعه فارماکوکینتیک اریتروپوئیتین را در ۱۳ شرکت‌کننده بررسی کرد و از مدل‌های یک‌کمپارتمان، دو‌کمپارتمان و سه‌کمپارتمان برای تحلیل داده‌ها استفاده نمود. نتایج نشان داد که مدل دو‌کمپارتمان با اعمال تعدیلات برای عواملی مانند نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، جنسیت و سن بهترین تناسب را با داده‌ها ارائه می‌دهد. همچنین، مطالعه به بررسی تغییرات بین‌فردی و همبستگی بین پارامترهای مختلف پرداخت. در این مدل میانگین حجم توزیع برای جمعیت برابر 23.21 ± 13.23 لیتر، ضریب حذف (k) برابر 0.027 ± 0.021 و غلظت پایه سرمی اریتروپوئیتین برابر 43.55 ± 17.29 بود.

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

واژه‌های کلیدی: اریتروپوئیتین، کم‌خونی، بیمار بدحال، فارماکوکینتیک

فهرست علائم و اختصارات

EPO Erythropoietin

Cc غلظت دارو در پلاسما

Vd Volume of distribution

حجم توزیع (V_d - Volume of Distribution) پارامتری در فارماکوکینتیک است که نشان‌دهنده میزان پخش یا توزیع یک دارو در بافت‌های بدن نسبت به خون یا پلاسما می‌باشد. این مقدار به صورت یک حجم فرضی تعریف می‌شود که دارو باید در آن حل شود تا غلظت مشاهده شده در خون یا پلاسما را توضیح دهد.

k ضریب حذف پارامتری در فارماکوکینتیک است که نشان‌دهنده سرعت حذف یک دارو از بدن می‌باشد. این ضریب توصیف می‌کند که چه کسری از مقدار دارو در بدن در واحد زمان حذف می‌شود.

در مواردی که برای k زیر نویس تعریف می‌شود به معنی ضریب جابجایی دارو از یک کمپارتمان به کمپارتمان دیگر است. برای مثال k_{21} به معنای ضریب جابجایی دارو از کمپارتمان محیطی به کمپارتمان مرکزی است و k_{12} به معنای ضریب جابجایی دارو از کمپارتمان مرکزی به کمپارتمان محیطی است.

Cl Clearance

کلیرانس پارامتری است که نشان‌دهنده توانایی بدن در حذف دارو از پلاسما یا خون است. این پارامتر نشان می‌دهد چه مقدار از حجم پلاسما یا خون در واحد زمان از دارو پاکسازی می‌شود.

GFR Glomerular Filtration Rate

ICU Intensive Care Unit

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

| | |
|----|---|
| ۳ | (۱) فصل اول: مقدمه، کلیات و بیان مسئله |
| ۳ | (۱-۱) آنمی |
| ۳ | (۱-۱-۱) آنمی در بیماران ICU |
| ۴ | (۱-۲) انتقال فراورده های خونی در بیماران بستری در ICU |
| ۵ | (۱-۳) جایگزین های فراورده های خونی |
| ۶ | (۱-۴) اریتروپوئتین |
| ۶ | (۱-۴-۱) خصوصیات فارماکوکینتیک اریتروپوئتین |
| ۸ | (۵-۱) بیمار بدحال |
| ۱۳ | (۲) فصل دوم: بررسی متون |
| ۱۳ | (۲-۱) اریتروپوئتین زیرجلدی |
| ۱۵ | (۲-۲) اریتروپوئتین وریدی |
| ۱۷ | (۲-۳) مقایسه انواع اریتروپوئتین |
| ۲۰ | (۲-۳-۱) فرمولاسیون های مختلف اپوئتین آلفا |
| ۲۵ | (۳) فصل سوم: مواد و روش کار |
| ۲۵ | (۳-۱) جمعیت هدف |
| ۲۶ | (۳-۲) ویز اریتروپویتین |
| ۲۶ | (۳-۳) جمع آوری اطلاعات بیماران |
| ۲۸ | (۳-۴) آنالیز آماری و فارماکوکینتیک |
| ۳۱ | (۴) فصل چهارم: یافته ها |
| ۳۱ | (۴-۱) نمونه مورد مطالعه |

| | |
|----|---|
| ۳۲ | سطح اریتروپوئتین (۴-۲) |
| ۳۳ | مدل تک کمپارتمان (۴-۲-۱) |
| ۳۵ | مدل دو کمپارتمان (۴-۲-۲) |
| ۳۶ | مدل اصلاح شده بر اساس پیشنهادات (۴-۲-۲-۱) |
| ۴۰ | مدل سه-کمپارتمان (۴-۲-۳) |
| ۴۳ | مقایسه و انتخاب مدل (۴-۲-۴) |
| ۴۷ | فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری (۵) |
| ۵۰ | محدودیت های مطالعه (۵-۱) |
| ۵۱ | پیشنهادات برای پژوهشهای پیش رو (۵-۲) |
| ۵۵ | منابع و مآخذ (۶) |
| ۶۱ | پیوست ها (۷) |
| ۶۱ | نمونه کد مورد استفاده برای مدلسازی فارماکوکینتیک در نرم افزار Monolix (۷-۱) |

فهرست جدول ها

صفحه

عنوان

| | |
|--|----|
| جدول ۳-۱ - سندرم پاسخ التهابی سیستمیک | ۲۶ |
| جدول ۳-۲ - زمان بندی جمع آوری نمونه خون بیماران | ۲۷ |
| جدول ۴-۱ - مشخصات دموگرافیک و آزمایشات پایه ای شرکت کنندگان در زمان شروع مطالعه... ۳۱ | |
| جدول ۴-۲ - غلظت سرمی اریتروپوئین در بازه زمانی مطالعه | ۳۲ |
| جدول ۴-۳ - مشخصات فارماکوکینتیک جمعیت در مدل تک کمپارتمان دارو | ۳۳ |
| جدول ۴-۴ - مشخصات فارماکوکینتیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش conditional mode برای مدل فارماکوکینتیک تک کمپارتمان | ۳۴ |
| جدول ۴-۵ - شاخص های ارزیابی Goodness-of-fit برای مدل تک کمپارتمان فارماکوکینتیک اریتروپوئین | ۳۵ |
| جدول ۴-۶ - مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اولیه جمعیت برای اریتروپوئین | ۳۵ |
| جدول ۴-۷ - شاخص های Goodness-of fit برای مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اولیه | ۳۶ |
| جدول ۴-۸ - مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اصلاح شده جمعیت برای اریتروپوئین | ۳۶ |
| جدول ۴-۹ - شاخص های Goodness-of fit برای مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اصلاح شده | ۳۸ |
| جدول ۴-۱۰ - مشخصات فارماکوکینتیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش conditional mode برای مدل دو کمپارتمان اصلاح شده | ۳۸ |
| جدول ۴-۱۱ - مدل فارماکوکینتیک سه کمپارتمان جمعیت برای اریتروپوئین | ۴۰ |
| جدول ۴-۱۲ - شاخص های Goodness-of fit برای مدل فارماکوکینتیک سه کمپارتمان | ۴۱ |
| جدول ۴-۱۳ - مشخصات فارماکوکینتیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش conditional mode برای مدل سه کمپارتمان | ۴۲ |
| جدول ۴-۱۴ - مقایسه شاخص های Goodness-of-fit مدل های طراحی و پیاده سازی شده | ۴۴ |

فهرست شکل ها

صفحه

عنوان

- شکل ۱-۱ - عناصر تعریف کننده بیمار بدحال ۸
- شکل ۱-۲ - فارماکوکینتیک داروها در بیماران بدحال ۹
- شکل ۴-۱ - مقادیر مشاهده شده و محاسبه شده سطح غلظت دارو در جمعیت نمونه در بازه زمانی مطالعه با استفاده از مدل تک کمپارتمان فارماکوکینتیک اریتروپوئتین ۳۴
- شکل ۴-۲ - 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 اریتروپوئتین ۳۹
- 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 فارماکوکینتیک اریتروپوئتین ۴۳

