A blue logo with two birds

Description automatically generated

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

1403

شماره پایان نامه: [Comments]



A blue logo with two birds

Description automatically generated

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

1403

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 هیچ بخش 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 پایان­نامه

1. هرگونه کپی برداری بهصورت کل پایان نامه یا بخشی از آن تنها با موافقت استاد راهنما مجاز می­باشد.
2. کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه علوم پزشکی تهران میباشد و بدون اجازه کتبی دانشگاه به شخص ثالث قابل واگذاری نیست.
3. استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان­نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی­باشد.

تقدیر و سپاس گزاری

**چکیده**

**فهرست علائم و اختصارات**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**فهرست مطالب**

عنوان صفحه

فهرست جدول ها

عنوان صفحه

فهرست شکل ها

عنوان صفحه

فصل اول

مقدمه، کلیات و بیان مسئله

# فصل اول: مقدمه، کلیات و بیان‌مسئله

## 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)

### 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 مهاری 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)

## 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 می‌شود تا ۴۵٪ از بیماران ICU در طول اقامت خود نیاز به انتقال خون دارند. بیشتر انتقال‌های خون برای جبران کم‌خونی انجام می‌شود. علاوه بر این، کم‌خونی در این بیماران اغلب با کاهش طول عمر گلبول‌های قرمز (RBC) و کاهش پاسخ اریتروپویتیک به دلیل التهاب و کاهش تولید اریتروپویتین تشدید می‌شود. (4,5)

دلایل اصلی انتقال خون در بیماران ICU شامل از دست دادن حاد خون، کم‌خونی علامت‌دار شدید و در برخی موارد، حفظ سطوح هموگلوبین در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی است. آستانه‌های هموگلوبین برای انتقال خون به سمت رویکردی محدودتر تغییر کرده است، به طوری که انتقال خون در بیشتر بیماران تنها زمانی توصیه می‌شود که هموگلوبین به زیر ۷ گرم بر دسی‌لیتر کاهش یابد، به جز در بیماران قلبی که ممکن است آستانه‌های بالاتری لازم باشد. (6) سایر نشانه‌های خاص شامل مدیریت سندرم‌های حاد کرونری و رسیدگی به کمبودهای اکسیژن‌رسانی است که با روش‌های دیگر قابل اصلاح نیستند. (7)

با این حال، انتقال خون بدون داشتن موارد منع و خطرات بالقوه نیست. موارد منع شامل بیمارانی با کم‌خونی پایدار و غیرشدید است، که در آن‌ها خطرات انتقال خون ممکن است بیشتر از فواید آن باشد. علاوه بر این، انتقال خون غیرضروری می‌تواند 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 نگران‌کننده است. جدا از TACO و TRALI، انتقال خون می‌تواند منجر به افزایش نرخ عفونت، نارسایی چند عضوی و طولانی‌تر شدن اقامت در ICU شود. مطالعات نشان داده‌اند که بیماران دریافت‌کننده انتقال خون در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت‌ها قرار دارند، به دلیل اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی ناشی از انتقال خون، و استفاده از خون‌های غیر کم-لکوسیت می‌تواند این خطرات را افزایش دهد. (9,10)

در نتیجه، هرچند انتقال خون همچنان یک مداخله حیاتی برای بیماران ICU باقی می‌ماند، استفاده از آن باید با احتیاط و بر اساس نشانه‌های دقیق انجام شود. خطرات مرتبط با انتقال خون، به ویژه در بیماران کم‌خونی پایدار، نیاز به رویکردی محافظه‌کارانه‌تر را نشان می‌دهد، که بر درمان‌های جایگزین و پایبندی به استراتژی‌های محدود کننده انتقال خون برای به حداقل رساندن عوارض و بهبود نتایج بیمار تمرکز دارد.

## جایگزین های فراورده های خونی

در بیماران بحرانی که در ICU بستری هستند، استفاده از جایگزین‌های انتقال خون برای درمان کم‌خونی ضروری است تا خطرات مرتبط با انتقال خون، مانند عفونت و تعدیل سیستم ایمنی، کاهش یابد. یکی از جایگزین‌های اصلی استفاده از عوامل محرک اریتروپوئز (ESAها) از جمله اریتروپویتین انسانی نوترکیب (rhEPO) است. ESAها با افزایش سطح اریتروپویتین درونی و تقویت تعداد رتیکولوسیت‌ها، تولید گلبول‌های قرمز خون را تحریک می‌کنند. هرچند نشان داده شده است که ESAها نیاز به انتقال خون را کاهش می‌دهند، استفاده از آن‌ها در ICU به موارد خاصی مانند بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه یا بیمارانی که به دلایل مذهبی انتقال خون را نمی‌پذیرند، محدود است. ESAها معمولاً به آهستگی عمل می‌کنند و ممکن است برای مدیریت حاد، به ویژه در بیمارانی با سطح بالای التهاب، که می‌تواند اثربخشی آن‌ها را مختل کند، مناسب نباشند. (11)

یک جایگزین دیگر، درمان آهن وریدی (IV) است که می‌تواند کمبود آهن را در بیمارانی که کم‌خونی آن‌ها 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 می‌شود، در بیماران بحرانی نسبت به مکمل‌های خوراکی ترجیح داده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که مکمل‌ آهن وریدی، در ترکیب با اریتروپویتین، می‌تواند نیاز به انتقال خون را بیشتر کاهش داده و سطح هموگلوبین را بهبود بخشد. آهن کربوکسی‌مالتوز یکی از نمونه‌هایی است که به طور مؤثر برای درمان کم‌خونی 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، استراتژی‌های حفظ خون برای کاهش نیاز به انتقال خون اتخاذ شده‌اند. این موارد شامل کاهش نمونه‌گیری‌های تشخیصی خون، استفاده از تکنیک‌های بازیابی خون در حین جراحی و استفاده از محرک‌های محدود کننده انتقال خون است. استراتژی­‌های محدود کننده انتقال خون، که شامل تجویز انتقال خون تنها زمانی است که سطح هموگلوبین به زیر یک آستانه خاص (معمولاً ۷ گرم بر دسی‌لیتر) کاهش یابد، نشان داده است که تعداد انتقال‌های خون را کاهش می‌دهد بدون اینکه نتایج بیماران را تحت تأثیر قرار دهد. با اتخاذ این تکنیک‌ها، همراه با جایگزین‌هایی مانند ESAها و آهن وریدی، پزشکان می‌توانند کم‌خونی را در بیماران بحرانی به طور ایمن‌تر و مؤثرتر مدیریت کنند. (13)

## اریتروپوئتین

اریتروپویتین یا EPO، یک هورمون گلیکوپروتئینی است که عمدتا 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 سنتز هموگلوبین را نیز تحریک میکند . (14) میزان غیرطبیعی پایین اریتروپوئیتین 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 اریتروپویتین (به طور مثال در ورزشکاران) میزان این هورمون در خون افزایش می یابد .میزان اریتروپوئیتین نرمال در رنج ۴ تا ۴٢ میلی واحد بر میلیمتر (mU/ml) در نظر گرفته می شود.

