

## مدل سازی فارماکوکینتیک برای پیش بینی خطر سمیت گوش در درمان داخل وریدی توبرامایسین در فیبروز کیستیک

### چکیده

#### مقدم

بهبود سازی بیشتر نظارت بر داروی درمانی ۱ (TDM) برای آمینوگلیکوزیدها (AGs) به شدت مورد نیاز است، به ویژه در جمعیت های خاص مانند افراد مبتلا به فیبروز کیستیک (CF)، که بیش از ۵۰٪ از آنها در صورت درمان با دوره های متعدد IV AG سمیت گوش ایجاد می کنند. این مطالعه با هدف آزمایش تجربی یک مدل فارماکوکینتیک (PK) با استفاده از تخمین بیزی قرار گرفتن در معرض دارو در بافت های عمیق تر بدن برای تعیین امکان سنجی پیش بینی سمیت گوش انجام شد.

#### مواد و روش

دوزهای IV توبرامایسین و وانکومایسین با زمان بندی دقیق از ۳۸ بیمار مبتلا به CF (سنین ۸ تا ۲۱ سال)، شامل کل دوزهای داده شده و قرار گرفتن در معرض کل (AUC تجمعی) ثبت شد. نتایج غلظت در ۳ و ۱۰ ساعت برای محفظه مرکزی (C1) به دست آمد. این متغیرها در تخمین بیزی برای پیش بینی سطوح پایین در محفظه های بافت ثانویه (C2 trough) و حداکثر غلظت (C2max) استفاده شدند. سپس اندازه گیری های C1 و C2 با سطوح شنوایی در محدوده فرکانس بالا افزایش یافته مرتبط شدند.

#### نتایج

بیمارانی که کم شنوایی شدیدتر داشتند مسن تر بودند و غلظت توبرامایسین C2max بالاتر از ۲ میلی گرم در لیتر نسبت به بیماران با درجات کم شنوایی نرمال یا



فروزه هنرمند<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی بیوتکنولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس زن

1. Therapeutic Drug Monitoring

مراکز CF در ایالات متحده برای درمان *P. aeruginosa* و MRSA استفاده می‌شود. تجویز یک بار در روز تجمع دارو را با نرخ کمتر سمیت کلیوی در کودکان در مقایسه با دوزهای متعدد در روز به حداقل می‌رساند. با این حال، توبرامایسین پنجره درمانی باریکی دارد و به دلیل فارماکوکینتیک متغیر (PK) در کودکان مبتلا به CF، نیاز به تیتراژ کردن غلظت‌های هدف دارد. پایش PK غلظت سرمی AG برای دستیابی به اثربخشی دارو و تشخیص سمیت کلیوی امری عادی است، اما هدف قرار گرفتن در معرض بهینه برای به حداقل رساندن موفقیت درمان در حالی که سمیت را به حداقل می‌رساند، به خوبی مشخص نشده است. تجزیه و تحلیل معمول یک محفظه با رویکردهای رگرسیون لاگ خطی برای تخمین AUC<sub>0-24</sub> به طور قابل توجهی تحت تأثیر زمان نمونه‌گیری خون قرار می‌گیرد.

مدل‌سازی دو بخش با پیش‌بینی Bayesian، وضعیت توبرامایسین را با دقت بیشتری منعکس می‌کند و تخمین قرار گرفتن در معرض بی‌طرف‌تری را ارائه می‌دهد. این نوع مدل‌سازی PK همچنین باعث انتشار و تجمع آهسته‌تر در بخش‌های بافت عمیق تر، مانند کلیه و حلزون گوش می‌شود. مدل‌سازی PK از اطلاعات دوز داروی بیمار همراه با پارامترهایی مانند سن، وزن و جنس استفاده می‌کند. آمار Bayesian برای تطبیق مدل PK با داده‌های فردی و برای تولید پروفایل‌های غلظت-زمان محفظه مرکزی و محیطی استفاده می‌شود. در شکل ۱ نشان داده شده است غلظت توبرامایسین شبیه‌سازی شده برای مدل خطی PK یک محفظه‌ای (به رنگ قرمز) در مقایسه با مدل PK دو محفظه‌ای (به رنگ آبی). غلظت بالای C<sub>1</sub> بیش از ۲۴ ساعت پس از دوز (آبی در مقایسه با خط قرمز) نشان‌دهنده تبادل و تجمع دارو در بافت‌ها است و از نظر تئوری با خطر بالاتری برای سمیت همراه است. این تجمع غلظت در محفظه محیطی با استفاده از تجزیه و تحلیل بافت پس از مرگ گزارش شد و همچنین برای داروهای دیگر مانند دیگوکسین توصیف شد. با استفاده از چنین مدل‌های PK دو بخش، پزشکان می‌توانند استراتژی‌های بهینه‌سازی دوز شخصی‌شده را برای به حداقل رساندن اثربخشی و به حداقل رساندن سمیت اجرا کنند. سمیت کلیوی و حلزون مکانیزم مشابهی دارند، اما پاکسازی بافت گوش

