

فارماکوکینتیک جمعیتی و کاربردهای بالینی آن

دکتر محمد حسن زاده خیاط - دکتر اسکندر مقیمی پور
دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه و تاریخچه

فارماکوکینتیک عبارت است از مطالعه عمل دارو در بدن در یک دوره زمانی معین که شامل روندهای جذب، توزیع، استقرار در بافت، جابجایی (بیوترانسفورماسیون) و دفع می‌باشد. در گذشته، بازدهی بدنی داروها با توجه به مقایسه اثرات فارماکولوژیکی، کلینیکی و یا سمی آنها ارزیابی می‌شد. با پیشرفت علم روش‌های دقیقی جهت اندازه‌گیری داروها در نمونه‌های بیولوژیک مانند پلاسما و ادرار ابداع گردید. در علم فارماکوکینتیک، این غلظت‌های دارویی اندازه‌گیری شده را مورد استفاده قرار می‌دهند تا بتوانند تفاوت میزان فراهمی زیستی داروها و فرآورده‌های دارویی را با دقت بیشتری تعیین نمایند. برای پیگیری حرکت دارو درون بدن

معمولاً از منحنی غلظت پلاسمایی دارو در برابر زمان استفاده می‌شود. روش کار به این ترتیب است که در فواصل زمانی مختلف پس از تجویز یک فرآورده دارویی، نمونه‌های پلاسمایی از بیمار گرفته می‌شود و غلظت دارو در نمونه تعیین می‌گردد. سپس غلظت‌های به دست آمده در برابر زمان نمونه برداری بر روی یک نمودار رسم می‌گردد. به این ترتیب می‌توان ارتباط بین پارامترهای مختلف فارماکولوژیک از جمله حداقل غلظت موثر (MEC)، حداقل غلظت سمی (MTC) و دوره اثر دارو را نشان داد. علاوه بر اینها، در فارماکوکینتیک می‌توان با استفاده از منحنی غلظت - زمان، حداکثر غلظت پلاسمایی دارو (C_{max})، زمانی را که برای رسیدن به بیشترین غلظت لازم است (T_{max}) و سطح زیر

منحنی (AUC) را به دست آورد.

از آنجایی که اغلب اثرات فارماکولوژیک و سمی دارو به غلظت آن در جوار گیرنده، بستگی دارد، کنترل غلظت پلاسما می‌دارو روش مناسبی جهت سنجش و کنترل دوره درمان است. به این ترتیب می‌توان با اندازه‌گیری غلظت‌های پلاسما می‌دارو رژیم دارویی مناسب فردی را که منجر به مناسب‌ترین اثرات درمانی می‌گردد، تعیین نمود (۱). بنابراین برای دستیابی به یک رژیم دارویی مناسب و در نتیجه کسب بهترین اثرات درمانی، استفاده از علم فارماکوکینتیک کاملاً ضروری است.

برای به کارگیری این علم در جهت تهیه بهترین رژیم دارویی در یک فرد، پس از تجویز دارو به وی باید نمونه‌های خونی و یا ادراری (برحسب نیاز و نوع داروی مورد مطالعه) زیادی از بیمار گرفته شود. سپس غلظت دارو در این نمونه‌ها تعیین و بر اساس غلظت‌های به دست آمده منحنی غلظت-زمان آن دارو برای فرد بیمار رسم گردد. در نهایت با استفاده از این منحنی پارامترهای مختلف فارماکوکینتیک محاسبه و تنظیم دوز صورت می‌گیرد. عامل محدود کننده این روش، تهیه نمونه‌های بیولوژیک زیاد از بیمار است که گذشته از خطرات بالقوه برای بیمار رنج آور است. از طرف دیگر، این شیوه موجب صرف هزینه زیاد و اتلاف وقت پزشک نیز می‌گردد. در ضمن نمونه‌گیری مکرر از نوزادان و بیماران مسن نیز مشکلات خاص خود را به همراه دارد و در مواردی که بیمار در حین آزمایش از همکاری خودداری ورزد، تمامی تمهیدات بکار رفته نقش بر آب خواهد گردید.

با توجه به این محدودیت‌ها، محققین علم فارماکوکینتیک به خصوص در سال‌های اخیر در پی کشف راه‌هایی بوده‌اند تا با بهره‌گیری از آنها بتوانند با سهولت بیشتری رژیم دارویی مناسب مورد نیاز بیمار را تعیین کنند. بخش عمده‌ای از این تلاش در جهت استفاده از فارماکوکینتیک جمعیتی در TDM بوده است و به خصوص در دو دهه اخیر برای تعیین رژیم دارویی و دوز دارو نتایج موفقیت‌آمیزی نشان داده است.

اگر بخواهیم رژیم را طراحی نماییم که بر اساس آن احتمال قرار گرفتن غلظت سرمی در محدوده موثر بسیار بالا باشد، باید هزینه‌های بالینی و خطرات ناشی از خارج بودن از این محدوده را نیز در نظر داشته باشیم. ایجاد تعادل میان خطر بالا بودن و پایین بودن از محدوده مورد نظر همیشه کار ساده‌ای نیست (۲).