تفسیر صحیح میزان اریتروپوئیتین 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 اولا ،ESA ها به شیوه ای تاخیری عمل می کنند وافزایش رتیکولوسیت ها را تنها پس از یک تاخیر 4-3 روزه القا میکنند. دوما ،برخی از بیماران بدحال ممکن است با مقاومت به ESA به عنوان واسطه­های 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 IU 2000-8000 rhEpo در کم خونی ناشی از نارسایی کلیوی و -IU3000040000rhepo در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی می باشد. (16) 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.

### خصوصیات فارماکوکینتیک اریتروپوئتین

فارماکوکینتیک اریتروپویتین تزریقی وریدی (IV) با توزیع و پاکسازی سریع آن از جریان خون مشخص می‌شود. پس از یک دوز وریدی، اریتروپویتین کاهش تک‌نمایی در سطوح سرمی نشان می‌دهد که نشان‌دهنده یک فاز توزیع سریع و سپس یک فاز حذف آهسته‌تر است. در بزرگسالان سالم، حجم توزیع اریتروپویتین حدود ۷۶ میلی‌لیتر بر کیلوگرم است که نشان‌دهنده محدودیت گسترش آن فراتر از خون و فضاهای خارج سلولی فوری است. نرخ پاکسازی آن تقریباً ۱۲ میلی‌لیتر در ساعت به ازای هر کیلوگرم است و نیمه‌عمر اریتروپویتین پس از تزریق وریدی، بسته به دوز تجویز شده، حدود ۶ تا ۹ ساعت گزارش شده است. (17)

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. (18)

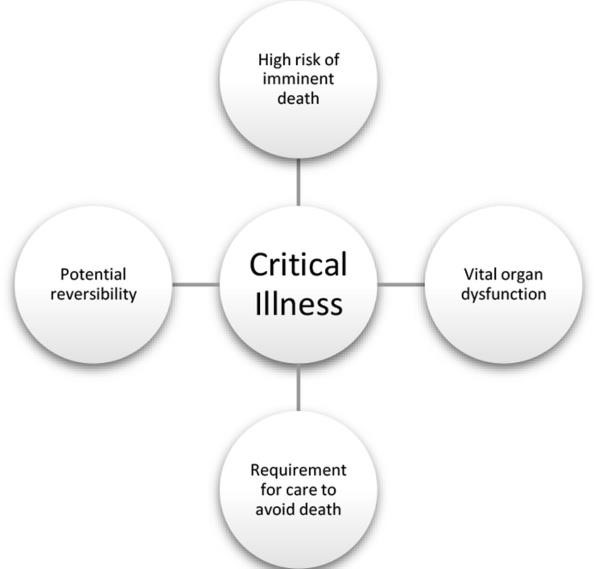
یکی دیگر از ویژگی‌های مهم فارماکوکینتیک اریتروپویتین تزریقی وریدی، تغییرات قابل توجه در نیمه‌عمر و پاکسازی در میان جمعیت‌های مختلف بیماران است، به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا تحت دیالیز. در بیماران دیالیزی، پاکسازی اریتروپویتین کندتر است که می‌تواند نیمه‌عمر آن را در مقایسه با افراد سالم طولانی‌تر کند. با وجود پاکسازی کندتر، تجویز مکرر ممکن است همچنان ضروری باشد، زیرا پاسخ اریتروپوئتیک در این بیماران کاهش یافته است. این مسئله بر نیاز به تنظیم دوزهای فردی بر اساس عملکرد کلیوی بیمار و درجه کم‌خونی تأکید می‌کند. (19)

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 موثر 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. (20)

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 اریتروپوئتیک تأکید می‌کنند. عوامل فردی بیمار مانند عملکرد کلیه، التهاب و سطوح پایه اریتروپویتین باید در طراحی پروتکل‌های درمانی در نظر گرفته شوند.

## بیمار بدحال

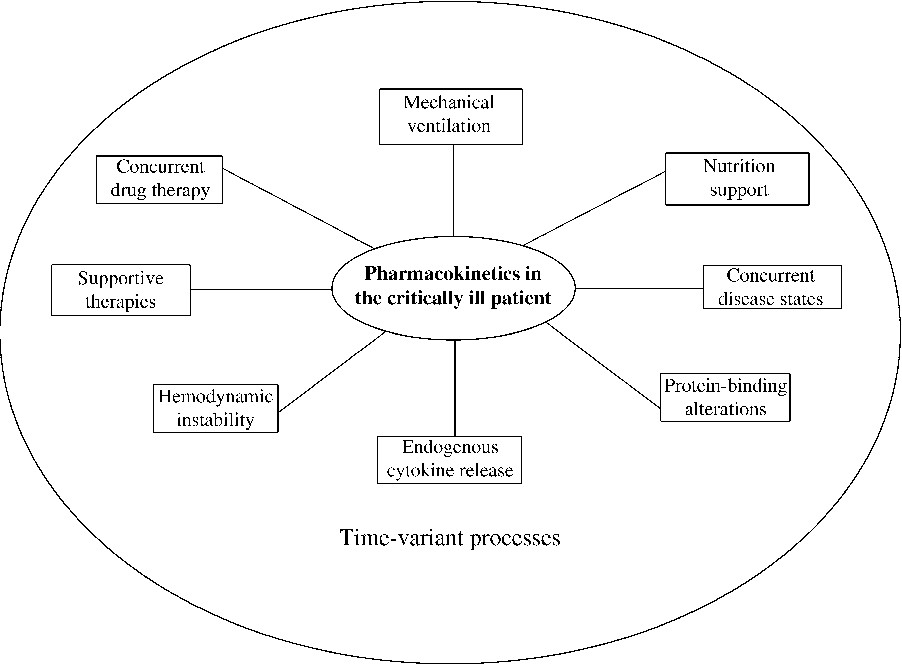
تعریف پیشنهادی برایCritical illness وضعیتی از بدحالی با اختلال عملکرد اندام های حیاتی است که خطر بالای مرگ قریب الوقوع در صورت عدم ارائه مراقبت و پتانسیل برگشت پذیری دارد. (21)



شکل ‏1‑1 - 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 . (22)

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 اموزش 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 می­باشد. 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. (23)



شکل ‏1‑2 - 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. (24)این وضعیت در واقع پاسخ بدن به یک تهاجم عفونی یا غیرعفونی است. با آنکه عنوانِ رسماً این عارضه به «التهابی» بودن آن اشاره دارد، اما در واقعیت، واجد هر دو بخِشِ «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.