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)

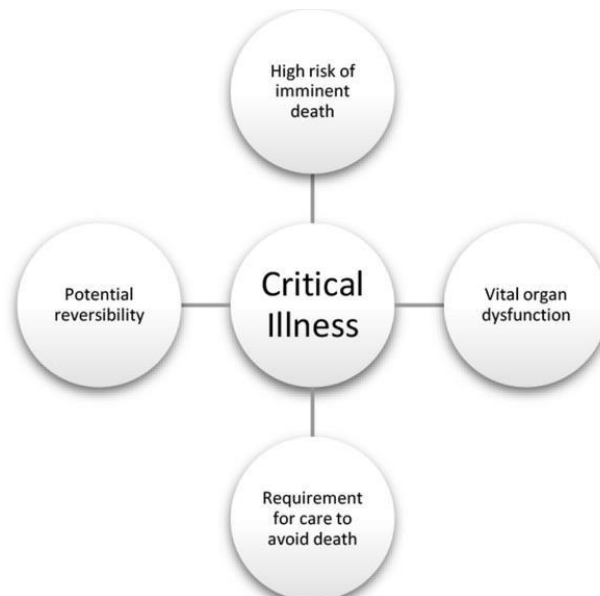
یکی دیگر از ویژگی‌های مهم فارماکوکینتیک اریتروپویتین تزریقی وریدی، تغییرات قلیل توجه در نیمه عمر و پاکسازی در میان جمعیت‌های مختلف بیماران است، به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا تحت دیالیز. در بیماران دیالیزی، پاکسازی اریتروپویتین کندتر است که می‌تواند نیمه عمر آن را در مقایسه با افراد سالم 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)

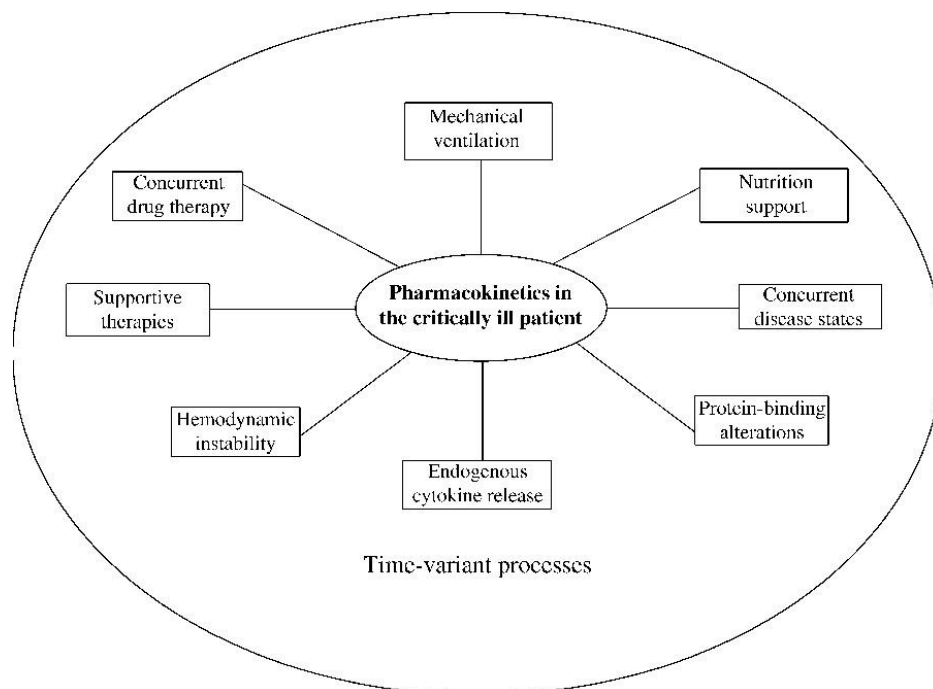


شکل ۱-۱ - عناصر تعریف کننده بیمار بدحال

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^۱ 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)

¹ Endogenous

مطالعه‌ای که توسط مک‌گوان و همکاران (۲۰۰۸) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) رژیم‌های دوزدهی^۲ 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)

² 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 AUC₀₋₂₄ 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 هیپوفسفاتیسمی (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⁻¹ و برای مقایسه‌کننده ۰.۰۲۶۹ ساعت⁻¹ 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 اپوئین آلفا

مطالعه‌ای که توسط یون و همکاران (۲۰۱۷) انجام شد، به مقایسه فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) دو فرمولاسیون اپوئین 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 (ΔE_{max}) یا مساحت زیر منحنی اثر ($\Delta AUEC$) 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 AUC_{τ} و Cmax بود. (34)

نتایج نشان داد که HX575 و اریتروپویتین آلفای مرجع از نظر فارماکوکینتیک معادل زیستی هستند. میانگین هندسی AUC_{τ} 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^۳ 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)

³ 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 تجویز تک دوز اریتروپویتین آلفا با دوز ۲۰۰۰۰ 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 > 10 گرم در دسی لیتر
- سن بالای ۱۸ 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 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

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) |

۲-۳) تجویز اریتروپوئین

بیماران شناسایی شده بر اساس معیارهای ورود و خروج ذکر شده توسط تیم متشکل از پژوهشگر (دانشجو) و تیم درمانی 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 وریدی توسط پرستار ICU و با اصول استاندارد تجویز گردید. با epoetin alfa با ۱۰ میلی لیتر محلول نرمال سالین (محلول نمکی ۰.۹٪) رقیق شده و به آرامی طی حداقل ۱۰ دقیقه تزریق گردید. 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 نگردد.

۳-۳) جمع آوری اطلاعات بیماران

داده های دموگرافیک بیماران از جمله سن، جنسیت، قد، وزن، بیماری های زمینه ای 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^۴ برای تعیین غلظت اریتروپوئتین سرم براساس زمانبندی قید شده در جدول ۲-۳ جمع آوری شد؛ سپس در هر بازه زمانی، سرم از طریق گذاشتن نمونه خون کامل در سانتریفیوژ (۵۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه) جدا شده و در ۳ میکروتیوپ دو میلی لیتری ریخته شد و تا پایان بیمارگیری در فریزر منفی ۸۰ نگهداری گردیدند. تعیین غلظت سرمی اریتروپوئتین با استفاده از روش double antibody sandwich ELISA توسط آزمایشگاه پاتوبیولوژی مرکزی صورت گرفت. لازم به ذکر است کمترین سطح سرمی اریتروپوئتین قابل تشخیص با استفاده از این روش 7.8 mIU/ml بود و این روش قادر به افتراق اریتروپوئتین اندوژن و اگزوژن بود.

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

| 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 |

⁴ Whole blood samples

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 شد. مدل سازی فارماکوکینتیک با استفاده از نرم افزار Monolix در سه مرحله صورت گرفت. در ابتدا داده های جمع آوری شده از بیماران در بازه های زمانی مختلف و در قالب داده طولی^۵ و در قالب فایل csv ذخیره شده و وارد نرم افزار Monolix گردید و متغیرهای جانبی^۶ تعریف شد. طراحی و نگارش کد مدل های با استفاده از کتابخانه درونی نرم افزار Monolix طبق مدل های فارماکوکینتیک تک و چند کمپارتمان صورت گرفت و متغیر سطح سرمی دارو با استفاده از سطح پایه دارو در سرم اصلاح شد. نمونه کد مورد استفاده قرار گرفته برای طراحی مدل های فارماکوکینتیک در پیوست آورده شده است. برای هر مدل مقادیر پیشبینی شده برای V_d ، k ، سطح سرمی پایه، شاخص های تفاوت بین فردی (IIV)، خطاهای افزایشی (α) و نسبتی (b) و همچنین معیارهای Goodness-of-fit از جمله $-2 \log\text{-likelihood (OFV)}$ ، Akaike Information Criteria (AIC)، Bayesian Information Criteria (BIC) و Corrected Bayesian Information Criteria (BICc) بر اساس خروجی ارائه شده توسط نرم افزار گزارش شد.