کاربرد ویژه فارماکوکینتیک جمعیتی در رژیم‌های دارویی پیچیده‌ای است که حالت ثابت و پایداری در آنها دیده نمی‌شود و همچنین در مواردی است که فقط تعداد اندکی (۱ تا ۲) نمونه قابل استخراج باشد.

فارماکوکینتیک جمعیتی چیست؟

فارماکوکینتیک جمعیتی علمی است که بر مبنای آن و آگاهی از ویژگی‌های فردی بیمار و داروی مورد بررسی، طراحی اولیه رژیم دارویی صورت می‌پذیرد. اگر هیچ‌گونه اطلاعاتی در زمینه ترانسفورماسیون یک دارو نداشته باشیم، آنگاه برای تعیین دوز باید فارماکوکینتیک کامل آن در بیمار مورد نظر بررسی گردد. در صورتی که اگر از مدل‌های

جمعیتی استفاده نماییم فقط تهیه یک و یا تعداد کمی نمونه بیولوژیک از بیمار برای شروع درمان مورد نیاز است. با تلفیق اطلاعات حاصل از این نمونه‌ها با داده‌های جمعیتی می‌توان فارماکوکینتیک فردی بیمار را تخمین زد و سرانجام رژیم یا دوز دارویی مناسب را تعیین نمود. به این ترتیب دیگر به نمونه‌گیری‌های مکرر از یک بیمار نیازی نداریم. برای درمان انفرادی صحیح لازم است که ابتدا هدف ویژه‌ای انتخاب گردد. این هدف می‌تواند غلظت مناسب دارو در سرم و یا یک بخش محیطی (Peripheral Compartment) باشد و در نتیجه برای تنظیم میزان دارو باید غلظت سرمی یا دیگر پاسخ‌های مربوط به همان هدف ارزیابی گردد. در بررسی‌های فارماکوکینتیک جمعیتی دو هدف مطلق وجود دارد: اول، تخمین ارزش شاخص جمعیت^۱ (مانند میانگین) و دوم، تخمین ارزش تغییرات جمعیت^۲ (مانند انحراف معیار). به این ترتیب میانگین و انحراف معیار یک جمعیت بیان‌کننده توزیع جمعیتی آن فراسنج فارماکوکینتیک خواهد بود و می‌توان آنها را به صورت کمی تعریف کرد (یعنی میانگین در مرکز توزیع نرمال و ۶۸ درصد از جمعیت داده‌ها در فاصله یک واحد انحراف معیار از میانگین قرار دارند). در مواردی که فراسنج مورد نظر دارای توزیع نامنظم باشد، استفاده از لگاریتم طبیعی آن می‌تواند منحنی را به حالت نرمال تبدیل کند. در اینجا باید اشاره شود که فارماکوکینتیک جمعیتی باید در یک گروه از افراد ناهمگن بررسی گردد تا در نهایت بتوان ارتباط بین ویژگی‌های فردی بیمار و توزیع فراسنج فارماکوکینتیک جمعیتی را ثابت کرد و این

ارتباط‌ها را به صورت کمی طبقه بندی نمود. به‌عنوان نمونه افرادی باید مورد مطالعه قرار بگیرند که دارای وزن، سن، قد، جنس، و سابقه بیماری متفاوت باشند (۳).

آشنایی با فرضیه بیز^۲

این فرضیه که از نام کشیش انگلیسی Thomas Bayes (۱۷۶۱ - ۱۷۰۲ میلادی) برگرفته شده است، برای افزایش دقت پیش‌بینی ابداع شد تا با استفاده از اطلاعات موجود درباره یک فراسنج و داده‌های جدیدتر و تلفیق آنها پیش‌بینی دقیق‌تری در مورد نحوه تأثیر عوامل مختلف بر روی آن فراسنج صورت پذیرد. در دهه ۱۹۷۰ این فرضیه در TDM مورد استفاده قرار گرفت و از آن زمان با استفاده از مطالعات ارزیابی متعدد و نرم افزارهای رایانه‌ای تکمیل شده است. برای روشن شدن موضوع و آشنایی بیشتر با این فرضیه به این دو مثال توجه فرمایید. در تشخیص یک بیماری، ممکن است پزشک بر اساس علایم بیماری و معاینه فیزیکی تشخیص اولیه‌ای داشته باشد. در مرحله بعد با رسیدن نتایج آزمایش‌ها پیشگویی دیگری بر اساس هر دو گروه اطلاعات انجام می‌گیرد. در فرضیه بیز با استفاده از اطلاعات قبلی (معاینه فیزیکی) و اطلاعات جدید (نتایج آزمایشگاهی) احتمال جدیدی برای پیش‌گویی صحیح بیماری فراهم می‌گردد. مثال دیگر برای این که برای تعیین رژیم دوز دارویی در یک بیمار، معمولاً محاسبه دوز اولیه با استفاده از فراسنج‌های فارماکوکینتیک جمعیتی میانگین که در کتابهای مرجع موجود است انجام می‌شود. بعد از تجویز دوز اولیه به بیمار، غلظت‌های سرمی یا

پلاسمایی داروی به دست آمده از بیمار اطلاعات جدیدی را برای دست یابی به یک دوز مطمئن فراهم می‌آورد. با تلفیق این دو گروه اطلاعات می‌توان پارامترهای فارماکوکینتیک جمعیتی میانگین را برای یک بیمار با دقت تخمین زد (۴).