کمتر داشتند. این دو عامل با هم به طور قابل توجهی میانگین سطح شنوایی با فرکانس بالا را پیش‌بینی کردند ( $r=0.618$ ,  $P<0.001$ ) معیارهای معمول مانند غلظت‌های پایین C<sub>1</sub> پیش‌بینی کننده نبودند. خطر نسبی کاهش شنوایی با شش دوره یا بیشتر توبرامایسین که از غلظت C<sub>2max</sub> از ۳ میلی‌گرم در لیتر یا بالاتر، با حساسیت ۸۳ درصد و ویژگی ۸۶ درصد فراتر رفت، ۵.۸ برابر بیشتر بود.

### نتیجه‌گیری

تجزیه و تحلیل پیشرفته مبتنی بر مدل PK خطر سمیت گوش را در بیماران مبتلا به CF تحت درمان با توبرامایسین پیش‌بینی کرد.

### مقدمه

از دست دادن عملکرد شنوایی و تعادل ناشی از آمینوگلیکوزید (AG) یک ناتوانی شایع و دائمی در افراد مبتلا است. استفاده از AG در سراسر جهان در حال افزایش است زیرا آنها در برابر پاتوژن‌های گرم منفی MDR موثر هستند و نسبتاً ارزان هستند. استراتژی‌هایی برای جلوگیری از سمیت گوش بدون به خطر انداختن اثربخشی درمان‌ها به سرعت مورد نیاز است، زیرا در حال حاضر هیچ روش درمانی تایید شده‌ای برای جلوگیری از سمیت گوش وجود ندارد. افراد مبتلا به فیبروز کیستیک (CF) اغلب دوره‌های طولانی‌مدت و مکرر درمان AG را برای عفونت‌های مزمن ریه از دوران کودکی می‌گذرانند. کاهش شنوایی ناشی از سمیت گوش در بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به CF قبل از رسیدن به بزرگسالی رخ می‌دهد. اما به طور فزاینده‌ای MRSA، مایکوباکتریوم آبسه‌سوس غیر سلی (NTM)، کمپلکس *Burkholderia cepacia* (BCC) و سایر باکتری‌های گرم منفی در ریه‌های بیماران مبتلا به CF مستعمره می‌شوند و به درمان ترکیبی AG نیاز دارند. واضح است که در چنین بیماری چند عاملی پیچیده و مزمن، درمان آنتی‌بیوتیکی «یک اندازه برای همه» کافی نیست.

خط اول درمان توصیه شده برای تشدید حاد ریوی ناشی از *P. aeruginosa* یک بار در روز، توبرامایسین با دوز بالا است که گاهی اوقات با داروی گلیکوپپتیدی وانکومایسین ترکیب می‌شود، که در بیش از ۹۵٪ از

### اخلاق

پروتکل مطالعه، مواد و روش های آزمایش توسط هیئت بررسی نهادی (IRB CCHMC)، شماره پروتکل - ۲۰۰۹-۰۸۵۵) بررسی و تایید شد. رضایت کتبی یا شفاهی آگاهانه والدین قبل از هر روش مطالعه و رضایت از کودکان ۱۱ ساله یا بزرگتر نیز اخذ شد.

### رویه های شنوایی سنجی

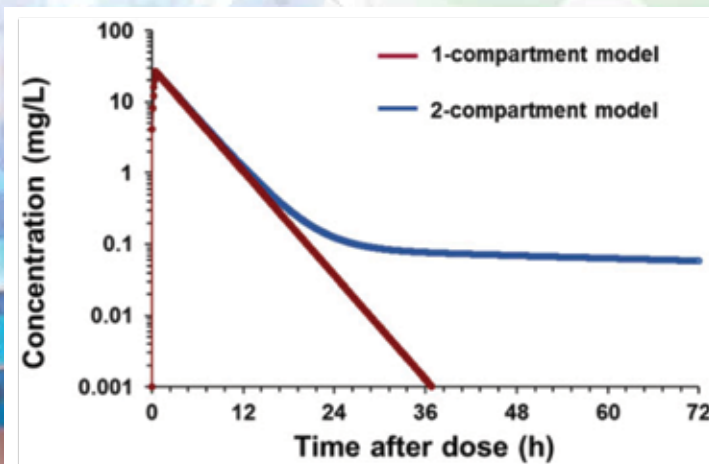
تمام آزمایشات شنوایی سنجی توسط شنوایی شناسان دارای مجوز در یک غرفه عایق صدا دو جداره (شرکت آکوستیک صنعتی، شفق قطبی، IL، ایالات متحده آمریکا) که استانداردهای نویز محیط اتاق های شنوایی سنجی را برآورده می کرد، تکمیل شد. قبل از انجام آزمایش های شنوایی، در طی هر ویزیت، اتوسکوپی برای اطمینان از شفاف بودن کانال گوش و ثبت وضعیت غشای تمپان انجام می شد. تمپانومتری با تون پروب ۲۲۶ هرتز (Titan، Interacoustics Inc.، Middlefart)، دانمارک) برای ارزیابی عملکرد غشای تمپان و گوش میانی، به عنوان مثال، استفاده شد. پذیرش آکوستیک نرمال، بین ۰.۳ تا ۱.۵mmho تعریف می شود. شرکت کنندگان با کم شنوایی صرفاً هدایت کننده (n=۷) از تجزیه و تحلیل داده های بیشتر حذف شدند. یک ادیومتر Equinox (Interacoustics Inc) با هدفون Sennheiser (HDA، CT، USA) برای اندازه گیری استاندارد و EHF، همانطور که برای نظارت بر سمیت گوش توصیه می شود، استفاده شد. آستانه رسانایی استخوان با استفاده از ویراتور استخوان Radioear Inc.