⁵ Long data format

⁶ Covariates

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 ± 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 جدول ۱-۴ آورده شده است.

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

| متغیر | میانگین / انحراف معیار / درصد | |
|------------------|---------------------------------|---------|
| | تعداد | فراوانی |
| سن (سال) | ۶۳.۳۸ | 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 |
| | سپسیس | ۲ |
| | | ۱۵.۳۸٪ |

| | | | |
|--------|---|-------------------------|--|
| ۳۶.۱۵٪ | ۶ | مراقبت های بعد از جراحی | علت اولیه بستری در بخش مراقبت های ویژه |
| ۷.۶۹٪ | ۱ | سکته مغزی | |
| ۲۳.۰۸٪ | ۳ | تروما | |
| ۷.۶۹٪ | ۱ | انسفالیت | |

۲-۴) سطح ایتروپوئتین

همانگونه که در بخش روش اجرا شرح داده شد، اندازه گیری سطح ایتروپوئتین 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 فارماکوکینتیک ایتروپوئتین از طریق مدل های یک، دو و سه کمپارتمان انجام شد. جدول ۲-۴ نشان دهنده سطوح ایتروپوئتین بیماران در بازه زمانی مطالعه است. لازم به ذکر است که بازه نرمال سطح ایتروپوئتین برابر ۳.۲ الی ۳۱.۹ IU/L می باشد.

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

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

۴-۲-۱ مدل تک کمپارتمان

بر اساس نتایج آنالیز فارماکوکینتیک جمعیت با استفاده از مدل تک کمپارتمان، حجم توزیع (V_d) برابر 35.78 لیتر و ضریب سرعت حذف دارو (k) برابر 0.057 h^{-1} محاسبه شد. همچنین غلظت پایه دارو برابر 29.34 mg/L محاسبه شد (جدول ۴-۳). همچنین نتایج بررسی میزان تغییرات بین فردی (IIV^7) در جدول ۴-۳ آورده شده است.

شاخص های آماری مربوط به متغیرهای فارماکوکینتیک محاسبه شده توسط مدل در نمونه مورد مطالعه در جدول ۴-۴ 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 نسبی (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 ۴-۵ آورده شده است.

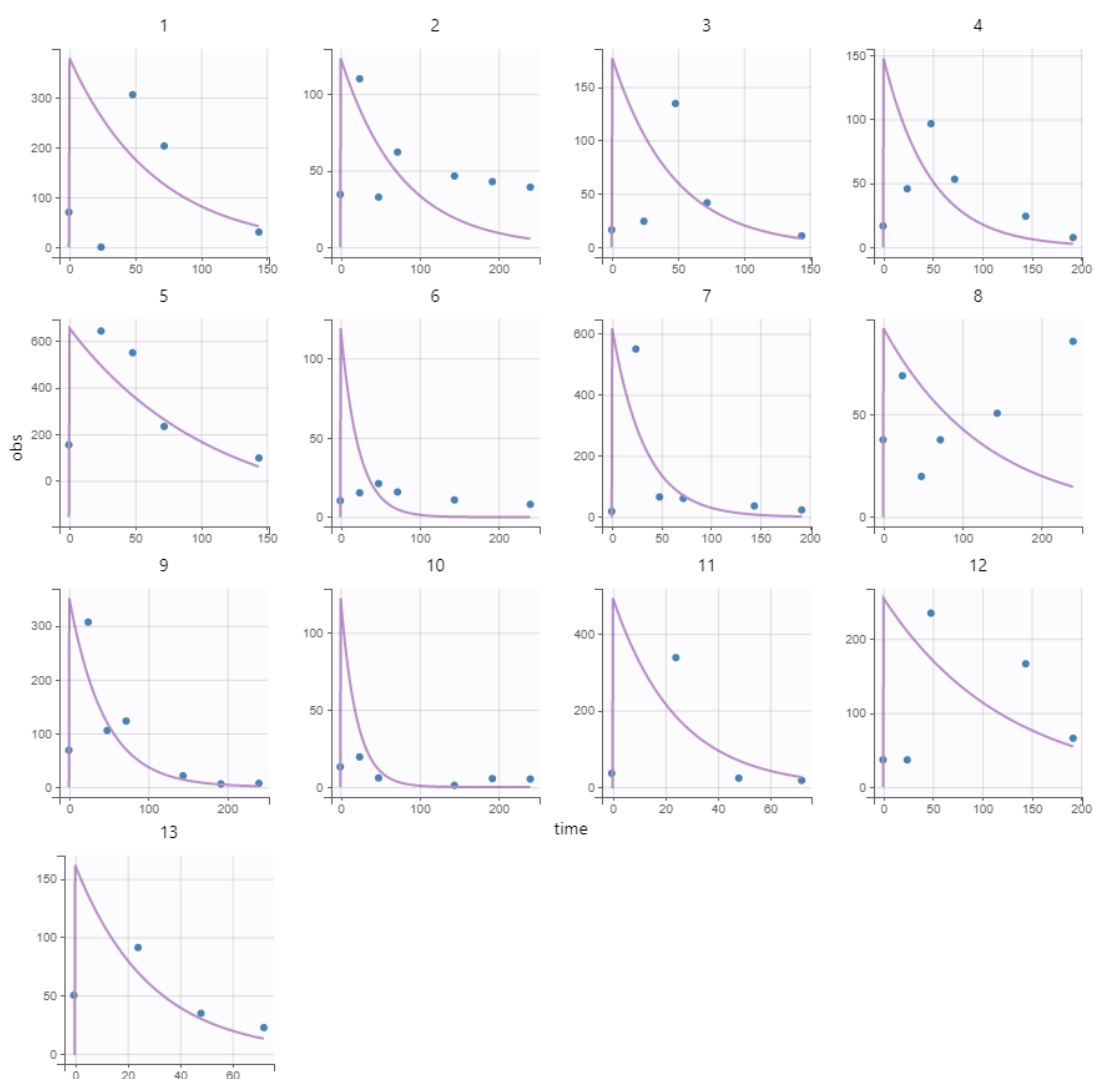
جدول ۴-۳ - مشخصات فارماکوکینتیک جمعیت در مدل تک کمپارتمان دارو

| | VALUE | LINEARIZATION | |
|--|---------|---------------------|-----------|
| | | S.E. | R.S.E.(%) |
| Fixed Effects | | | |
| V_pop | 83.33 | 35.43 | 42.5 |
| k_pop | 0.02 | 0.0079 | 39.0 |
| Cc_baseline_pop | 0.00044 | 1241811585199230.25 | 2.82e+20 |
| Standard Deviation of the Random Effects | | | |
| | Value | | |
| omega_V | 0.92 | 0.32 | 34.7 |
| omega_k | 0.87 | 0.3 | 34.3 |
| omega_Cc_baseline | 6.48 | 4.63 | 71.4 |
| Error Model Parameters | | | |
| a | 31.03 | 4.23 | 13.6 |
| b | 0.5 | 0.14 | 28.0 |

⁷ Inter Individual Variability

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

| SHRINKAGE (%) | حد اکثر | چارک سوم | میانه | چارک اول | حداقل | |
|---------------|---------|----------|---------|----------|---------|--------------------|
| 23.03 | 218.27 | 162.59 | 113.11 | 49.73 | 24.73 | v |
| 24.94 | 0.05 | 0.037 | 0.022 | 0.012 | 0.0076 | k |
| 45.37 | 155.21 | 0.00044 | 0.00044 | 0.00044 | 0.00044 | Cc_baseline |



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

جدول ۴-۵ - شاخص های ارزیابی Goodness-of-fit برای مدل تک کمپارتمان فارماکوکینتیک اریتروپوئتین

| شاخص های ارزیابی Goodness-of-fit | |
|----------------------------------|--|
| 798.69 | -2 x log-likelihood (OFV) |
| 814.69 | Akaike Information Criteria (AIC) |
| 819.21 | Bayesian Information Criteria (BIC) |
| 827.76 | Corrected Bayesian Information Criteria (BICc) |

۴-۲-۲ مدل دو کمپارتمان

پیاده سازی مدل ۲ کمپارتمان در دو مرحله با و بدون متغیرهای جانبی^۸ 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 فارماکوکینتیک در این مدل در جدول ۴-۶ آورده شده است. بدین ترتیب شاخص های Goodness-of-fit این مدل مطابق جدول ۴-۷ محاسبه شد.