فراسنج‌های اندازه‌گیری شده در یک بیمار، به دلیل تغییرات بین افراد^۴ و درون فردی^۵ (مانند کلیرنس، فراهمی زیستی و V_{max} در رابطه میکابیلیس) معمولاً با ارزش‌های میانگین جمعیتی منطبق نیستند ولی بر اساس اطلاعات فارماکوکینتیک جمعیتی میانگین و تغییرات آنها، پزشک می‌تواند فاکتور فارماکوکینتیک را به طور مقدماتی پیشگویی نماید. در این روش داده‌های منحصر به فرد بیمار مانند غلظت پلاسمایی دارو دارای اهمیتی ویژه است.

تخمین فراسنج بیز زمانی بیشترین ارزش را دارد که از داده‌های بالینی واقعی استفاده شود ولی تعداد زیادی از محققین از روش شبیه سازی استفاده کرده‌اند. مزیت چنین روشی این است که بازدهی آن به طور دقیق قابل ارزیابی است. در گام بعدی، فراسنج تخمین زده شده (و یا غلظت پیش بینی شده) با ارزش‌های واقعی (صحیح) مقایسه می‌شوند (۴).

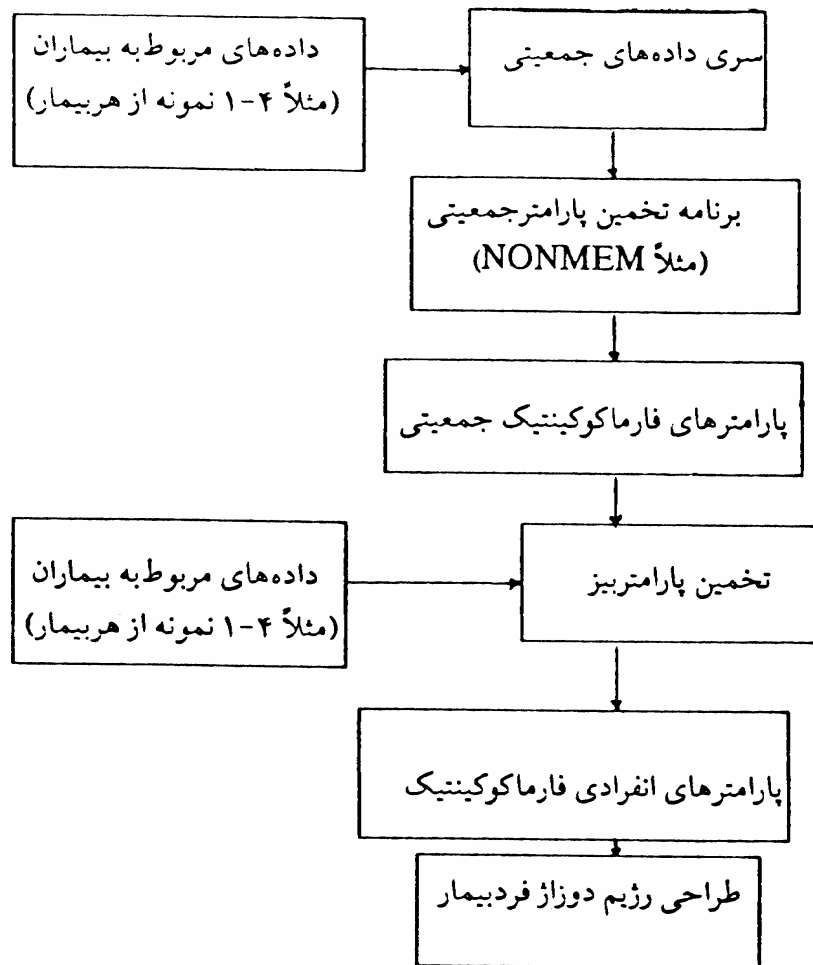
تجزیه و تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک جمعیتی

آنالیز فارماکوکینتیک داده‌های بی‌شمار به دست آمده از غلظت‌های پلاسمایی تعداد زیادی از افراد می‌تواند اطلاعات بیشتری درباره جابجایی دارو در جمعیت ارایه دهد. در یک آنالیز جمعیتی برخلاف داده‌های حاصل از یک فرد در طول زمان، انحرافات درون فردی و بین فردی

باید در نظر گرفته شود. فاکتورهای کینتیکی و غیر کینتیکی مانند سن، وزن، جنس و غلظت کراتینین در این مدل باید مورد نظر باشند تا وابستگی آنها به تخمین پارامترهای فارماکوکینتیک تعیین گردد. تصویر ۱ مراحل مختلف آنالیزبیز را نشان می‌دهد. (۳)