داخلی بسیار کندتر است.

پایش شنوایی در حال حاضر بر اساس تعداد یا مدت دوزها است که چندان پیش بینی کننده سمیت گوش نیستند. مدل های ریاضی چندبخشی سمیت کلیوی و سمیت سمی ایجاد شده اند، اما مطالعات تأیید تجربی قرار گرفتن در معرض دارو با استفاده از مدل های PK در رابطه با اندازه گیری های شنوایی قبلاً منتشر نشده است. هدف از این مطالعه تعیین اثر توپرامایسین، با یا بدون استفاده همزمان از وانکومایسین، بر عملکرد شنوایی در رابطه با اقدامات گذشته نگر و آینده نگر قرار گرفتن در معرض دارو در بیماران مبتلا به CF با استفاده از مدل سازی PK دو بخش بود. اندازه گیری حساس شنوایی، شنوایی سنجی با فرکانس بالا (EHF)، به عنوان معیار استاندارد طلایی سمیت گوش استفاده شد.

### مواد و روش ها شرکت کنندگان

بیماران از مرکز CF کودکان در مرکز پزشکی بیمارستان کودکان (CCHMC) Cincinnati در طول اقامت خود در بیمارستان برای درمان IV AG انتخاب شدند. شرکت کنندگان در صورتی که درمان IV-AG دریافت نمی کردند، اگر خیلی بیمار بودند که آزمایش شنوایی شناسی را کامل نمی کردند، کمتر از ۶ سال سن داشتند، یا دچار کم شنوایی گوش میانی (رسانایی) بودند، از مطالعه حذف شدند. تنها چهار بیمار آمیکاسین دریافت کردند، بنابراین آن موارد حذف شدند.



تصویر ۱: تصویری از پروفایل های غلظت AG پیش بینی شده با مدل یک و دو محفظه در طول زمان پس از تجویز تک دارو. برای مدل یک محفظه، پارامترهای PK عبارتند از: CL، ۱۷.۵ L/h، V، ۴.۹ L/h. اینچ برای دو محفظه، پارامترهای PK عبارتند از: CL، ۴.۲۵ L/h، Vc، ۱۷.۵ L/h، اینچ؛ Q، ۰.۵۲۵ L/h، Vp، ۰.۶۵۶ L. این رقم در نسخه آنلاین JAC به صورت رنگی و در نسخه چاپی JAC به صورت سیاه و سفید ظاهر می شود.

یا بیشتر در دو یا چند فرکانس متوالی یا  $20\text{ dB}$  در یک فرکانس) که در دو آزمون نسبت به اندازه‌گیری پایه ادامه داشت. علاوه بر دسته کم شنوایی، میانگین آستانه فرکانس بالا (۱۴، ۱۲.۵، ۱۰، ۸) (HF و ۱۶ کیلوهرتز) در دسی بل HL در گوش ضعیف‌تر به عنوان یک متغیر وابسته پیوسته برای ارائه معیار حساس سمیت گوش مورد آنالیز قرار گرفت.