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 اریتروپوئتین برای بیماران بدحال هنوز به طور گسترده پذیرفته نشده زیرا مستندات کافی شامل randomized controlled trials (RCTs)و نیز مطالعات فارماکوکنیتیک به خوبی انجام نشده است. (25) 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

# فصل دوم: بررسی متون

## اریتروپوئتین زیرجلدی

مطالعه‌ای که توسط وینسنت و همکاران (2006) انجام شد، به ارزیابی فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) اپوئتین 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 73 بیمار بود که 48 نفر از آنها 40,000 واحد بین‌المللی اپوئتین آلفا دریافت کردند، در حالی که 25 نفر دارونما دریافت کردند. هدف اصلی این مطالعه ارزیابی غلظت سرمی اریتروپویتین و متغیرهای خونی مانند هموگلوبین (Hb)، شمارش رتیکولوسیت و شمارش کل گلبول‌های قرمز خون (RBC) بود. اپوئتین آلفا به مدت چهار هفته، هر هفته یک بار تجویز شد و نمونه‌های PK/PD در زمان‌های مختلف برای تجزیه و تحلیل جمع‌آوری شدند. (26)

نتایج فارماکوکینتیک نشان داد که میانگین غلظت سرمی اریتروپویتین (Cmax) در گروه دریافت‌کننده اپوئتین آلفا در روز اول 862 میلی‌واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر بود که تا روز هشتم به 491 میلی‌واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر کاهش یافت و زمان رسیدن به غلظت اوج (Tmax) حدود 23.1 ساعت پس از دوز اول بود. سطح زیر منحنی غلظت-زمان (AUC0–Tlast) در روز اول 35,934 میلی‌واحد بین‌المللی بر ساعت بر میلی‌لیتر بود و تا روز هشتم به 20,921 میلی‌واحد بین‌المللی بر ساعت بر میلی‌لیتر کاهش یافت. نیمه‌عمر اپوئتین آلفا حدود 23.8 ساعت بود که نشان‌دهنده نرخ جذب پایدار در طول دوره درمان بود. سطح سرمی اریتروپویتین در گروه دارونما به‌طور قابل توجهی پایین‌تر باقی ماند، که نشان‌دهنده پاسخ درون‌زای[[1]](#footnote-1) کم در بیماران به شدت بیمار بود. (26)

از نظر فارماکودینامیک، گروه دریافت‌کننده اپوئتین آلفا افزایش بیشتری در شمارش رتیکولوسیت‌ها نسبت به گروه دارونما نشان داد، به طوری که میانگین AUC(RETI)0–Tlast برای اپوئتین آلفا 111%·روز بود، در حالی که برای دارونما 83.5%·روز بود. تغییر میانگین سطح هموگلوبین از خط پایه تا روز 29 برای اپوئتین آلفا 1.9 گرم در دسی‌لیتر و برای دارونما 1.6 گرم در دسی‌لیتر بود، با این حال، تفاوت معناداری در شمارش گلبول‌های قرمز خون مشاهده نشد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که تجویز هفتگی 40,000 واحد بین‌المللی اپوئتین 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. (26)

مطالعه‌ای که توسط مک‌گوان و همکاران (2008) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) رژیم‌های دوزدهی[[2]](#footnote-2) طولانی‌مدت اپوئتین 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: 50 واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم سه بار در هفته، 10,000 واحد بین‌المللی یک‌بار در هفته، 20,000 واحد بین‌المللی هر دو هفته یک‌بار یا 40,000 واحد بین‌المللی هر چهار هفته یک‌بار. نمونه‌های خون طی 36 روز برای تحلیل PK و ارزیابی نشانگرهای PD مانند شمارش رتیکولوسیت‌ها، هموگلوبین (Hb) و شمارش گلبول‌های قرمز جمع‌آوری شد. (27)

نتایج PK نشان داد که سطح سرمی اریتروپویتین به‌صورت مرتبط با دوز افزایش یافت. مقادیر Cmax به ترتیب برای گروه‌های سه بار در هفته 75.9 میلی‌واحد/میلی‌لیتر، یک‌بار در هفته 193 میلی‌واحد/میلی‌لیتر، هر دو هفته یک‌بار 368 میلی‌واحد/میلی‌لیتر و هر چهار هفته یک‌بار 1246 میلی‌واحد/میلی‌لیتر بود. نیمه‌عمر (t1/2) در سراسر رژیم‌های دوزدهی طولانی‌مدت نسبتاً ثابت بود (27.2–30.6 ساعت)، در حالی که کلیرنس سیستمیک (CL/F) با کاهش تعداد دفعات تجویز، از 1103 میلی‌لیتر/ساعت در گروه یک‌بار در هفته به 600 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 16–103 درصد بیشتر بود. (27)

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 اپوئتین 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 اپوئتین آلفا در این جمعیت بیماران ایمن و به خوبی تحمل می‌شوند. (27)

## اریتروپوئتین وریدی

مطالعه‌ای که توسط فریمن و همکاران (2006) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک اپوئتین آلفا داخل وریدی در کودکان مبتلا به سرطان که تحت شیمی‌درمانی myelosuppressive قرار داشتند، پرداخته است. این مطالعه تصادفی و دوسوکور شامل 12 کودک بود که شش نفر از آنها اپوئتین آلفا دریافت کردند و شش نفر دیگر دارونما. اپوئتین آلفا با دوز اولیه 600 واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم تجویز شد و در صورتی که سطح هموگلوبین (Hb) تا هفته سوم یا چهارم حداقل 1 گرم در دسی‌لیتر افزایش نیافت، دوز به 900 واحد بین‌المللی افزایش می‌یافت. نمونه‌های خون در فواصل مشخصی طی 24 ساعت پس از دوز اول و دوز دهم یا یازدهم برای اندازه‌گیری غلظت سرمی اپوئتین گرفته شد و این غلظت‌ها با استفاده از روش الایزا (ELISA) آنالیز شد. (28)

تحلیل فارماکوکینتیک نشان داد که تفاوت‌های بین بیماران در پاکسازی اپوئتین به‌طور قابل توجهی متغیر بود، به طوری که پس از دوز اول از 0.19 تا 1.08 لیتر در ساعت بر متر مربع متفاوت بود، در حالی که پس از دوز دهم یا یازدهم این تفاوت کمتر شد (0.15–0.25 لیتر در ساعت بر متر مربع). میانگین AUC0–24 پس از دوز اول 67.1 واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر در ساعت بود و تا دوز دهم یا یازدهم به 126.5 واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر در ساعت افزایش یافت که نشان‌دهنده رابطه خطی بین دوز و غلظت سرمی اپوئتین بود. پاکسازی اپوئتین در این جمعیت کودکان مبتلا به سرطان با مطالعات قبلی در کودکان و بزرگسالان مبتلا به نارسایی کلیوی که اپوئتین دریافت می‌کردند، سازگار بود. (28)