جدول ۴-۶ - مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اولیه جمعیت برای اریتروپوئتین

| | LINEARIZATION | | |
|---|---------------|------------|----------|
| | VALUE | S.E. | R.SE.(%) |
| Fixed Effects | | | |
| V_pop (L) | 24.19 | 1595.37 | 6.59e+3 |
| k_pop (h ⁻¹) | 0.056 | 0.23 | 404 |
| k12_pop (h ⁻¹) | 0.0012 | Infinity | Infinity |
| k21_pop (h ⁻¹) | 1.81 | Infinity | Infinity |
| Cc_baseline_pop (mg/L) | 28.86 | 6.55 | 22.7 |
| Standard Deviation of the Random Effects | | | |
| | Value | | |
| omega_V | 1.11 | 4.17 | 376 |
| omega_k | 1.15 | 2.01 | 174 |
| omega_k12 | 2.16 | 36249680.7 | 1.68e+9 |
| omega_k21 | 0.92 | NaN | NaN |
| omega_Cc_baseline | 0.71 | 0.17 | 24.3 |
| Correlations | | | |
| corr_V_Cc_baseline | 0.055 | 2.13 | 3.86e+3 |
| corr_k_Cc_baseline | -0.4 | 1.29 | 324 |
| corr_k12_Cc_baseline | -0.51 | 8601996.43 | 1.68e+9 |

⁸ Covariates

| | | | |
|-------------------------------|---------|-------------|----------|
| corr_k21_Cc_baseline | -0.74 | 55066.04 | 7.44e+6 |
| corr_k_V | -0.85 | 0.82 | 97.1 |
| corr_k12_V | 0.38 | 6460916.52 | 1.69e+9 |
| corr_k21_V | -0.0019 | 105594.2 | 5.47e+9 |
| corr_k12_k | -0.15 | 2474554.13 | 1.70e+9 |
| corr_k21_k | 0.29 | 84392.59 | 2.88e+7 |
| corr_k21_k12 | 0.28 | 34619538.22 | 1.25e+10 |
| Error Model Parameters | | | |
| a | 0.025 | 1.57 | 6.38e+3 |
| b | 0.54 | 0.091 | 16.8 |

جدول ۴-۷ - 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 فارماکوکینتیک مربوط به مدل فارماکوکینتیک جمعیت، تفاوت های بین فردی، همبستگی میان متغیرهای جانبی و خطای افزایشی و نسبیتی مدل در جدول ۴-۸ آورده شده است.

جدول ۴-۸ - مدل فارماکوکینتیک دو کمپارتمان اصلاح شده جمعیت برای اریتروپوئیتین

| 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 |
| 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 |
| 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 |

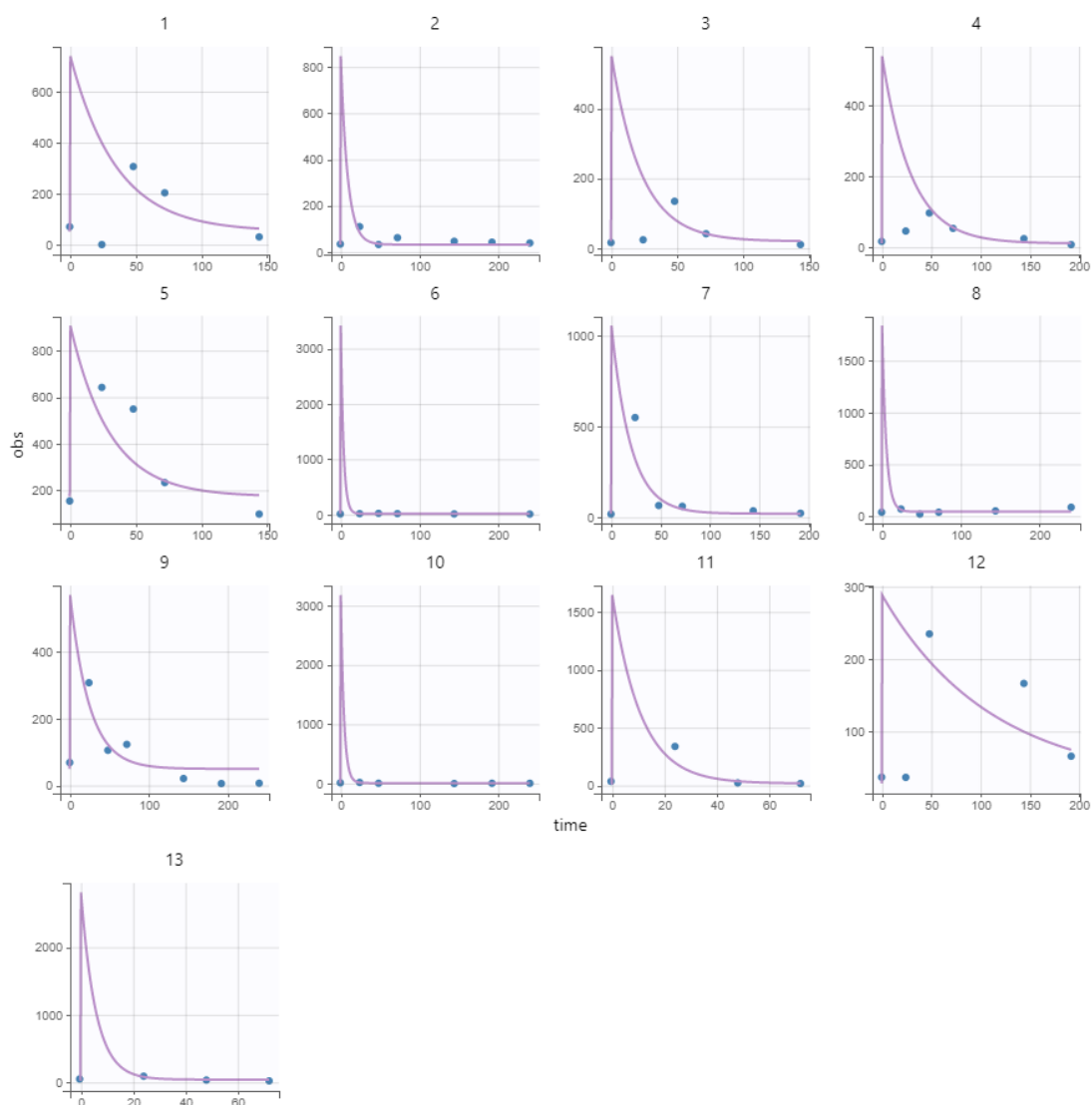
همچنین شاخص های مرتبط با Goodness-of fit در جدول ۴-۹ قابل مشاهده است. بدین ترتیب توصیف شاخص های فارماکوکینتیک پیشبینی شده بر اساس این مدل برای جمعیت نمونه در جدول ۴-۱۰ و شکل ۴-۲ ارائه شده است.