### دوز IV آنتی بیوتیک و تخمین PK

اطلاعات دموگرافیک بیمار شامل سن، جنس، وزن، دوزهای IV-AG و نظارت بر داروهای معمول درمانی (TDM) (غلظت‌های پلاسمایی ۳ و ۱۰ ساعته) برای هر دوره درمانی توبرامایسین و وانکومایسین وریدی به‌دست آمد. زمان دقیق انفوزیون IV و خونگیری از پرونده پزشکی هر شرکت کننده در EPIC (مدیسون، WI، ایالات متحده آمریکا) به دست آمد. نرم افزار تخمین بی‌زی (Mediware) MwPharm++، پراگ، جمهوری چک) برای تخمین پروفایل‌های PK و قرار گرفتن در معرض کل AG برای هر دوره IV-AG استفاده شد. این نرم افزار کاربر پسند دارای انعطاف پذیری متناسب با داده‌های فردی است و در مطالعات بالینی تایید شده است. یک مدل PK جمعیت توبرامایسین در کتابخانه مدل MwPharm++، همانطور که توسط Schentag منتشر شده است، به عنوان اطلاعات قبلی برای تخمین پارامترهای PK فردی و قرار گرفتن در معرض دارو استفاده شد. این مدل بر اساس غلظت سرمی تا ۲۰ روز پس از آخرین دوز ایجاد شد و به اندازه ۰.۰۱ میکروگرم در میلی لیتر اندازه‌گیری شد تا نیمه عمر حذف نهایی توبرامایسین را مشخص کند. این مدل با گنجاندن زمان‌های نمونه‌برداری بعدی و غلظت‌های پایین، PK دو محفظه را بهتر مشخص می‌کند.

برای اهداف تصویری، پروفایل‌های توبرامایسین PK با استفاده از یک مدل ساختاری یک محفظه یا دو محفظه شبیه‌سازی شدند. مدل دو محفظه مدلی است که برای تخمین بی‌زی در تجزیه و تحلیل ما استفاده می‌شود، در حالی که مدل یک محفظه با برآزش نمایه PK از شبیه‌سازی‌های مدل دو محفظه توسعه داده شد و مدلی در استفاده بالینی معمول است. همانطور که در

B-71، با پوشش باند باریک در گوش طرف مقابل آزمایش شد، اگر آستانه‌های هدایت شده با هوا بیشتر از سطح شنوایی ۱۵ دسی بل (dB HL) در فرکانس‌های بین ۰.۲۵ تا ۴.۰ هرتز بود. تست‌های شنوایی‌سنجی هدایت هوای تون خالص در فرکانس‌های معمولی (۰.۲۵، ۰.۵، ۱، ۲، ۴، ۶ و ۸ kHz) و در فرکانس‌های بالا طولانی (۱۰، ۱۲.۵، ۱۴ و ۱۶ kHz) انجام شد. پایایی آزمون مجدد در فرکانس ۱ کیلوهرتز در هر گوش ارزیابی شد. آستانه دریافت گفتار با استفاده از اسپوندهای ثبت‌شده از فهرست کلمات ناشنویان W-1 بزرگسالان یا کودکان برای ارزیابی پایایی بین آزمون اندازه‌گیری شد.

سطوح آستانه شنوایی برای طبقه بندی هر گوش به عنوان نرمال یا آسیب دیده (رسانا، حسی عصبی یا مختلط) استفاده شد. شنوایی طبیعی به عنوان آستانه هدایت هوا و استخوان در هر دو گوش  $\leq 15$  دسی بل HL در تمام فرکانس‌های آزمایش، بر اساس معیارهای کودکان تعریف شد. کاهش شنوایی حسی عصبی (SNHL) در صورتی طبقه بندی می‌شود که سطح شنوایی از ۱۵ دسی بل HL در هر دو گوش فراتر رود و شکاف بین آستانه هدایت استخوان و هوا  $\leq 10\text{ dB}$  در هر دو فرکانس یا بیش از ۲۰ دسی بل در هر فرکانس باشد. تفاوت ۱۰ دسی بل بین هوا و هدایت استخوان در دو یا چند فرکانس یا بیش از ۲۰ دسی بل در یک فرکانس در گوش با کم شنوایی، افت شنوایی رسانا یا مختلط (در مواردی که آستانه رسانایی استخوان بالاتر از ۱۵ دسی بل HL است) تشخیص داده شد، طبقه بندی شد.

در مجموع ۳۸ شرکت کننده به دسته‌های کم شنوایی زیر تقسیم شدند: (۱) شنوایی طبیعی (۲)، (۱۷) کاهش شنوایی بدون پیشرفت تعریف شده توسط انجمن گفتار-زبان-شنوایی آمریکا (ASHA) (n=۱۶)، و (۳) پیشرفت کم شنوایی (n=۵). افرادی که در رده «شنوایی عادی» قرار دارند، در هیچ یک از ادیوگرام‌های سریالی خود، در هیچ محدوده فرکانسی دچار افت شنوایی نشدند. دسته «کاهش شنوایی بدون پیشرفت» شامل شرکت کنندگانی بود که دارای SNHL در یک یا هر دو گوش بودند که نسبت به اندازه‌گیری پایه تغییر نکردند یا اگر تغییری رخ داد، در آزمایش بعدی پایدار نبود (معیار ASHA). شرکت کنندگان در دسته «پیشرفت کم شنوایی» افزایش سطح شنوایی نسبت به اندازه‌گیری پایه داشتند ( $10\text{ dB}$