برنامه‌های رایانه‌ای

تاکنون نرم افزارهای رایانه‌ای زیادی برای آنالیز داده‌های فارماکوکینتیک جمعیتی ارایه نگردیده است و به دلیل حساسیت موضوع از جنبه انسانی و پیچیدگی آن تعداد نرم افزارها انگشت شمار می‌باشد. از جمله این‌ها می‌توان از NONMEM^۶ نام برد. (مدل غیر خطی اثرات : خلوط) NONMEM یک برنامه آماری است که با زبان فورترن نوشته شده است و با استفاده از آن می‌توان فراسنج‌های اساسی فارماکوکینتیک و تاثیر اثرات تصادفی بر آنها را تخمین زد. این کار از طریق یک الگوریتم خطی انجام می‌شود. برای تعیین این که آیا مدل ساده و یا انواع پیچیده‌تر مناسب می‌باشند. آزمون‌های آماری نظیر Y^۲ ELS وجود دارد. تاکنون با استفاده از NONMEM داده‌های جمعیتی زیادی برای تعیین فاکتورهای جمعیتی آنالیز شده‌اند. در این برنامه‌ها برای توصیف داده‌ها، هم اثرات ثابت و هم فاکتورهای تصادفی شامل تفاوت‌های درون و بین فردی می‌باشد. سپس میانگین و انحراف معیار برای هر فراسنج محاسبه می‌گردد (۲). NONMEM داده‌ها را برای تمام افراد در گروه‌های مختلف به طور همزمان تنظیم می‌کند و فراسنج مورد نظر و واریانس آن را تخمین می‌زند. این فراسنج می‌تواند کلیرنس و یا حجم



تصویر ۱- ارتباط بین تخمین بیز و فارماکوکینتیک جمعیتی

(STS) است که ابتدا فراسنج را از داده‌های غلظت‌های پلاسمایی برای یک فرد تخمین می‌زند. سپس تخمین‌های مربوط به تمام افراد با هم تلفیق می‌گردد تا تخمین فراسنج کل جمعیت به دست آید. مزیت روش مذکور این است که در این روش فاکتورهای ناشناخته‌ای که پاسخ را در یک بیمار تحت تاثیر قرار می‌دهند، فراسنج‌های تخمینی افراد دیگر را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند و

توزیع دارو باشد. این مدل همچنین تاثیر دیگر اثرات ثابت را که عواملی چون سن، وزن و... می‌باشند بر روی دارو بررسی می‌کند (۳).

روش‌های آنالیز

به طور کلی دو راه قابل اعتماد و عملی در تجزیه و تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک وجود دارد. راه اول، روش دو مرحله‌ای استاندارد^۸

سبب انحراف آنالیز نمی‌گردند. روش STS زمانی مفید است که داده‌های غلظت دارو - درمان زیادی موجود باشد.

راه دیگر، روش درجه اول (FO) است که کاربرد گسترده‌تری دارد. این روش می‌کوشد که داده‌ها را بر اساس یک مدل درجه اول تنظیم کند و تفاوت‌های غیر قابل پیش بینی را به صورت ارزش‌های تئوری و تجربی در قالب اصطلاحات خطای تصادفی تقسیم بندی نماید. هر گاه این مدل شامل اثرات همراه باشد به نام مدل آماری اثرات مخلوط خوانده می‌شود. مزیت مدل درجه اول این است که حتی با تعداد کمی داده غلظت - درمان نیز قابل کاربرد است، البته به شرط این که تعداد کل افراد زیاد باشد.

به عنوان نمونه در مثال Beal and Sheiner (۱۹۸۵)، ۱۱۶ غلظت پلاسمایی از ۳۹ بیمار با وزن، سن، جنس، کراتینین سرم و حالات نارسایی احتقانی قلبی مختلف جمع آوری شد. به این ترتیب به کارگیری روش دو مرحله‌ای ممکن نبود ولی روش درجه اول برای آنالیز چنین داده‌هایی مناسب بود. گاهی به علت این که عوامل متعدد و داده‌های اندکی در دسترس است، و یا به دلیل وجود عوامل مخفی که احتمالاً فارماکوکینتیک بیمار را تحت تاثیر قرار می‌دهند، ممکن است آنالیز به نتیجه نرسد. محققین پیشنهاد کرده‌اند که باید تا جایی که ممکن است اصلی‌ترین فاکتورهای همراه را محسوب نمود تا ساده‌ترین فرمول ممکن محاسبه شود (۳).

کاربردهای بالینی فارماکوکینتیک جمعیتی

از این روش تاکنون برای ارزیابی و تعیین

دوز انفرادی داروها و گروه‌های دارویی مختلفی استفاده شده است که در اینجا به بررسی چند نمونه می‌پردازیم.

دیگوکسین

یکی از اولین کاربردهای بالینی برنامه بیز جمع آوری تصادفی داده‌های به دست آمده در ارتباط با داروی دیگوکسین و مقایسه قدرت پیش‌گویی این روش با تشخیص پزشکان بود. محققینی که در این زمینه کار می‌کردند دریافتند که این برنامه قادر است با دقتی در حد دقت پزشکان، غلظت‌های دیگوکسین را پیش‌گویی نماید. از طرفی هر چه تعداد غلظت‌های معلوم بیشتر باشد نتایج دقیق‌تری به دست می‌آید. همچنین با در نظر گرفتن استراتژی غلظت هدف، قابلیت تنظیم دوز برنامه بیز بسیار دقیق‌تر از روش‌های معمول است.