جدول ۴-۹ - 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 ۴-۱۰ - مشخصات فارماکوکینتیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش conditional mode برای مدل دو کمپارتمان اصلاح شده

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



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 اریتروپوئتین

۳-۲-۴) مدل سه-کمپارتمان

مدل بعدی طراحی شده برای بررسی فارماکوکینتیک 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 ۴-۱۱ حاصل شد.

جدول ۴-۱۱ - مدل فارماکوکینتیک سه کمپارتمان جمعیت برای اریتروپوئین

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

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

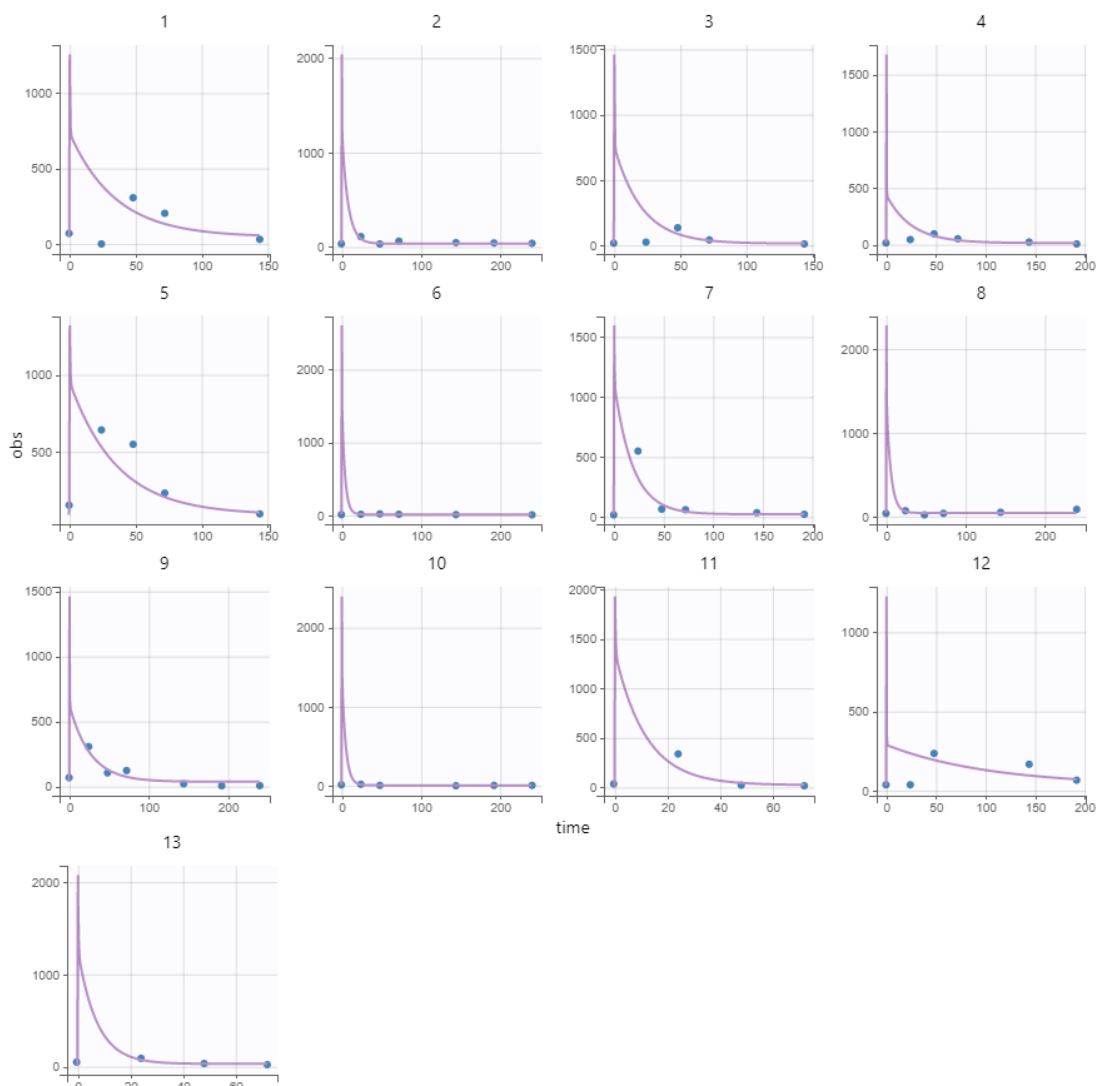
شاخص های مربوط به Goodness-of-fit مربوط به مدل سه کمپارتمان در جدول ۴-۱۲ و شاخص های فارماکوکینتیک پیشبینی شده برای نمونه مورد مطالعه بر اساس این مدل در جدول ۴-۱۳ آورده شده است. همچنین، مقایسه پیشبینی های صورت گرفته توسط این مدل و مقادیر غلظت سرمی مشاهده شده در جمعیت نمونه در شکل ۴-۳ قابل مشاهده است. 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 ۴-۱۲ - 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 ۴-۱۳ - مشخصات فارماکوکینتیک 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 | V |
| 30.52 | 0.42 | 0.24 | 0.12 | 0.07 | 0.04 | k |
| 67.45 | 8.26 | 2.54 | 2.11 | 1.41 | 0.82 | k12 |
| 69.31 | 4.1 | 3.34 | 2.89 | 2.33 | 1.98 | k21 |
| 100 | 0.0021 | 0.0021 | 0.0021 | 0.0021 | 0.0021 | k13 |
| 100 | 189.12 | 189.11 | 189.11 | 189.09 | 189.09 | k31 |
| 4.41 | 91.75 | 38.07 | 30.54 | 14.59 | 7.34 | Cc_baseline |



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

۴-۲-۴) مقایسه و انتخاب مدل

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

| مدل سه کمپارتمان | مدل دو کمپارتمان | مدل تک کمپارتمان | مدل دو کمپارتمان همراه با متغیرهای جانبی | شاخص های مربوط به Goodness-of fit |
|------------------|------------------|------------------|--|---|
| 725.41 | 721.67 | 798.69 | 698.88 | -2 x log-likelihood (OFV) |
| 769.41 | 765.67 | 814.69 | 732.88 | Akaike Information Criteria (AIC) |
| 781.84 | 778.09 | 819.21 | 742.48 | Bayesian Information Criteria (BIC) |
| 797.24 | 790.08 | 827.76 | 752.75 | Corrected Bayesian Information Criteria (BICc) |

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

(۵) فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر به عنوان مطالعه آزمایشی جهت بررسی خصوصیات فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپوئین وریدی در بیماران بدحال مبتلا به آنمی در سال ۱۴۰۲ در بیمارستان سینا دانشگاه علوم پزشکی تهران طراحی و مورد اجرا قرار گرفت. سیزده بیمار بدحال مبتلا به آنمی که در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا بستری بودند وارد این مطالعه شدند. بعد از بررسی سطح سرمی پایه اریتروپوئین، هر کدام از بیماران دوز ۲۰,۰۰۰ واحد اریتروپوئین (تحت نام تجاری Eprex) به صورت وریدی دریافت نمودند و تغییرات سطح سرمی اریتروپوئین این بیماران در فواصل زمانی ۲۴ ساعته مورد ارزیابی قرار گرفت.