1. Bayesian

زیر حد کمیت (BQL) گزارش شدند. مقادیر پارامترهای PK مورد استفاده برای تخمین بی‌زی عبارت بودند از CL (ترکیب مرکزی؛ میانگین  $4.25 \pm 2.04$  L/h،  $V_c \pm SD$  (حجم محفظه مرکزی)  $17.5 \pm 8.8 \pm 8.81 \pm 8.8$  L (ترخیص بین محیطی  $L (6.8 \pm V_{p, \text{part}})$  و Q (ترخیص بین محفظه‌ای)  $0.525 \pm 0.263$  L/h. تمام پارامترهای مدل PK جمعیت (شامل مولفه‌های تنوع) مورد استفاده برای پیش بینی بی‌زی در جدول ۱ ارائه شده است. با توجه به تغییرات بالقوه فیزیولوژیکی و وضعیت بیماری بین دوره‌های درمانی، برازش PK (بازسازی پروفایل PK) برای هر دوره AG تکمیل شد.

از شبیه‌سازی‌های تخمینی پروفایل PK، قرار گرفتن در معرض AG در هر دوره ( $AUC_{0-24}$ ) و غلظت‌های پایین دارو در محفظه مرکزی (C1) و محفظه محیطی (C2)، یعنی بافت‌های بدن) به‌دست آمد و آنالیز شد، همراه با حداکثر غلظت C2 در هر دوره (C2max). از فرورفتگی

شکل ۱ نشان داده شده است، مدل دو محفظه‌ای به نمونه‌هایی بعد از ۲۴ ساعت نیاز دارد تا توزیع دارو به و از محفظه محیطی را ضبط کند و از مدل یک محفظه‌ای متمایز شود. برای این مطالعه، از آنجایی که ما نیاز به تخمین غلظت‌ها نه تنها در پلاسما، بلکه مهم‌تر از آن در بافت‌ها داشتیم، این مدل دو بخش به دستیابی بهتر به این هدف کمک کرد. همانطور که نشان داده شد، مدل دو محفظه قادر است تجمع توپراماسین را در محفظه عمیق‌تر منعکس کند. این مدل نسبت به مدل‌های جدیدتر PK در بیماران مبتلا به CF انتخاب شد، زیرا مدل‌های اخیر با استفاده از داده‌های TDM جمع‌آوری‌شده در فواصل زمانی کوتاه‌تر پس از دوز (۸ تا ۱۵ ساعت) و با استفاده از ایمونواسی بالینی با حد پایین‌تر کمیت (LLOQ) معمولاً  $0.3$  میلی‌گرم بر لیتر توسعه یافتند. در مجموعه داده ما، تقریباً  $4.1$  درصد نمونه‌ها کمتر از  $0.3$  میلی‌گرم در لیتر بودند و به صورت

جدول ۱. پارامترهای مدل PK جمعیت مورد استفاده برای پیش بینی بی‌زی و مدل بی‌زی خلفی

پارامترها	تخمین پارامترهای مدل پایه	تخمین بی‌زی خلفی (میانگین) a
<b>پارامترهای اثر ثابت</b>		
CL (L/h)	4.25	6.58
Vc (L)	17.5	25
Q (L/h)	0.525	0.75
Vp (L)	65.6	93.6
<b>تنوع بین بیمار (%CV)</b>		
$\omega_{CL}$ (%)	48	77.4
$\omega_{Vc}$ (%)	50	38.4
$\omega_Q$ (%)	50	138.4
$\omega_{Vp}$ (%)	50	89.6
<b>خطای باقیمانده</b>		
$\epsilon_{prop}$ (%)	30	
$\epsilon_{add}$ (mg/L)	0.05	
<p><math>\omega</math>، واریانس برای تنوع بین بیمار  <math>\epsilon_{prop}</math>، بخش متناسبی از تغییرپذیری غیر قابل توضیح باقیمانده  <math>\epsilon_{add}</math>، بخشی افزودنی از تغییرپذیری غیر قابل توضیح باقیمانده.                      a تخمین‌های بی‌زی خلفی نشان دهنده میانه تخمین‌های پارامتر بی‌زی فردی است که توسط نرم افزار بالینی ++MwPharm ایجاد شده است.</p>		

برای بررسی روابط بین میانگین HF و سن در آزمون، جنس، دوز تجمعی دارو و متغیرهای PK استفاده شد. از ماتریس همبستگی، متغیرهای تک متغیره معنادار برای ورود به رگرسیون خطی چند متغیره انتخاب شدند. مدل‌های ترکیبی برای مطالعه تفاوت‌های بین دسته‌های کم شنوایی با سن به عنوان متغیر کمکی انجام شد. از آزمون Mauchly برای ارزیابی فرض کرویت استفاده شد و در مواردی که نقض شد، اصلاحات Greenhouse-Geisser برای درجات آزادی اعمال شد. آزمون‌های تعقیبی از اصلاحات بونفرونی استفاده کردند و اندازه‌های اثر (Cohen's d) گنجانده شد. سطح معنی‌داری دو طرفه برای همه تحلیل‌ها در  $P < 0.05$  تعیین شد. در نهایت، منحنی‌های مشخصه گیرنده-پراتور (ROC) برای پیش‌بینی دسته کم شنوایی با استفاده از معیارهای مختلف C2max با روش‌های توسعه‌یافته در زبان R مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. معیارهای C2max به طور پیش‌بینی در تجزیه و تحلیل ROC مشخص شد تا مشخص شود که آیا سطوح پایین C2 وجود دارد که در آن خطر کاهش شنوایی افزایش می‌یابد.