نمونه‌ای از کاربرد راه‌های جمعیتی برای تنظیم دوز دیگوکسین در تحقیقات Jellife و همکارانش به تفصیل تشریح گردیده است. این بررسی بر روی یک پیر زن ۹۲ ساله به وزن ۷۵ کیلوگرم، قد ۱۶۷ سانتیمتر، غلظت کراتینین سرم ۸mg/dL و هموگلوبین ۶/۵g/dL و مبتلا به نارسایی حاد کلیوی انجام شد. این بیمار در یک روز صبح به خاطر فیبریلاسیون دهلیزی و با علائم درد حاد و نارسایی احتقانی و سرعت بطنی ۱۶۵ بار در دقیقه به بیمارستان منتقل گردید و بلافاصله درمان معمولی همراه با تیتراسیون بالینی با دوزهای منفصل دیگوکسین آغاز گردید تا از این طریق سرعت بطنی و ریتم سینوسی وی به حالت عادی برگردد. ابتدا ۰/۵ میلی‌گرم دیگوکسین در ساعت ۱۰ و ۴۵ دقیقه

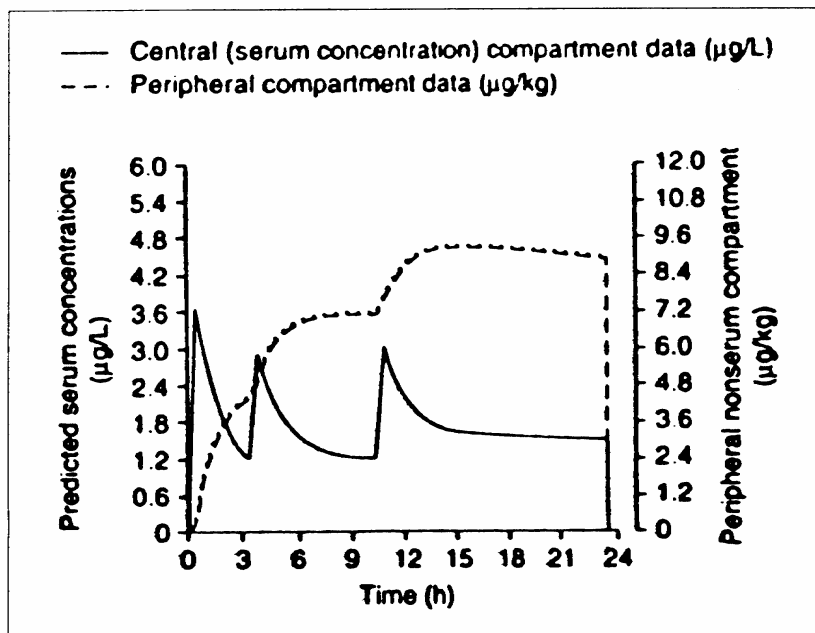
صبح به صورت انفوزیون وریدی تزریق شد و سرعت بطنی در ساعت ۲ بعدازظهر تا ۱۴۵ بار در دقیقه کاهش یافت. در این ساعت دوباره ۰/۲۵ میلی گرم دارو به همان طریق تجویز و مقدار دارو در خون اندازه‌گیری شد. در ساعت ۹ بعدازظهر سرعت بطنی تا ۱۲۰ بار در دقیقه کاهش یافت و دوز دیگری معادل ۰/۲۵ میلی گرم دیگوکسین تزریق گردید. یک ساعت بعد ریتم سینوسی به حالت طبیعی یعنی ۱۱۰ بار در دقیقه برگشت. مدت تزریق هر کدام از انفوزیون‌ها ۲۰ دقیقه بود و در هیچ کدام از این مراحل علائم مسمومیت با دیژیتالیس دیده نشد. از طرفی بازگشت بیمار به ریتم سینوسی طبیعی با کاهش غلظت‌های سرمی همراه بود که این پدیده به دلیل توزیع دارو در بافت‌های محیطی می‌باشد. مطالبی که تا اینجا گفته شد مثالی ساده از تیتراسیون بالینی کلاسیک موفقیت‌آمیز دیگوکسین در یک بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی است و اثری از فارماکوکینتیک جمعیتی در آن دیده نمی‌شود. ولی پس از طی این مراحل، مشکل اصلی طراحی رژیم دارویی برای نگه داشتن بیمار در ریتم سینوسی طبیعی بود. در این مرحله برنامه رایانه‌ای فارماکوکینتیک USCPACK برای آنالیز داده‌ها بکار گرفته شد. هدف انتخابی در این آنالیز، غلظت ۹/۵ میکروگرم بر کیلوگرم دیگوکسین در بخش محیطی بود که در مقایسه با غلظت دارو در بخش مرکزی (سرم) تطابق بیشتری با رفتار بالینی بیمار داشت. رژیم دارویی که با استفاده از این برنامه به کار گرفته شد عبارت بود از ۶۲/۵ میکروگرم در روز اول، ۱۲۵ میکروگرم روزانه به مدت ۶ روز، و یک دوز ۲۵۰ میکروگرمی در

روز هفتم. بر اساس این رژیم که در فواصل زمانی ۲۴ ساعته و از طریق انفوزیون‌های ۳۰ دقیقه‌ای انجام می‌گرفت، هدف درمانی به نحو نسبتاً دقیق حاصل گردید (تصویر ۲). فایده بالینی این روش برای بیمار راحتی وی و تامین ریتم سینوسی در حد طبیعی در طول درمان بود.