از نظر فارماکودینامیک، هیچ ارتباط معناداری بین پارامترهای فارماکوکینتیک و پاسخ Hb مشاهده نشد. با این حال، مطالعه نشان داد که کودکان دریافت‌کننده اپوئتین نسبت به گروه دارونما نیاز کمتری به انتقال خون داشتند، به طوری که میانگین تعداد انتقال خون برای بیماران اپوئتین پنج مرتبه و برای بیماران دارونما نه مرتبه بود. علاوه بر این، میانگین فاصله زمانی بین انتقال خون‌ها در گروه اپوئتین طولانی‌تر بود (21.2 روز در مقابل 12.4 روز)، که نشان می‌دهد اپوئتین 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 اپوئتین در کودکان مبتلا به سرطان مورد نیاز است. (28)

مطالعه‌ای که توسط آرولیگا و همکاران (2009) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) شش رژیم دوز مختلف اپوئتین آلفا در بیماران به شدت بیمار و کم‌خون بدون خونریزی حاد پرداخته است. این مطالعه تصادفی و باز شامل 60 بیمار بود که به‌طور تصادفی در گروه‌های مختلف دوز اپوئتین آلفا به‌صورت زیرجلدی (SC) یا وریدی (IV) به مدت 15 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. (29)

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 15 تا 45 دقیقه و برای دوز زیرجلدی بین 24 تا 36 ساعت مشاهده شد. میانگین AUC برای تجویز وریدی به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود، به‌طوری که گروه B (40,000 واحد بین‌المللی IV یک‌بار در هفته) Cmax برابر با 19,398 میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر نشان داد، در حالی که گروه A (40,000 واحد بین‌المللی SC یک‌بار در هفته) Cmax برابر با 434 میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر داشت. با این حال، پاسخ رتیکولوسیتی، که با ARC اندازه‌گیری شد، در گروه‌های دریافت‌کننده زیرجلدی بالاتر بود (پاسخ اوج ARC: 149-169 × 10⁹/L) در مقایسه با گروه‌های وریدی (138-147 × 10⁹/L)، که نشان‌دهنده پاسخ اریتروپوئتیک قوی‌تر در تجویز زیرجلدی بود. (29)

از نظر ایمنی، 93% از بیماران حداقل یک عارضه جانبی را تجربه کردند که شایع‌ترین آنها تب (18%)، هیپوکالمی (15%) و هیپوفسفاتمی (15%) بود. هیچ‌یک از رویدادهای نامطلوب جدی به داروی مطالعه مربوط نبود و میزان مرگ‌ومیر (n=13) به اپوئتین 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. (29)

## مقایسه انواع اریتروپوئتین

مطالعه‌ای که توسط کرکوف و همکاران (2011) انجام شد، به بررسی فارماکوکینتیک دو فرآورده اریتروپویتین انسانی نوترکیب (rHuEPO) شامل اپوئتین زتا و اپوئتین آلفا پرداخته است. این مطالعه به‌صورت دوسوکور، تصادفی، تک‌دوز و با طراحی متقاطع سه دوره‌ای روی 48 داوطلب سالم انجام شد که هر کدام دوز 10,000 واحد بین‌المللی از داروها را به‌صورت وریدی یا زیرجلدی دریافت کردند. نمونه‌های خون در فواصل مختلف جمع‌آوری و سطوح اپوئتین با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد. هدف اصلی این مطالعه ارزیابی فراهمی زیستی و مقایسه پارامترهای فارماکوکینتیک مانند Cmax (حداکثر غلظت) و AUC (مساحت زیر منحنی غلظت-زمان) بین دو فرمولاسیون بود. (30)

نتایج نشان داد که فراهمی زیستی سیستمیک اپوئتین زتا پس از تجویز زیرجلدی حدود 24 درصد بود که به اپوئتین آلفا (حدود 20 درصد) بسیار نزدیک است. میانگین نیمه‌عمر حذف اپوئتین زتا 24 ساعت بود که مشابه اپوئتین آلفا بود. پس از تجویز وریدی، سطح اپوئتین زتا طی 72 ساعت به خط پایه بازگشت، در حالی که تجویز زیرجلدی به دلیل جذب کندتر، باعث افزایش طولانی‌مدت سطح دارو شد. مطالعه نشان داد که پس از تجویز زیرجلدی، هیچ تفاوت معناداری در پروفایل‌های فارماکوکینتیک بین اپوئتین زتا و اپوئتین آلفا وجود ندارد و هر دو فرمولاسیون نرخ جذب و پروفایل‌های غلظت پلاسما-زمان تقریباً یکسانی داشتند. (30)

این مطالعه همچنین ایمنی هر دو فرمولاسیون را تأیید کرد و هیچ رویداد جدی نامطلوبی گزارش نشد. در مجموع، 10 رویداد نامطلوب خفیف (مانند سردرد و حالت تهوع) مشاهده شد که به‌طور مساوی بین گروه‌های اپوئتین زتا و اپوئتین آلفا توزیع شده بود. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که اپوئتین زتا از نظر فارماکوکینتیکی معادل اپوئتین آلفا است و آن را به‌عنوان یک جایگزین زیست‌مشابه مناسب برای درمان کم‌خونی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی پیشنهاد می‌کند. (30)

مطالعه‌ای که توسط یان و همکاران (2012) انجام شد، به ارزیابی مقایسه فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) HX575 (یک زیست‌مشابه اپوئتین آلفا) با اپوئتین آلفا مرجع با استفاده از یک مدل جمعیتی PK/PD پرداخت. این مطالعه شامل 149 مرد سالم بود که دوزهای متعدد اپوئتین آلفا (100 واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم) به‌صورت 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 اپوئتین 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. (31)

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 0.501 و برای مقایسه‌کننده 0.513 بود، در حالی که ثابت نرخ جذب مرتبه اول (ka) برای HX575 برابر 0.0301 ساعت⁻¹ و برای مقایسه‌کننده 0.0269 ساعت⁻¹ بود. پس از تجویز متعدد، هر دو دارو پروفایل‌های PK/PD مشابهی نشان دادند. پاکسازی کل در خط پایه حدود 1.04 لیتر در ساعت بود و پس از دوز دادن، این مقدار می‌توانست تا 2.4 برابر افزایش یابد، که به حذف گیرنده‌ای وابسته بود. (31)

پاسخ فارماکودینامیک، که با سطح هموگلوبین (HGB)، رتیکولوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز (RBC) اندازه‌گیری شد، تفاوت معناداری بین HX575 و اپوئتین 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 اپوئتین آلفای مرجع در هر دو رژیم دوز وریدی و زیرجلدی است. (31)