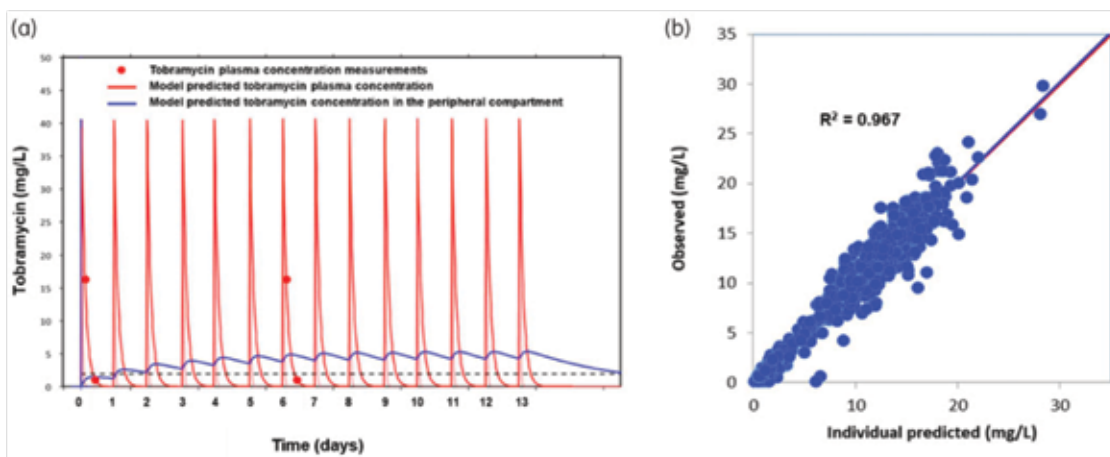
### نتایج

۱۵ شرکت‌کننده مرد و ۲۳ شرکت‌کننده زن، با میانگین سنی ۱۶ سال (انحراف معیار ۳ سال) در تجزیه و

C2 به عنوان بهترین اندازه‌گیری موجود متناسب با گوش داخلی استفاده شد، زیرا مدل گوش داخلی خاصی در دسترس نیست. تعداد کل دوزهای مادام‌العمر برای هر بیمار محاسبه شد. مجموع قرار گرفتن در معرض AG یک شرکت‌کننده با جمع AUCs (mg·h/L) برای هر یک از دوره‌های آنتی‌بیوتیک محاسبه شد. این مقدار تجمعی کل (AUCC) بر تعداد کل دوزهای طول عمر تقسیم شد تا برای مقایسه بین شرکت‌کنندگان عادی شود که به آن AUCC استاندارد می‌گویند.

### تحلیل آماری

داده‌های شنوایی سنجی با استفاده از REDCap، یک پلت فرم پایگاه داده تحقیقاتی مبتنی بر وب، مستند شده و با داده‌های EPIC برای دوزهای دارو و داده‌های PK صادر شده از MwPharm++ صادر و ترکیب شدند، سپس برای تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم‌افزار آماری JASP نسخه ۰.۱۳.۱ قالب‌بندی شدند. از آمار توصیفی برای جمع‌بندی جمعیت‌شناختی و اندازه‌گیری‌های پیامد برای شناسایی هرگونه خطا و موارد پرت استفاده شد. سطح خون یک بیمار به طور قابل توجهی خارج از محدوده بود. این در پرونده پزشکی بررسی شد و به نظر می‌رسید که یک خطای ورودی باشد به طوری که تک دوز از داده‌ها حذف شد. از همبستگی پیرسون



شکل ۲: (a) اندازه‌گیری غلظت توبرامایسین پلاسما (نمادهای قرمز) و پروفایل‌های PK بازسازی شده در پلاسما (C1، خط قرمز) و در بافت‌ها (C2، خط آبی) از پیش‌بینی‌های مدل بیزی برای یک دوره ۱۴ روزه. خط نقطه سیاه نقطه برش بالینی برای غلظت پلاسما (۲ میلی‌گرم در لیتر) است. TDM در روزهای ۱ و ۷ انجام می‌شود. (ب) عملکرد پیش‌بینی این مدل، با سطوح پیش‌بینی شده فردی در مقایسه با سطوح مشاهده شده. پیش‌بینی‌های مدل ارتباط نزدیکی با مشاهدات داشتند. ضریب تعیین (R<sup>2</sup>) رگرسیون خطی ۰.۹۶۷ است. این شکل در نسخه آنلاین JAC به صورت رنگی و در نسخه چاپی JAC به صورت سیاه و سفید ظاهر می‌شود.