در این مثال می‌توان دریافت که برای انطباق پاسخ بالینی، ضرورتاً نیازی به غلظت‌های سرمی متوالی و حتی استفاده از TDM نیست بلکه به سادگی و فقط با تعیین غلظت سرمی در یک نوبت می‌توان پاسخ‌های بالینی را به نحو دقیقی کنترل کرد. کلید این معما، پیدا کردن هدف فارماکوکینتیکی مناسب بود که در اینجا غلظت دارو در بخش محیطی انتخاب گردید. به این ترتیب می‌توان گفت که استفاده از این روش می‌تواند به یک رژیم انفرادی برای بیمار منتهی گردد که بر اساس سن، جنس، قد، وزن، کارکرد کلیه و همچنین پاسخ انفرادی قلبی، حساسیت و میزان نیاز بیمار تنظیم می‌گردد (۲).

الفنتانیل

برخی از مطالعات بر روی این عامل بیهوش کننده نشان داده است که آنالیز فارماکوکینتیک جمعیتی همراه با مطالعات فارماکودینامیکی زمینه اطلاعاتی مناسبی برای تخمین پارامتر بیز است. در یک تحقیق در ابتدا، محدوده غلظت الفنتانیل لازم برای فازهای مختلف بیهوشی را محاسبه کردند. سپس با استفاده از نرم‌افزار NONMEM یک مطالعه فارماکوکینتیک جمعیتی انجام شد و نتایج آن با استفاده از آنالیز گذشته نگر داده‌های غلظت اریزایی گردید.



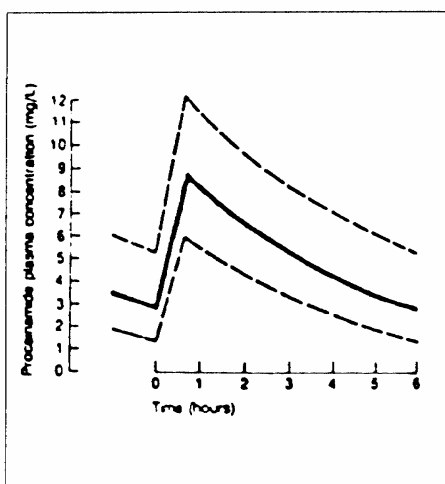
تصویر ۲- نمودار تغییرات فارماکوکینتیک دیگوکسین در بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی

آمینوگلیکوزیدها

بیش از هر گروه دارویی دیگر، آمینوگلیکوزیدها (از جمله جنتامیسین) با استفاده از روش بیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. تخمین پارامتر فارماکوکینتیک مورد استفاده در این مطالعات از ارزش‌های قید شده در مطالعات قبلی تا مطالعات کلاسیک جمعیتی با استفاده از NONMEM متغیر است. بر اساس این مطالعات، در مقایسه با پیشگویی الگوریتم و یا تعیین دوز تجربی به وسیله پزشک، با استفاده از روش بیز به نحو دقیق‌تری می‌توان دوز این داروها را در بیماران مختلف تعدیل نمود. در یک بررسی که بر روی یک جمعیت زنان پس از زایمان صورت گرفت، مشاهده گردید که دارای غلظت سرمی کمتر از حد مطلوب

در مرحله بعد تخمین پارامتر در مدل ۳ بخشی در یک برنامه بیز انجام گردید و با جمع آوری ۱ تا ۳ غلظت در طی ۹۰ دقیقه، پارامترهای فردی تخمینی به دست آمد. هنگامی که نمونه‌ها ۵۰ تا ۸۰ دقیقه بعد از شروع انفوزیون گرفته شود، خطاهای پیش بینی به حداقل می‌رسد. همچنین محققین برای پیش بینی زمان قطع دارو، مناسب‌ترین زمان نمونه‌گیری را تعیین کردند. آنها دریافتند که نمونه‌ها باید در طی ۲۰ تا ۶۰ دقیقه پس از پایان جراحی گرفته شوند. با وجود این که در این بررسی‌ها مزیت بالقوه روش بیز برای کنترل روند بیهوشی ثابت گردیده است، ولی استفاده از آن در مطالعات بالینی احتیاج به کسب سریع اطلاعات از غلظت دارو دارد و این امر در حال حاضر امکان‌پذیر نیست (۵).

استیله شدن (CL_R)، کلیرنس متابلیک متفرقه (CL_G) و حجم توزیع (V_d) پروکابین آمید به دست آمد. همه این پارامترها به طور خطی با وزن بدن تغییر می‌کنند. وجود CHF اثر بارزی بر روی کلیرنس متفرقه و حجم توزیع ندارد ولی کلیرنس کلیوی و استیله شدن را ۱۱٪ کاهش می‌دهد. حتی بعد از این که CHF، عملکرد کلیه و وزن تعدیل شد، کلیرنس تام بین ۳۰ تا ۴۰ درصد و حجم توزیع دارو با ضریب تغییرات کمتر از ۵۰ درصد به طور غیر قابل پیش بینی در افراد متفاوت بود (تصویر ۳) (۸).