مطالعه‌ای که توسط استالکر و همکاران (2016) 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، 129 نفر به‌طور تصادفی انتخاب شدند تا تزریقات زیرجلدی 100 واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم از Epoetin Hospira یا Epogen را سه بار در هفته به مدت 28 روز دریافت کنند. نقاط پایانی اصلی PK شامل مساحت زیر منحنی غلظت-زمان (AUC₀–₄₈) و حداکثر غلظت سرمی (Cmax) بود، در حالی که نقطه پایانی اصلی PD مساحت زیر منحنی اثر برای هموگلوبین (AUECHb) در طول دوره مطالعه بود. (32)

نتایج PK نشان داد که نسبت میانگین هندسی (GMR) Epoetin Hospira به Epogen برای AUC₀–₄₈ و Cmax به ترتیب 0.974 (فاصله اطمینان 90%: 0.896–1.059) و 0.938 (فاصله اطمینان 90%: 0.839–1.049) بود که هر دو در محدوده معادل بودن 0.80–1.25 قرار داشتند و نشان‌دهنده معادل بودن PK بین این دو دارو بودند. میانگین AUC₀–₄₈ برای Epoetin Hospira برابر با 3048.33 میلی‌واحد بین‌المللی·ساعت/میلی‌لیتر بود، در حالی که برای Epogen 3096.38 میلی‌واحد بین‌المللی·ساعت/میلی‌لیتر بود. همچنین Cmax برای Epoetin Hospira برابر با 120.12 میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر و برای Epogen 126.70 میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر بود. به‌طور مشابه، معادل بودن PD نیز با GMR برای AUECHb برابر با 1.006 (فاصله اطمینان 95%: 0.996–1.016) تأیید شد که در محدوده معادل بودن از پیش تعیین‌شده قرار داشت. (32)

پروفایل ایمنی در هر دو گروه مشابه بود و 21.2% از افراد دریافت‌کننده Epoetin Hospira و 23.8% از افراد دریافت‌کننده Epogen دچار رویدادهای نامطلوب (AE) شدند که شایع‌ترین آن‌ها یبوست و اسهال بود. هیچ‌یک از افراد دچار آنتی‌بادی ضد rhEPO نشدند و یا رویدادهای نامطلوب جدی را تجربه نکردند. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که Epoetin Hospira از نظر PK و PD معادل Epogen است و استفاده از آن به‌عنوان یک جایگزین زیست‌مشابه را تأیید می‌کند. (32)

مطالعه‌ای که توسط آلون و همکاران (2002) انجام شد، به مقایسه فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) داربپوئتین آلفا و اپوئتین آلفا در بیماران تحت همودیالیز به دلیل بیماری مزمن کلیه (CKD) پرداخت. در مجموع 47 بیمار به‌طور تصادفی انتخاب شدند تا یا داربپوئتین آلفا یک بار در هفته، داربپوئتین آلفا سه بار در هفته، یا اپوئتین آلفا سه بار در هفته را به مدت حداکثر 52 هفته دریافت کنند. هدف مطالعه ارزیابی تفاوت‌های سطح سرمی این داروها و اثرات آنها بر سطوح هموگلوبین پس از دوزدهی مکرر وریدی (IV) بود. (33)

نتایج نشان داد که نیمه‌عمر نهایی داربپوئتین آلفا به‌طور قابل توجهی طولانی‌تر از اپوئتین آلفا است و تقریباً 2 تا 3 برابر بیشتر است. به‌طور خاص، در هفته 12، نیمه‌عمر داربپوئتین آلفا تجویز شده یک‌بار در هفته 23.4 ساعت بود، در حالی که برای اپوئتین آلفا 8.0 ساعت بود. داربپوئتین آلفا همچنین پاکسازی کمتری داشت (2.00 میلی‌لیتر/ساعت/کیلوگرم در مقایسه با 8.58 میلی‌لیتر/ساعت/کیلوگرم برای اپوئتین) و حجم توزیع در حالت پایدار آن کمی بزرگتر بود. این نتایج نشان می‌دهد که داربپوئتین آلفا حضور طولانی‌تری در سرم دارد و امکان دوزدهی کمتر مکرر را در مقایسه با اپوئتین آلفا فراهم می‌کند، در حالی که همچنان به‌طور مؤثری سطوح هموگلوبین هدف را در بیماران حفظ می‌کند. (33)

از نظر فارماکودینامیک، هر دو دارو به سطح هموگلوبین متوسط مشابهی (حدود 11.0 گرم/دسی‌لیتر) در حالت پایدار دست یافتند و هیچ تفاوت معناداری در پروفایل‌های ایمنی مشاهده نشد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که داربپوئتین آلفا به دلیل نیمه‌عمر طولانی‌تر و پاکسازی آهسته‌تر، می‌تواند کمتر از اپوئتین آلفا تجویز شود و مدیریت کم‌خونی را برای بیماران مبتلا به CKD ساده‌تر کند. (33)

### فرمولاسیون های مختلف اپوئتین آلفا

مطالعه‌ای که توسط یون و همکاران (2017) انجام شد، به مقایسه فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) دو فرمولاسیون اپوئتین آلفا، Eporon® و Eprex®، در داوطلبان مرد سالم پرداخت. این کارآزمایی تصادفی، دوسوکور و متقاطع شامل 42 شرکت‌کننده بود که هر کدام یک دوز زیرجلدی 4,000 واحد بین‌المللی از هر فرمولاسیون را در دو دوره جداگانه دریافت کردند. نمونه‌های خون تا 144 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. (34)

نتایج نشان داد که پروفایل‌های زمانی غلظت سرمی EPO در هر دو فرمولاسیون قابل مقایسه بودند. نسبت میانگین هندسی Cmax (فاصله اطمینان 90%: 0.843–0.978) و AUCinf (فاصله اطمینان 90%: 0.999–1.101) در محدوده مقرراتی 0.80–1.25 بود، که نشان می‌دهد هر دو فرمولاسیون از نظر فارماکوکینتیکی معادل هستند. علاوه بر این، نشانگرهای PD، از جمله شمارش رتیکولوسیت‌ها و سطح هموگلوبین، روندهای مشابهی را برای هر دو فرمولاسیون نشان دادند و هیچ تفاوت معناداری در حداکثر اثر مشاهده شده (ΔEmax) یا مساحت زیر منحنی اثر (ΔAUEC) مشاهده نشد. (34)

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. (34)

مطالعه‌ای که توسط سورگل و همکاران (2009) انجام شد، به بررسی معادل زیستی (bioequivalence) HX575، یک اریتروپویتین آلفای نوترکیب انسانی، در مقایسه با اریتروپویتین آلفای مرجع پس از تجویز مکرر وریدی پرداخت. در این کارآزمایی تصادفی، موازی و با برچسب باز، 80 مرد بالغ سالم به دریافت 100 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 فارماکوکینتیکی از جمله AUCτ و Cmax بود. (35)