به منظور درک بهتر خصوصیات این دارو، مدل‌سازی فارماکوکینتیک دو-کمپارتمان با در نظر گرفتن سن، جنسیت، GFR و سطح پایه اریتروپوئین سرم انجام شد (ر.ک صفحه ۳۶). بدین ترتیب حجم توزیع دارو برابر ۲۳.۲۱ لیتر و نیمه-عمر دارو برابر ۲۵.۶۷ ساعت محاسبه شد. مطالعات متعددی استفاده از مدل‌های دو کمپارتمان را تأیید کرده‌اند که مسیرهای موازی برای جذب و حذف را در نظر می‌گیرد. برای مثال، Ramakrishnan و همکاران (۲۰۰۳) فارماکوکینتیک اریتروپوئین در میمون را با استفاده از یک مدل دو کمپارتمان توضیح دادند که در آن ثابت‌های سرعت جذب و حذف مشخص شده و پیش‌بینی‌های واقع‌بینانه‌ای از فرایند اریتروپوئین ارائه شد. (37)

بر خلاف اریتروپوئین زیرجلدی، از آنجایی که اریتروپوئین وریدی کمتر مورد استفاده بالینی قرار می‌گیرد، خصوصیات فارماکوکینتیک آن کمتر در ادبیات پژوهشی مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال در مطالعه oh و همکاران پس از تزریق وریدی تک‌دوز ۱۰۰ واحد بر کیلوگرم اریتروپوئین، حداکثر غلظت پلاسمایی (C_{max}) در عرض ۵ دقیقه به دست می‌آید. میانگین C_{max} برای Eprex و PDA10 به ترتیب 2518.50 ± 269.30 و 2531.21 ± 272.50 میلی‌واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر بود که بسیار نزدیک به هم هستند. مساحت زیر منحنی غلظت-زمان تا آخرین غلظت قابل اندازه‌گیری (AUC_{0-last}) برای Eprex معادل $17,094.51 \pm 2141.31$ و برای PDA10 معادل $16,464.51 \pm 1872.40$ میلی‌واحد بین‌المللی-ساعت/میلی‌لیتر بود. نسبت میانگین هندسی فرمولاسیون‌های PDA10 و Eprex برای C_{max} برابر ۱.۰۰ (با فاصله اطمینان ۰.۹۶-۱.۰۵) و برای AUC_{0-last} برابر ۰.۹۶ (با فاصله اطمینان ۰.۹۳-۱.۰۰) بود که نشان‌دهنده عدم تفاوت قابل توجه بین این دو فرمولاسیون در حداکثر غلظت دارو در پلاسما و کل میزان مواجهه دارویی است (38).

نیمه عمر حذف ($t_{1/2}$) حدود ۶.۷ ساعت برای Eprex و ۶.۹ ساعت برای PDA10 اندازه گیری شد. همچنین، مقادیر پاکسازی برای هر دو فرمولاسیون مشابه بود، به طوری که برای Eprex برابر با 0.41 ± 0.06 لیتر/ساعت و برای PDA10 برابر با 0.42 ± 0.04 لیتر/ساعت بود. این نتایج نشان می دهند که PDA10 و Eprex دارای پروفایل فارماکوکینتیکی مشابهی هستند (38).

بر اساس نتایج این مطالعه، نیمه عمر Eprex حدود 25.67 ساعت محاسبه شد که می تواند ناشی از خصوصیات ویژه جمعیت حاضر باشد که برخلاف مطالعه فوق که در جمعیت مردان سالم بررسی گردیده بود، در بیماران بدحال بستری در بخش مراقبت های ویژه انجام شده بود. با توجه به شیوع بالاتر نارسایی چند ارگانی در این جمعیت احتمال اختلال در متابولیسم اریتروپوئیتین و افزایش نیمه عمر آن بیشتر می باشد.

در مطالعه دیگری، بوالرت و همکاران فارماکوکینتیک اریتروپوئیتین انسانی نو ترکیب (r-HuEPO) را در شش بیمار تحت دیالیز صفاقی متحرک مداوم (CAPD) بررسی کردند. این دارو با دوز 300 U/kg به سه روش وریدی (i.v.)، زیرجلدی (s.c.) و داخل صفاقی (i.p.) تجویز شد. پس از تجویز وریدی، میانگین غلظت سرمی r-HuEPO در 30 دقیقه $7688 \pm 1103 \text{ U/L}$ بود. نیمه عمر حذف دارو 11.2 ± 0.4 ساعت، حجم توزیع آن معادل 5 ± 0.6 درصد از وزن بدن، و کلیرانس کل بدن $3.1 \pm 0.5 \text{ mL/h/kg}$ اندازه گیری شد (39).

با تجویز زیرجلدی، غلظت سرمی به آرامی افزایش یافت و بین 24 تا 36 ساعت به حالت پایدار رسید. سطح سرمی در 24 ساعت $484 \pm 75 \text{ U/L}$ بود که برابر با 6.3 درصد از غلظت 30 دقیقه ای تجویز وریدی بود. همچنین، مساحت زیر منحنی (AUC) در بازه 0 تا 72 ساعت معادل 18.2 ± 2.1 درصد از AUC تجویز وریدی بود (39).

در روش تجویز داخل صفاقی با زمان ماندگاری 4 ساعت، میانگین غلظت سرمی در بازه 8 تا 12 ساعت به حالت پایدار و مقدار $108 \pm 18 \text{ U/L}$ رسید. مساحت زیر منحنی (AUC) در بازه 0 تا 24 ساعت برابر با 2.5 ± 0.2 درصد از AUC تجویز وریدی بود، در حالی که 80.8 ± 20.2 درصد از دوز تجویز شده در اولین مایع تخلیه شده از صفاق بازایی شد. با افزایش زمان ماندگاری به 12 ساعت، غلظت سرمی به اوج $170 \pm 13 \text{ U/L}$ در ساعت 12 رسید و AUC در بازه 0 تا 24 ساعت به 3.6 ± 0.5 درصد از AUC تجویز وریدی افزایش یافت (39).

در یک مطالعه مروری انجام شده در خصوص خصوصیات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک اریتروپوئیتین نو ترکیب انسانی، پس از تجویز وریدی اریتروپوئیتین با دوز 150 U/kg ، غلظت های اوج سرمی بین 3000 تا 5000 mU/ml مشاهده شد. نیمه عمر اریتروپوئیتین وریدی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز پس از یک دوز، حدود 8 تا 10 ساعت است، اما با تکرار دوزها به

حدود ۶ ساعت کاهش می‌یابد. در بیماران پیش از دیالیز، نیمه‌عمر اریتروپوئیتین پس از تجویز مکرر وریدی ممکن است کمی کوتاه‌تر از بیماران همودیالیزی مزمن باشد (40).

پس از تجویز زیرجلدی اریتروپوئیتین، غلظت‌های اوج سرمی بین ۵ تا ۱۸ ساعت حاصل می‌شود و برای چندین ساعت حفظ می‌شود. تجویز زیرجلدی به طور میانگین دارای فراهمی زیستی ۲۱.۵٪ (در بازه ۱۱.۳ تا ۳۶٪) است و غلظت اوج آن ۱۸ ساعت پس از تجویز رخ می‌دهد. فراهمی زیستی اریتروپوئیتین زیرجلدی در مدت ۷۲ ساعت حدود ۱۵٪ تخمین زده شده است، در حالی که فراهمی زیستی اریتروپوئیتین زیرجلدی ۳۱٪ گزارش شده است (40).

اضافه کردن متغیرهایی مانند جنسیت، سن و سطح کراتینین سرم به عنوان عوامل مؤثر بر غلظت‌های پایه EPO، با یافته‌های مطالعات جمعیتی هم‌خوانی دارد. به عنوان مثال، Olsson- و Gisleskog و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که سن و وزن بدن از مهم‌ترین متغیرهای تأثیرگذار بر فارماکوکینتیک EPO به‌ویژه از نظر زیست‌دسترس‌پذیری و نرخ پاکسازی هستند. (41)

در مطالعه حاضر جنسیت مذکر با ضریب بتای -0.41 در سطح پایه سرمی اریتروپوئیتین مؤثر بود. این بدین معنی است که مردان در مقایسه با زنان در مطالعه حاضر سطح پایه اریتروپوئیتین پایین‌تری داشتند. مطالعات اندکی به بررسی تأثیر جنسیت در پارامترهای فارماکوکینتیک اریتروپوئیتین پرداخته‌اند.