تصویر ۳ - نمودار غلظت پلاسمایی در برابر زمان در حالت پایدار برای یک فرد استاندارد (وزن ۷۰ کیلوگرم، مذکر، سن ۲۰ سال، دارای کلیه سالم) که هر ۶ ساعت ۱۰۰۰ میلی‌گرم پروکابین آمید خوراکی دریافت کرده است (خط تیره). محدوده محصور میان خط چین‌ها بیانگر عدم قطعیت در پیش‌گویی غلظت‌ها است که حاصل تغییرات بین افراد و درون فردی می‌باشد.

می‌باشند. در این بررسی نیز روش بیز قابلیت بالاتری برای پیش‌گویی دقیق غلظت سرمی ایمنوگلیکوزیدها نشان داد. در بررسی دیگری که بر روی افراد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه صورت گرفته، استفاده از مدل جمعیتی قابلیت بالایی در انفرادی کردن و تعدیل غلظت سرمی وانکومايسين در حضور آمینوگلیکوزیدها دارد (۶).

در مطالعه دیگری کارایی فارماکوکینتیک جمعیتی در پیش‌گویی غلظت سرمی آمینوگلیکوزیدها در مرحله پس از زایمان مورد بررسی قرار گرفته است. مشاهدات بر این دلالت دارد که این روش برای پیش‌گویی غلظت ماکزیمم دقیق‌تر است و همچنین در زمینه پیش‌گویی غلظت کل دارو در بدن انحراف کمتری نشان می‌دهد. به این ترتیب استفاده از این مدل منجر به طراحی موفقیت‌آمیز دوز دارویی مناسب در بیماران مذکور گردید (۷).

پروکابین آمید

در مطالعه فارماکوکینتیک جمعیتی پروکابین آمید نیز داده‌های فارماکوکینتیک بالینی روزمره جمع‌آوری شده از بیمارانی که این دارو را دریافت می‌کردند برای تخمین پارامترهای فارماکوکینتیک جمعیتی مورد آنالیز قرار گرفت. ۱۱۶ غلظت پلاسمایی و ۱۴ نمونه ادراری دارو و یا متابلیت عمده آن یعنی ان - استیل پروکابین آمید (NAPA) در زمان‌های معین از ۲۹ بیمار که بیشتر مرد بودند گرفته شد. داده‌ها با استفاده از NONMEM آنالیز گردید و تخمین تاثیر وزن، قد، کارکرد کلیه و وجود نارسایی احتقانی قلب (CHF) بر روی کلیرنس کلیوی (CL_R)، کلیرنس

وارفارین راسمیک

بررسی داده‌ها از ۳۲ بیمار جمع آوری و با داده‌های مربوط به ۱۷ بیمار که در گزارش‌های قبلی موجود بود تلفیق گردید. به این ترتیب محققین توانستند بر پایه فقط یک غلظت حالت پایدار، دوز فنی تویین را تعدیل نمایند. برتری این روش از این جهت است که در سایر روش‌ها حداقل به دو غلظت حالت پایدار با ۲ دوز مختلف نیاز است تا بتوان پارامترهای مذکور را محاسبه نمود.

تئوفیلین

کاربرد دیگر روش بیز، مناسب سازی فارماکوکینتیک درمان با تئوفیلین برای درمان کوتاه مدت و درازمدت است. به طور کلی، این برنامه در مقایسه با روش‌های دیگر، در محاسبه دوز دارو، تخمین کلیرنس و پیش‌گویی غلظت‌های پلاسمایی موفق‌تر عمل نموده است. همچنین این پیش‌گویی‌ها برای تجویز در فواصل ۱۲ ساعته دقیق‌تر از فواصل ۲۴ ساعته می‌باشد. احتمال می‌رود که این پدیده به دلیل غیر خطی بودن فارماکوکینتیک تئوفیلین باشد. به هر حال، پیش‌گویی‌های بر مبنای تجویز با فواصل ۲۴ ساعته نیز در محدوده قابل قبولی بالینی قرار داشته‌اند (۴).

لیدوکائین

در آنالیز لیدوکائین که توسط Voge و همکاران (۱۹۸۴) صورت گرفته است تاثیر وزن، سن، جنس و دوره درمان و همچنین CHF را بر روی کلیرنس و دیگر فاکتورهای فارماکوکینتیکی مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج بدست آمده بر اساس آنالیز آماری Δ ELS

در یک مطالعه بر روی وارفارین راسمیک، با استفاده از ۶۱۳ غلظت پلاسمایی وارفارین از ۳۲ بیمار بستری بالغ و ۱۳۱ بیمار سرپایی فارماکوکینتیک جمعیتی دارو ارزیابی شده است. قبل از شروع مطالعه، فرضیه‌های مختلفی طرح گردید. این فرضیه‌ها در برگیرنده تاثیر سن، جنس، نژاد یا مذهب، منشا بیماری، سابقه مصرف دخانیات، نارسایی احتقانی قلب و مصرف همزمان داروهای دیگر بود. غلظت‌های وارفارین دوبار با روش HPLC اندازه‌گیری شد. مدل فارماکوکینتیک مدل درجه یک باز با جذب و حذف درجه اول بود. میزان فراهمی دارو برابر یک فرض شد و برای ارزیابی تاثیر فاکتورهای آماری مختلف بر روی کلیرنس وارفارین مدل خطی رگرسیون به کار گرفته شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از برنامه NONMEM انجام گردید. داده‌های حالت غیر پایدار برای بیماران بستری با استفاده از یک راه حل برگشتی که قبلاً برای دیگوکسین پیشنهاد شده بود به کار گرفته شد. همچنین داده‌های حالت پایدار برای بیماران سرپایی با استفاده از معادله حالت پایدار تنظیم گردید (۳).