شنوایی همبستگی داشت، اما جنس ارتباط معنی داری نداشت. برای دوزهای دارو، دوزهای تجمعی توبرامایسین به طور معنی داری با سطح شنوایی همبستگی داشت، اما دوز تجمعی وانکومایسین ارتباط معنی داری نداشت. از نظر متغیرهای PK، تعداد غلظت‌های پایین تر از ۲ میلی گرم در لیتر C2 به طور قابل توجهی با شنوایی HF مرتبط بود، همانطور که تعداد دوره‌هایی با حداکثر سطح  $C2 > 2$  میلی گرم در لیتر همبستگی داشت. با این حال، تجمعی AUCC استاندارد شده برای قرار گرفتن در معرض توبرامایسین، و میانگین غلظت پایین C1 و C2 با شنوایی HF ارتباطی نداشت.

سپس یک مدل رگرسیون خطی چند متغیره برای تعیین مهم‌ترین متغیرهای پیش‌بینی کننده برای شدت کاهش شنوایی HF با استفاده از فاکتورهای تک متغیره مهم (سن، تعداد دوزهای توبرامایسین،  $C2 > 2$  mg/L و مهم  $C2_{max} > 2$  mg/L) انجام شد. مدل نهایی در جدول ۴ نشان داده شده است و شامل سن و  $C2_{max} > 2$  mg/L است. این دو عامل با هم به طور قابل توجهی سطح شنوایی را پیش بینی کردند ( $r = 0.618$ ,  $P < 0.001$ ).

تجزیه و تحلیل PK اضافی برای دوز توبرامایسین انجام شد. تعداد غلظت‌های پایین C2 و غلظت‌های C2max

تحلیل قرار گرفتند. تعداد کل دوزهای توبرامایسین و وانکومایسین بسیار متغیر بود و از ۳ تا ۴۸ دوز برای توبرامایسین و ۰ تا ۶۴ دوز برای وانکومایسین متغیر بود. پیش‌بینی‌های بی‌زی پروفیل‌های توبرامایسین PK محفظه مرکزی و محفظه بافتی برای یک مورد معمولی در شکل ۲a نشان داده شده است. به طور کلی، پیش‌بینی‌های مدل ارتباط نزدیکی با مشاهدات با ضریب تعیین 0.967 (R2) داشت (شکل ۲b). خلاصه‌ای از تخمین‌های بی‌زی خلفی، از جمله میانه پارامترهای PK منفرد با ضریب تغییرات (CV)، در جدول ۱ ارائه شده است. ما همچنین یک بررسی پیش بینی بصری تصحیح شده با پیش بینی (pc-VPC) با استفاده از بی‌زی خلفی انجام دادیم. انتخابی نماینده از جدیدترین پروفیل‌های PK نصب‌شده فردی نیز ارائه شده است. آمار توصیفی برای متغیرهای تحلیل شده در جدول ۲ آورده شده است. هیچ داده‌ای برای هیچ یک از متغیرهای اصلی وجود ندارد.

#### اقدامات PK

همبستگی‌های تک متغیره در جدول ۳ آورده شده است. برای عوامل دموگرافیک، سن به طور معنی داری با سطح

جدول ۲. آمار توصیفی برای جمعیت شناسی، سطوح شنوایی، دوزها، بخش اصلی (C1) و عمیق (C2) و تعداد دوزهای بیش از ۲ میلی‌گرم در لیتر در C2

پارامتر	متوسط	SD	مینیمم	ماکسیمم
سن (سال)	16.37	3.37	8	21
میانگین (HF) (dB HL)	13.28	16.01	-3.50	66
دوزهای توبرامایسین (n)	98.66	106.5	3	480
دوز وانکومایسین (n)	7.32	15.08	0	64
AUCC استاندارد (mg·h/L)	108.8	25.29	51.29	151.2
C1avg (mg/L)	0.65	1.39	0.15	8.97
C2avgtrough (mg/L)	2.03	0.53	0.64	2.88
$C2 > 2$ mg/L	55.76	63.09	0	265
$C2_{max} > 2$ mg/L	7.29	6.69	0	24

میانگین HF، آستانه متوسط EHF (۸، ۱۰، ۱۲.۵، ۱۴ و ۱۶ اینچ کیلوهرتز) AUCC، ناحیه تجمعی زیر منحنی غلظت. C1avg، غلظت مرکزی C2avg، غلظت بافت عمیق تر. C2max، حداکثر سطح C2 در هر دوره.