نتایج نشان داد که HX575 و اریتروپویتین آلفای مرجع از نظر فارماکوکینتیک معادل زیستی هستند. میانگین هندسی AUCτ برای HX575 برابر با 8,422 میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر\*ساعت بود، در حالی که برای مقایسه‌کننده 9,224 میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر\*ساعت بود و نسبت آن 89.2% (فاصله اطمینان 90%: 82.5–96.2%) بود. Cmax نیز با نسبت 97.5% (فاصله اطمینان 90%: 91.1–104.5%) معادل زیستی بود. نتایج فارماکودینامیک نیز مشابه بود، به‌طوری که نسبت AUECHb در محدوده از پیش تعیین‌شده معادل زیستی 96.8% تا 103.2% قرار گرفت. (35)

هر دو درمان به خوبی تحمل شدند و تفاوت‌های معنادار بالینی در پروفایل‌های ایمنی مشاهده نشد. رویدادهای نامطلوب در گروه مقایسه‌کننده کمی بیشتر بود (57 رویداد در مقابل 38 رویداد در گروه HX575)، اما این تفاوت معنادار تلقی نشد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که HX575 از نظر فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی معادل زیستی اریتروپویتین آلفای مرجع است و استفاده از آن به عنوان یک زیست‌مشابه قابل جایگزین برای درمان کم‌خونی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه پشتیبانی می‌شود. (35)

مطالعه‌ای که توسط فیشبین و همکاران (2018) انجام شد، به مقایسه ایمنی و اثربخشی اپوئتین آلفا-epbx، یک زیست‌مشابه[[3]](#footnote-3) اپوئتین آلفا، در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله پایانی (ESKD) که تحت همودیالیز و کم‌خونی بودند، پرداخت. در این کارآزمایی 612 شرکت‌کننده به‌صورت تصادفی به دریافت اپوئتین آلفا-epbx یا اپوئتین آلفا به مدت 24 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: -0.12 گرم/دسی‌لیتر، فاصله اطمینان 95%: -0.25 تا 0.01) یا دوز اپوئتین (-0.37 واحد/کیلوگرم/هفته، فاصله اطمینان 95%: -10.40 تا 11.13) وجود نداشت و زیست‌مشابه بودن دارو در محدوده‌های معادل از پیش تعیین‌شده تأیید شد. (36)

هر دو گروه درمانی پروفایل‌های ایمنی مشابهی داشتند، به‌طوری که 77.1% از بیماران گروه اپوئتین آلفا-epbx و 75.3% از بیماران گروه اپوئتین آلفا دچار رویدادهای نامطلوب شدند. رویدادهای نامطلوب جدی کمی بیشتر در گروه اپوئتین آلفا مشاهده شد (27.0% در مقابل 24.9% در گروه اپوئتین آلفا-epbx). همچنین، میزان مرگ‌ومیر بین گروه‌ها مشابه بود، به طوری که 5 نفر در گروه اپوئتین آلفا-epbx و 6 نفر در گروه اپوئتین آلفا بر اثر شرایطی مانند ایست قلبی و سپسیس فوت کردند که هیچ‌کدام به داروهای مطالعه مرتبط نبودند. (36)

در معیارهای اثربخشی ثانویه، 73.2% از بیماران دریافت‌کننده اپوئتین آلفا-epbx و 71.4% از بیماران دریافت‌کننده اپوئتین آلفا تا هفته 24 سطوح هموگلوبین را در محدوده هدف 9.0 تا 11.0 گرم/دسی‌لیتر حفظ کردند. درصد بیمارانی که نیاز به انتقال خون داشتند نیز بین دو گروه مشابه بود (6.3% در مقابل 5.9%). 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. (36)

فصل سوم

مواد و روش کار

# فصل سوم: مواد و روش کار

مطالعه حاضر به صورت یک پژوهش پایلوت با هدف ارزیابی فارماكوكینتیک تک دوز اریتروپویتین آلفا با دوز 0,2000 واحد وریدی در بیماران بدحال دچار آنمی طراحی شد.

## جمعیت هدف

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 شرکت کنندگان به مطالعه به شرح زیر بود:

* بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه
* Hb سرم <9 گرم در دسی لیتر
* سن 18 تا 65 سال
* بیماران دارای حداقل دو معیار از معیارهای سندروم التهابی سیستمیک (SIRS) بر اساس جدول ‏3‑1
* انتظار اقامت در ICU حداقل 7 روز پس از ورود به مطالعه بر اساس تشخیص پزشک معالج بیمار
* رضایت آگاهانه بیمار یا قیم قانونی وی

بیمارانی که یک یا بیشتر از 1 مورد از شرایط خروج از مطالعه را داشتند از این مطالعه خارج شدند. شرایط خروج از مطالعه به شرح زیر بود؛

* سابقه ترانسفیوژن طی 7 روز قبل از ورود به مطالعه
* سابقه قبلی ترومبوز ورید عمقی یا آمبولی ریه
* تشنج تازه شروع شده
* فشار خون بالای كنترل نشده (SBP>140 و DBP>90)
* سابقه بیماری ایسكمیک حاد قلبی یا عصبی
* سابقه نارسایی كلیه (eGFR <60 mL/min) و بیماران تحت دیالیز
* بیماران مبتلا به كمبود آهن یا فولات در هنگام شروع مطالعه
* بیماران مبتلا هموگلوبینوپاتی
* بیماران باردار
* بیماران مبتلا به بیماری های مغز استخوان ازجمله آنمی آپلاستیک و MDS

جدول ‏3‑1 - سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

|  |  |
| --- | --- |
| یافته | **تعریف** |
| دمای بدن | کمتر از ۶٣ درجه سلسیوس یا بیشتر از ۸٣ درجه سلسیوس |
| ضربان قلب | بیش از ۹۰ بار در دقیقه |
| تعداد تنفس | بیش از ۰٢ بار در دقیقه یا PaCO2 کمتر از ٣٢ میلیمتر جیوه (۴٫٣ کیلو پاسکال) |
| تعداد گلبول های سفید | کمتر از ۴۰۰۰ در میلیمتر مکعب، بیش از ١٢٬۰۰۰ در میلیمتر مکعب، یا ۰١% نوتروفیلهای نابالغ (سلولهای باند) |

## تجویز اریتروپویتین

بیماران شناسایی شده بر اساس معیارهای ورود و خروج ذکر شده توسط تیم متشکل از پژوهشگران و پزشکان معالج بیماران تحت بررسی قرار گرفتند و 10 نفر از این افراد به طور تصادفی انتخاب شده و در صورت عدم وجود منع مصرف داروی اریتروپوئتین از نظر پزشک معالج، تحت درمان با این دارو قرار گرفتند.