یک مطالعه مقایسه‌ای بین اپوئیتین آلفا و اپوئیتین امگا نشان داد که میانگین دوز هفتگی اپوئیتین آلفا در یک آزمایش 108 ± 21 واحد بر کیلوگرم و در آزمایش دیگر 125 ± 20 واحد بر کیلوگرم بوده است. به طور کلی، مردان به دلیل داشتن توده عضلانی بدون چربی بیشتر، به دوزهای بالاتری نیاز داشتند (42).

مطالعات روی پارامترهای فارماکوکینتیکی اریتروپوئیتین در بیماران کودکان نشان دادند که میزان کلیرانس آن برابر با 0.268 لیتر در ساعت و حجم توزیع آن 1.03 لیتر است. با این حال، تأثیر جنسیت به عنوان یک عامل تعیین‌کننده مهم در نظر گرفته نشد (43).

مردان به‌طور کلی فعالیت بالاتری در آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP1A2 و CYP2E1) و فعالیت انتقال‌دهنده‌های دارویی دارند که ممکن است بر متابولیسم اپوئیتین آلفا تأثیر بگذارد. در مقابل، زنان فعالیت بالاتری در CYP2D6 و کلیرانس کلیوی پایین‌تری دارند که می‌تواند بر دفع اپوئیتین آلفا تأثیرگذار باشد (44). همچنین یک مطالعه جامع در مورد فارماکوکینتیک نشان داد که زنان به‌طور کلی کلیرانس کلیوی پایین‌تر و زیست‌دسترس‌پذیری بالاتری برای چندین دارو دارند که ممکن است بر نرخ کلیرانس اپوئیتین آلفا نیز تأثیر بگذارد (45).

اگرچه هیچ مطالعه‌ای به‌طور مستقیم فارماکوکینتیک وابسته به جنسیت اپوئین آلفا را کمی‌سازی نکرده است، اصول کلی فارماکوکینتیک نشان می‌دهد که زنان ممکن است کلیرانس پایین‌تر و زیست‌دسترس‌پذیری بالاتری داشته باشند، در حالی که مردان به دلیل توده عضلانی بدون چربی بیشتر، ممکن است به دوزهای کمی بالاتر نیاز داشته باشند. همچنین، تفاوت‌های موجود در پاسخ ترومبوژنیک بین دو جنس ممکن است بر اثرات درمانی تأثیر بگذارد.

مطالعات نشان داده‌اند که عملکرد کلیه، عامل مهمی در تعیین میزان پاکسازی EPO است. به عنوان مثال، Ramakrishnan و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که افراد با عملکرد کلیوی بهتر، نرخ پاکسازی بالاتری دارند. این موضوع بر اهمیت مکانیسم‌های حذف وابسته به گیرنده در فارماکوکینتیک EPO تأکید دارد. (46)

بیشتر دوز اریتروپوئیتین از طریق کبد متابولیزه می‌شود و دفع کلیوی نقش کوچکی در حذف آن دارد. کمتر از ۱۰٪ اریتروپوئیتین به صورت تغییرنیافته در ادرار داوطلبان سالم دفع می‌شود. در یک مطالعه روی بیماران همودیالیزی، نیمه‌عمر میانگین اریتروپوئیتین پس از تجویز وریدی با دوز ۱۵ تا ۵۰۰ U/kg حدود ۹.۳ ساعت گزارش شده است، اما پس از ۷ درمان، در ۵ نفر از ۶ بیمار کاهش یافت و نیمه‌عمر میانگین به ۶.۲ ساعت رسید (40).

۱-۵) محدودیت‌های مطالعه

مطالعه پایلوت فارماکوکینتیک دوز بالای اریتروپوئیتین وریدی در بیماران بحرانی مبتلا به کم‌خونی محدودیت‌های متعددی دارد. نخست، اندازه نمونه این مطالعه به‌طور قابل توجهی کوچک است که قدرت آماری و قابلیت تعمیم نتایج را کاهش می‌دهد. این گروه محدود ممکن است به‌طور کامل پاسخ‌های متنوع به درمان اریتروپوئیتین را در جمعیت گسترده‌تر، به‌ویژه در میان ویژگی‌های مختلف جمعیتی و بالینی، نمایندگی نکند. دوم، طراحی تک‌مرکزی مطالعه که داده‌ها تنها از یک بیمارستان جمع‌آوری شده‌اند، ممکن است سوگیری‌هایی ناشی از رویه‌های خاص همان مرکز ایجاد کند و قابلیت تعمیم نتایج را به سایر سیستم‌های مراقبت بهداشتی محدود کند.

یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه، نبود داده‌های پیگیری طولانی‌مدت است که توانایی ارزیابی ایمنی و اثربخشی رژیم دوز بالای اریتروپوئیتین در طول زمان را محدود می‌کند. این تمرکز کوتاه‌مدت ممکن است اثرات جانبی تأخیری یا فواید بلندمدتی را که برای تصمیم‌گیری بالینی حیاتی هستند، نادیده بگیرد. علاوه بر این، تمرکز مطالعه بر فارماکوکینتیک، بدون تحلیل جامع پیامدهای بالینی مانند بهبود کم‌خونی یا نرخ بقای کلی، پیامدهای عملی این مداخله را کمتر مورد بررسی قرار داده است.

۲-۵) پیشنهادات برای پژوهش‌های پیش رو

پژوهش‌های آینده باید این محدودیت‌ها را با طراحی مطالعات بزرگ‌تر و چندمرکزی که شامل جمعیت‌های متنوع باشد، برطرف کنند تا اعتبار خارجی یافته‌ها افزایش یابد. گسترش محیط‌های مطالعه و ترکیب رویه‌های مختلف مراقبت بهداشتی می‌تواند پروفایل‌های فارماکوکینتیک را در زمینه‌های بالینی گوناگون تأیید کند. همچنین، گنجاندن پیگیری طولانی‌مدت برای نظارت بر اثرات ماندگار دوز بالای اریتروپوئیتین و تأثیر بالقوه آن بر پیامدهای بالینی مانند مرگ‌ومیر، عوارض و کیفیت زندگی، دید جامع‌تری از کاربرد این دارو ارائه خواهد داد.

علاوه بر این، مطالعات آینده باید به بررسی تعامل بین اریتروپوئیتین و درمان‌های همزمان بپردازند، چراکه بیماران بحرانی اغلب تحت مداخلات مختلف قرار می‌گیرند. مطالعه پارامترهای فارماکودینامیک در کنار فارماکوکینتیک می‌تواند بینشی درباره تأثیر دوز اریتروپوئیتین بر تولید گلبول‌های قرمز و سطح اکسیژناسیون در شرایط واقعی ارائه دهد. در نهایت، استفاده از تکنیک‌های مدل‌سازی پیشرفته برای شبیه‌سازی رژیم‌های مختلف دوز می‌تواند بهینه‌سازی پروتکل‌های درمانی را ممکن سازد و حداکثر اثربخشی را با حداقل عوارض جانبی تضمین کند.

این ملاحظات برای پیشرفت درک و کاربرد اریتروپوئیتین در مدیریت کم‌خونی در بیماران بحرانی ضروری است. برطرف کردن این شکاف‌ها در نهایت به بهبود پیامدهای بیماران و اطلاع‌رسانی به شیوه‌های بالینی مبتنی بر شواهد کمک خواهد کرد.

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.