فنی تویین

تعدیل دوز فنی تویین با استفاده از فارماکوکینتیک غیر خطی میکابیلیس - منتن کاری بسیار پیچیده است. برای رفع این پیچیدگی در ابتدا با استفاده از NONMEM و روش خطی رگرسیون بیز، پارامترهای جمعیتی V_{max} و K_m از داده‌های حالت پایدار محاسبه گردید. در این

جدول ۱ - نتایج بررسی فاکتورهای موثر بر فارماکوکینتیک لیدوکائین

hypothesis	Δ ELS
CL influenced by:	
Age	0.1
Sex	2.4
Time on the therapy	1.0
CHF	52.7
V_d influenced by CHF*	9.0
CL and V_d normalized by the body weight**	13.4

* حجم توزیع تحت تاثیر نارسایی احتقانی قلب
 ** کلیرنس و حجم انتشاری که از طریق محاسبه وزن بدن نرمال گردیده است

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب مطرح شده در این مقاله می‌توان دریافت که با وجود این‌که علم فارماکوکینتیک جمعیتی گام‌های اولیه خود را بر می‌دارد ولی توانسته است در زمینه تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی و اصلاح رژیم درمانی بسیاری از داروها مفید واقع گردد. به عبارت دیگر مطالعات جمعیتی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک به ما کمک می‌کند که در مورد تغییرپذیری جابجایی دارو اطلاعاتی به دست آوریم که این آگاهی می‌تواند جهت درمان بیماران بعدی، با دوزهای مطمئن‌تر و موثرتر بکار گرفته شود. با این همه، هنوز محدودیت‌ها و کاستی‌های فراوانی در بکارگیری و استفاده از

نشان داده است که این تاثیر در مورد CHF بسیار زیاد و در مورد وزن در حد متوسط بوده است (جدول ۱).
 داروهای دیگری از جمله لیتیم، کاربامازپین (که در بیماران سرپایی با داشتن فقط دو نمونه خونی دوز دارو تعدیل گردیده است (۹) و پنی‌سیلین‌ها از جمله آموکسی‌سیلین که بر روی یک گروه ۴۰ نفره از نوزادان نارس مطالعه شده است (۱۰) نیز با این روش مورد بررسی قرار گرفته‌اند و در همه این بررسی‌ها، روش بیز در مقایسه با دیگر روش‌های پیش‌گویی غلظت دارو نتایج صحیح‌تری را ارائه داده است.

به عبارت دیگر هنگامی که داده‌های پلاسمایی دارو اطلاعات ناچیزی در مورد پارامتر مورد نظر به دست می‌دهند، این روش بسیار دقیق‌تر از روش‌های دیگر عمل می‌نماید.

آن وجود دارد که موضوع برطرف کردن آن می‌تواند زمینه تحقیقات آینده باشد. با در نظر گرفتن ویژگی‌های روش بیز، مهمترین مزیت آن استفاده از اطلاعات جمعیتی در همه زمان‌هاست.

زیرنویس:

1. Population typical value
2. Population variability value
3. Bayesian Theory
4. inter-individual variations
5. intra-individual variations
6. Non-linear Mixed Effect Model
7. Extended Least Squares
8. Standard TWO Stage method

منابع:

- ۱- حسن زاده خیاط م، بیوفارماسی و کینتیک داروها. جلد اول. مشهد: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۷۱: ۳۹-۴۱.
2. Jelliffe RW. Model-based, goal - oriented, individualized drug therapy. Clin Pharmacokinet. 1998; 34: 57 - 77.
3. Shargel YA. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, third edition, Prince-Hall International Incorporation, USA; 1993: 420 - 432.
4. Armitage P. Berry G. Statistical methods in Medical Research. second edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1988: 73 - 76.
5. Mundall DR. Population pharmacokinetics of racemic warfarin in adult patients, J Pharmacokinet Biopharm. 1985; 13 : 213 - 226.
6. Beringer A. Predictive performance of vancomycinaminoglycoside population model. Ann Pharmacother. 1998; 32: 176 - 181.
7. Cropp C. Evaluation of aminoglycoside pharmacokinetics in postpartum patients using Bayesian forecasting Ther. Drug Monit. 1998; 20: 68 - 72.
8. Thaddeus H. Population pharmacokinetics of procainamide from routine clinical data. Clin Pharmacokinet. 1984; 9: 545 - 554.
9. Gualier J. Predictions of carbamazepine concentrations using a Bayesian program. J Pharm Pharmacol. 1997; 49: 734 - 6.
10. Charles B. Population pharmacokinetics of intravenous amoxicillin in very low birth weight infants. J Pharm Sci. 1997; 86: 1288 - 92.