داروی مورد مطالعه از طریق تزریق دسترسی وریدی توسط پرستار ICU و با اصول استاندارد تجویز گردید. epoetin alfa با 10 میلی لیتر محلول نرمال سالین (محلول نمکی 0.9%( ترقیق شده و به آرامی طی حداقل 10 دقیقه تزریق گردید. در مواردی که دسترسی به پمپ انفوزیون وجود داشت، تجویز دارو با استفاده از این پمپ و در بازه زمانی مشابه انجام شد. دسترسی وریدی قبل و بعد از استعمال دارو با استفاده از 10 میلی­لیتر محلول نرمال سالین شسته شد. همچنین تجویز دارو به گونه ای برنامه ریزی گردید که در بازه زمانی 1 ساعت قبل و بعد از تجویز اپوئتین آلفا، هیچ دارویی از طریق دسترسی وریدی استفاده شده تزریق نگردید.

## جمع آوری اطلاعات بیماران

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

نمونه های كامل خون[[4]](#footnote-4) برای تعیین غلظت اریتروپوئتین سرم براساس جدول ‏3‑2جمع آوری شد. به منظور انجام آزمایش ارزیابی سطح سرمی دارو، در هر بازه زمانی نمونه گیری تعداد 3 نمونه جمع آوری شد. تعیین غلظت سرمی اریتروپوئتین با استفاده از روش double antibody sandwich ELISA توسط آزمایشگاه مرکزی بیماریستان سینا صورت گرفت. لازم به ذکر است کمترین سطح سرمی اریتروپوئتین قابل تشخیص با استفاده از این روش 7.8 mIU/ml است و این روش قادر به افتراق ارتروپوئتین اندوژن و اگزوژن نمی باشد.

جدول ‏3‑2 - زمان بندی جمع آوری نمونه خون بیماران

|  |  |
| --- | --- |
| شناسه نمونه | زمان جمع آوری نمونه |
| T0 | 30 دقیقه قبل از شروع دارو |
| T1 | یک روز بعد از اتمام تزریق دارو |
| T2 | دو روز بعد از اتمام تزریق دارو |
| T3 | سه روز بعد از اتمام تزریق دارو |
| T6 | شش روز بعد از اتمام تزریق دارو |
| T8 | هشت روز بعد از اتمام تزریق دارو |
| T10 | ده روز بعد از اتمام تزریق دارو |

## آنالیز آماری و فارماكوكینتیک

تمامی متغیرهای کمی جمع آوری یا محاسبه شده در مطالعه زیر به صورت میانگن ± انحراف از معیار و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد فراوانی) گزارش خواهد شد. پس از گزارش سطح اریتروپویتین سرم ،پارامترهای فارماكوكینتیک دارو از جمله حداکثر غلظت سرمی (Cmax)، مساحت زیر منحنی غلظت سرمی-زمان از زمان T0 – T2 (AUC48)، حجم توزیع (Vd) و کلیرانس (Cl) با استفاده از نرم افزار MONOLIX محاسبه و مدل می شود.

فصل چهارم

یافته ها

# 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 1402 صورت گرفت.

## نمونه مورد مطالعه

جمعیت مورد بررسی در مطالعه حاضر شامل 13 بیمار بستری در بخض مراقبت های ویژه بیمارستان سینا در سال 1402 بود که شرایط ورود به مطالعه ذکر شده در بخش روش اجرا (ر.ک صفحه 25) را برآورده می کردند و فاقد شرایط خارج از مطالعه بودند. میانگین سنی شرکت­کنندگان مطالعه 63.38 ± 17.52 سال بود و8 نفر (61.54%) از شرکت­کنندگان مذکر بودند. مشخصات دموگرافیک و یافته های آزمایشگاهی شرکت­کنندگان در ابتدای مطالعه در --------- آورده شده است.

جدول ‏4‑1 - مشخصات دموگرافیک و آزمایشات پایه ای شرکت کنندگان در زمان شروع مطالعه

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| متغیر | میانگین | انحراف معیار |
| سن (سال) | 63.38 | 17.52 |
| هموگلوبین خون (mg/dl) | 8.55 | 0.82 |
| سطح آهن سرم (µg/dl) | 9.38 | 1.64 |
| TIBC (µg/dl) | 36.90 | 28.78 |
| RBC (million / m3) | 154.91 | 63.82 |
| MCV (µm3) | 2.89 | 0.33 |

## سطح اریتروپوئتین

همانگونه که در بخش روش اجرا شرح داده شد، اندازه­گیری سطح اریتروپوئتین سرم در 7 بازه زمانی مختلف – از 30 دقیقه پیش از تزریق دارو تا 10 روز پس از تزریق دارو – و با روش double antibody switch ELISA صورت گرفت (ر.ک جدول ‏3‑2 - زمان بندی جمع آوری نمونه خون بیماران). بدین ترتیب آنالیز فارماکودینامیک اریتروپوئتین از طریق مدل های یک، دو و سه کمپارتمان انجام شد.

### مدل تک کمپارتمان

بر اساس نتایج آنالیز فارماکودینامیک جمعیت با استفاده از مدل تک کمپارتمان، حجم توزیع (Vd) برابر 83.3 لیتر و ضریب سرعت حذف دارو (k) برابر 0.0202 h-1 محاسبه شد. همچنین غلظت پایه دارو برابر 44.1 ng/dL محاسبه شد (جدول ‏4‑2). همچنین نتایج بررسی میزان تغیرات بین فردی (IIV[[5]](#footnote-5)) در جدول ‏4‑2 آورده شده است.

شاخص های آماری مربوط به متغیرهای فارماکودینامیک محاسبه شده توسط مدل در نمونه مورد مطالعه در جدول ‏4‑3 آورده شده است. همچنین نمودار غلظت پیشبینی شده دارو با استفاده از مدل و غلظت مشاهده شده در بیماران در شکل ‏4‑1 آورده شده است.