- Pillai AA, Fazal S, Mukkamalla SKR, Babiker HM. Polycythemia. In: StatPearls 15. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526081/>
- Salmonson T, Danielson B, Wikstrom B. The pharmacokinetics of recombinant 16. human erythropoietin after intravenous and subcutaneous administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29 6:709–13.
- Woo S, Krzyzanski W, Jusko W. Target-mediated pharmacokinetic and 17. pharmacodynamic model of recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007;34:849–68.
- Kampf D, Eckardt K, Fischer HC, Schmalisch C, Ehmer B, Schostak M. 18. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in dialysis patients after single and multiple subcutaneous administrations. *Nephron*. 1992;61 4:393–8.
- Besarab A, Kk F, Erslev AJ, McCrea J, Ph V, Medina F, et al. Clinical pharmacology 19. 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.
- Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit 20. Care Med*. 2010 Aug 15;182(4):446–54.
- Kayambankadzanja RK, Schell CO, Gerdin Wärnberg M, Tamras T, Mollazadegan 21. H, Holmberg M, et al. Towards definitions of critical illness and critical care using concept analysis. *BMJ Open*. 2022 Sep 5;12(9):e060972.
- Marks D. Models of disability. *Disabil Rehabil*. 1997 Mar;19(3):85–91. 22.
- Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response 23. syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2(3):161–75.
- Lasocki S, Kimmoun A, Chanques G, Velly L, Pène F. Treating critically ill anaemic 24. patients with erythropoietin: why not? *Intensive Care Med*. 2020 Sep;46(9):1794–5.
- Vincent JL, Spapen HDMH, Creteur J, Piagnerelli M, Hubloue I, Diltor M, et al. 25. 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.
- McGowan T, Vaccaro NM, Beaver JS, Massarella J, Wolfson M. Pharmacokinetic 26. 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.
- Freeman BB, Hinds P, Iacono LC, Razzouk BI, Burghen E, Stewart CF. 27. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous epoetin alfa in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5):572–9.
- Arroliga AC, Guntupalli KK, Beaver JS, Langholff W, Marino K, Kelly K. 28. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Grote Beverborg N, Verweij N, Klip IJT, van der Wal HH, Voors AA, van Veldhuisen DJ, et al. Erythropoietin in the General Population: Reference Ranges and Clinical, Biochemical and Genetic Correlates. *PLoS ONE.* 2015 Apr 27;10(4):e0125215.
- Ramakrishnan R, Cheung W, Farrell F, Joffee L, Jusko W. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Recombinant Human Erythropoietin after Intravenous and Subcutaneous Dose Administration in Cynomolgus Monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:324–31.
- Oh M, Yoon J, Cho DY. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Two Recombinant Human Erythropoietin Formulations, PDA10 and Eprex, in Healthy Korean Male Volunteers: A Randomized, Double-Blinded, Single-Dose, Two-Period Crossover Study. *Clin Drug Investig.* 2015 Oct;35(10):659–64.

- Boelaert JR, Schurgers ML, Matthys EG, Belpaire FM, Daneels RF, De Cre MJ, et al. Comparative Pharmacokinetics of Recombinant Erythropoietin Administered by the Intravenous, Subcutaneous, and Intraperitoneal Routes in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients. *Perit Dial Int*. 1989 Apr;9(2):95–8. 39.
- Faulds D, Sorkin EM. Epoetin (Recombinant Human Erythropoietin): A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential in Anaemia and the Stimulation of Erythropoiesis. *Drugs*. 1989;38(6):863–99. 40.
- Olsson-Gisleskog P, Jacqmin P, Pérez-Ruixo J. Population Pharmacokinetics Meta-Analysis of Recombinant Human Erythropoietin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:159–73. 41.
- Milutinović S, Plavljanić E, Trkulja V. Comparison of two epoetin brands in anemic hemodialysis patients: results of two efficacy trials and a single-dose pharmacokinetic study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006 Oct;20(5):493–502. 42.
- Knebel W, Palmen M, Dowell J, Gastonguay M. Population Pharmacokinetic Modeling of Epoetin Delta in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 [cited 2025 Feb 8];48. Available from: <https://consensus.app/papers/population-pharmacokinetic-modeling-of-epoetin-delta-in-knebel-palmen/bcd9bac340a05ced9da09e7141de8667/> 43.
- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How Important Are Gender Differences in Pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:329–42. 44.
- Mattison D. PHARMACOKINETICS IN REAL LIFE: SEX AND GENDER DIFFERENCES. *Can J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 8];20. Available from: <https://consensus.app/papers/pharmacokinetics-in-real-life-sex-and-gender-differences-mattison/d9c28eff0d5052aba94a50ee77ea3b30/> 45.
- Ramakrishnan R, Cheung W, Wacholtz M, Minton N, Jusko W. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Recombinant Human Erythropoietin After Single and Multiple Doses in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2004 [cited 2025 Jan 25];44. Available from: <https://consensus.app/papers/pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-modeling-of-ramakrishnan-cheung/fcb572ef18165568b1b830ce2e6e65a1/> 46.

پیوست ها

۷) پیوست‌ها

۷-۱) نمونه کد مورد استفاده برای مدلسازی فارماکوکینتیک در نرم‌افزار Monolix

مدل تک کمپارتمان

DESCRIPTION:

The administration is via a bolus.

The PK model has one compartment (volume V) and a linear elimination (elimination rate k).

]LONGITUDINAL[

input = {V, k, Cc_baseline}

PK:

;PK model definition

Cc = pkmodel(V, k)

;Adding baseline concentration

Cc_with_baseline = Cc + Cc_baseline

OUTPUT:

output = {Cc_with_baseline}

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

Introduction and Problem Statement: Blood transfusion is one of the common methods for managing anemia in the ICU. However, transfusions carry risks such as infections, transfusion-related lung injury, and circulatory overload. Alternative treatments, including erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) like erythropoietin and intravenous iron, are employed to reduce the need for blood transfusions. Accordingly, this study aims to investigate the pharmacokinetic properties of erythropoietin in critically ill anemic patients.

Methods: This study focused on examining the pharmacokinetics of erythropoietin in a sample of patients. The participants were individuals hospitalized in the intensive care unit (ICU). Blood samples were collected at several time points after the initiation of erythropoietin administration. Researchers measured the concentration of erythropoietin in the blood samples and also gathered data such as the SOFA score, an indicator of disease severity.

Results: The study evaluated the pharmacokinetics of erythropoietin in 13 participants, using one-compartment, two-compartment, and three-compartment models to analyze the data. The results indicated that the two-compartment model, after adjusting for factors such as glomerular filtration rate (GFR), gender, and age, provided the best fit for the data. Additionally, the study explored inter-individual variability and correlations among various parameters. In this model, the mean volume of distribution for the population was 23.21 ± 13.23 liters, the elimination rate constant (k) was 0.027 ± 0.021 , and the baseline serum concentration of erythropoietin was 43.55 ± 17.29 .

Conclusion: The study demonstrates that the pharmacokinetics of erythropoietin are influenced by individual factors such as age, gender, and renal function. These factors can affect the volume of distribution, bioavailability, and clearance rate of the drug. The two-compartment model provides a valuable tool for a better understanding of the drug's dynamics and may help improve dosing and enhance the efficacy of erythropoietin in critically ill patients.

Keywords: erythropoietin, anemia, critically ill, pharmacokinetics



Tehran University of Medical Sciences

School of pharmacy

Title:

**Pharmacokinetic analysis of high dose
intravenous erythropoietin in anemic patients
under critical care: a pilot study**

**A thesis submitted as partial fulfillment of the requirements for doctorate of
pharmacy Degree**

By

Nasim Roshani Asl

Supervisors

Dr Mojtaba Mojtahedzadeh

Dr. Bita Shahrami

Dr. Hamidreza Sharifnia

Year: -----

Register number: -----



Tehran University of Medical Sciences

School of pharmacy

Title:

**Pharmacokinetic analysis of high dose
intravenous erythropoietin in anemic patients
under critical care: a pilot study**

**A thesis submitted as partial fulfillment of the requirements for doctorate of
pharmacy Degree**

By

Nasim Roshani Asl

Supervisors

Dr Mojtaba Mojtahedzadeh

Dr. Bita Shahrami

Dr. Hamidreza Sharifnia

Year: 2025

Register number: -----