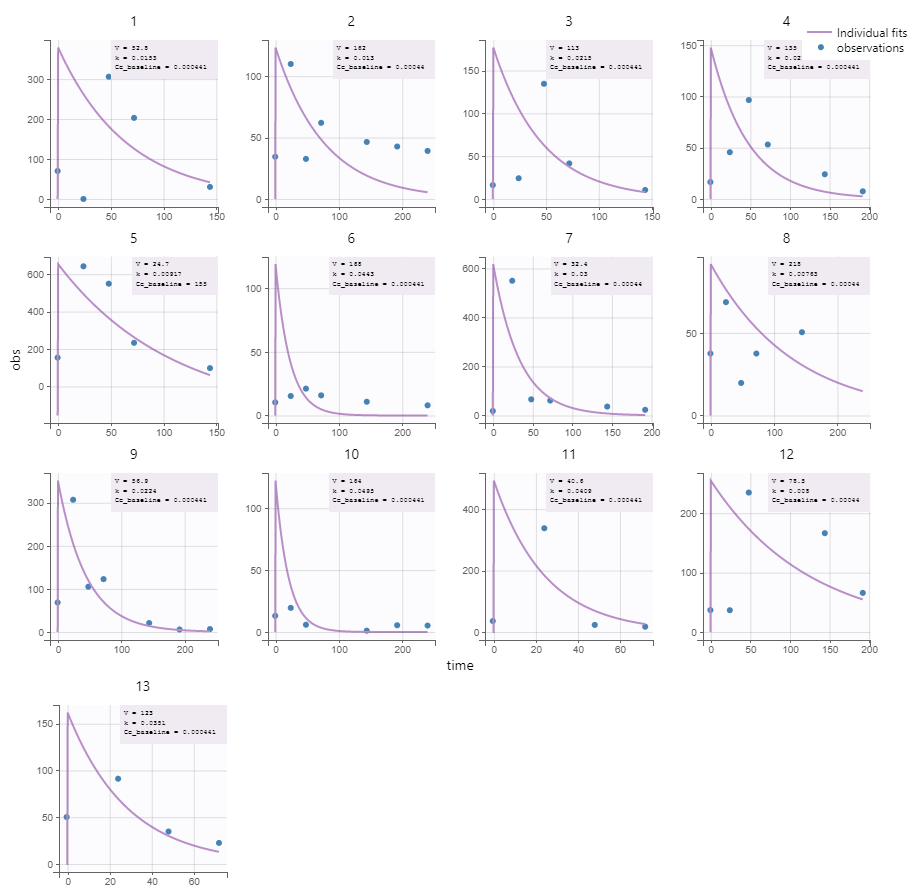
مقدار خطای افزایشی (a) در مدل سازی خطا برابر 31 (SE = 4.23 و RSE = 13.6%) و مقدار خطای نسبتی (b) برابر 0.502 (SE = 0.141 و RSE = 28%) محاسبه شد. از طرفی، نتایج شاخص های Goodness-of-fit در این مدل در جدول ‏4‑5 آورده شده است.

جدول ‏4‑2 - مشخصات فارماکودینامیک جمعیت در مدل تک کمپارتمان دارو

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **متغیر** | **مقدار تخمین زده شده** | **خطای استاندارد (SE)** | **نسبت خطای استاندارد (RSE%)** |
| **Vd (L)** | 83.3 | 35.4 | 42.5 |
| **K (h-1)** | 0.0202 | 0.00788 | 39 |
| **Baseline concentration (ng/dL)** | 44.1 | 1020×1.24 | 1025×2.82 |
| **ω\_V** | 0.921 | 0.32 | 34.7 |
| **ω\_k** | 0.869 | 0.298 | 34.3 |
| **ω\_base line concentration** | 6.48 | 4.63 | 71.4 |

جدول ‏4‑3 - مشخصات فارماکودینامیک محاسبه شده برای جمعیت نمونه با استفاده از روش conditional mode

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **حداقل** | **چارک اول** | **میانه** | **چارک سوم** | **حداکثر** | **SHRINKAGE (%)** |
| **V** | 24.73 | 49.73 | 113.11 | 162.59 | 218.27 | 23.03 |
| **k** | 0.0076 | 0.012 | 0.022 | 0.037 | 0.05 | 24.94 |
| **Cc\_baseline** | 0.00044 | 0.00044 | 0.00044 | 0.00044 | 155.21 | 45.37 |



شکل ‏4‑1 - مقادیر مشاهده شده و محاسبه شده سطح غلظت دارو در جمعیت نمونه در بازه زمانی مطالعه با استفاده از مدل تک کمپارتمان فارماکودینامیک اریتروپوئتین

جدول ‏4‑5 - شاخص های ارزیابی Goodness-of-fit برای مدل تک کمپاتمان فارماکوکینتیک اریتروپوئتین

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

### مدل دو کمپارتامان

بدین ترتیب آنالیز آماری Noncompartmental (NCA) به تفکیک شرکت­کنندگان در --------- آورده شده است. حداکثر مقدار Cmax برابر ---------- و حداقل آن برابر ------------ بود. در خصوص متغیرهای حجم توزیع، کلیرانس، نیمه عمر دارو و AUC0-48h بیشترین مقدار مشاهده شده به ترتیب برابر ------------------------------------- و کمترین آن­ها برابر ---------------------------- بود. نمودار --------- نشان دهنده تغیرات غلظت دارو در جمعیت مورد مطالعه در بازه زمانی مورد مطالعه است.

جدول

نمودار

میانگین حداکثر غلظت سرمی اریتروپوئتین در تمامش شرکت­کنندگان برابر ---------- و حداکثر غلظت دارو در ---------- ساعت پس از تزریق بود. طبق تحلیل های صورت گرفته، حجم توزیع محاسبه شده برای دارو در نمونه مورد مطالعه برابر ---------------- و کلیرانس آن در جمعیت مورد مطالعه برابر ----------- بود. میانگین سطح زیر نمودار غلظت دارو در طی زمان در 48 ساعت اول (AUC0-48h) به طور میانگین برابر -------------- و سطح زیر نمودار از زمان تزریق دارو (AUC0-∞) به طور میانگین -------------- بود. میانگیین نیمه عمر دارو در جمعیت مورد مطالعه برابر -------------- بود.

## تغییرات پارامترهای هماتولوژیک

مقایسه تغیرات مقادیر متغیرهای هماتولوژیک مورد بررسی در جمعیت حاضر در -------- آورده شده است. از میان این متغیرها ---------------------

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

# فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

منابع و مآخذ

# منابع و مآخذ

پیوست ها

تائیدیه استاد راهنما مبنی بر آمادگی دانشجو برای دفاع از پایان نامه

مدیر محترم گروه

به اطلاع می رساند 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**

A blue logo with two birds

Description automatically generated

**Tehran University of Medical Sciences**

**School of medicine**

**Title:**

**------------------------------**

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

**By**

**-----------------------**

**Supervisors**

**-------------------**

**Year: -------**

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

**A blue logo with two birds

Description automatically generated**

**Tehran University of Medical Sciences**

**School of medicine**

**Title:**

**-----------------------------------**

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

**By**

**------------------------------**

**Supervisors**

**----------------------------**

**Year: ----------------**

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

1. Endogenous [↑](#footnote-ref-1)
2. Dosing [↑](#footnote-ref-2)
3. Bioequivalent [↑](#footnote-ref-3)
4. Whole blood samples [↑](#footnote-ref-4)
5. Inter Individual Variablility [↑](#footnote-ref-5)