با یکدیگر داشتند (جدول ۶). اندازه اثر برای غلظت‌های ۲-۵ C2 میلی گرم در لیتر و برای غلظت‌های C2max ۲-۵ میلی گرم در لیتر بزرگ بود (کوهن  $d > 0.8$ ). نتایج تجزیه و تحلیل ROC برای پیش‌بینی کاهش شنوایی با استفاده از غلظت‌های متعدد توبرامایسین C2max در جدول ۷ و شکل ۳ نشان داده شده است. این تجزیه و تحلیل عملکرد آزمایشی برابر را برای غلظت‌های ۲ C2max یا ۳ میلی گرم در لیتر نشان داد که سطح بالاتری در زیر منحنی ROC داشت. غلظت C2max ۴ یا ۵ میلی گرم در لیتر. حساسیت ۸۳ درصد و

بیش از یک معیار خاص، با توجه به نقاط برش پیش‌رونده تنظیم‌شده در ۲، ۳، ۴ و ۵ میلی گرم در لیتر بیشتر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل با استفاده از ANOVAهای مدل مخلوط با اندازه‌گیری‌های مکرر با دسته کم شنوایی به عنوان متغیر بین آزمودنی‌ها و سن به عنوان متغیر کمکی تکمیل شد (جدول ۵). هر یک از نقاط برش C2 برای دسته از دست دادن شنوایی معنی دار بود، با یک تعامل قابل توجه بین نقطه برش C2 و دسته کاهش شنوایی. مقایسه‌های تعقیبی برای هر یک از نقاط برش انجام شد و هر یک از آنها تفاوت معنی داری

جدول ۳. همبستگی‌های پیرسون تک متغیره برای پیش‌بینی شدت کاهش شنوایی

متغیر	Pearson's r	Pvalue
توبرامایسین $C2_{max} > 2 \text{ mg/L}$	0.51	<0.001
سن در ادیوگرام	0.496	<0.001
توبرامایسین $C2 > 2 \text{ mg/L}$	0.368	0.011
دوزهای تجمعی توبرامایسین	0.345	0.017
استاندارد AUCC	0.235	0.078
C2 متوسط رو به پایین	0.235	0.078
جنسیت	0.203	0.11
دوزهای تجمعی وانکومایسین	0.121	0.235
سطح متوسط CI	-0.119	0.762

سن و حداکثر دوره‌های درمان محافظه عمیق با غلظت توبرامایسین بیش از ۲ میلی گرم در لیتر در مدل پیش‌بینی نهایی گنجانده شد. مقادیر P قابل توجه با حروف پررنگ نشان داده شده است.

جدول ۴. مدل رگرسیون چندگانه ( $r=0.618$ ,  $P<0.001$ )

عامل	استاندارد نشده	Std error	استاندارد شده	t	Pvalue	CI %۹۵
Intercept	-22.184	10.606		-2.092	0.044	-43.714 to -0.653
سن	1.75	0.668	0.368	2.621	0.013	0.394-3.106
$C2_{max} > 2 \text{ mg/L}$	0.934	0.336	0.39	2.776	0.009	0.251-1.617

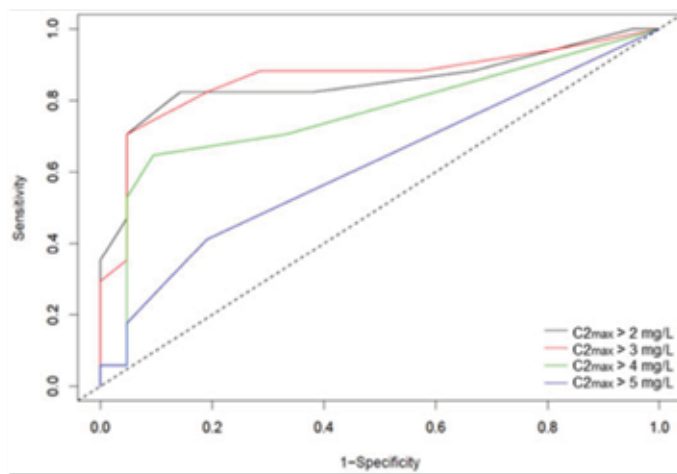
سن و حداکثر دوره‌های درمان محافظه عمیق با غلظت توبرامایسین بیش از ۲ میلی گرم در لیتر در مدل پیش‌بینی نهایی گنجانده شد. مقادیر P قابل توجه با حروف پررنگ نشان داده شده است.



**بحث**

اگرچه راهبردهای بیسی برای تخمین مقدار در معرض قرار گرفتن واقعی دارو بیش از ۲۰ سال است که در دسترس بوده است، اما در محیط بالینی عمل استاندارد نیست. AUCC به عنوان یک متریک مواجهه مناسب برای پایش سمیت کلیوی در جمعیت CF به دلیل PK، ۴۹ بسیار متغیر آنها و نیاز به مداخله تمرکز هدف فردی پیشنهاد شده است. داده‌های ما نشان داد که غلظت‌های پایین AUCC و C1 استاندارد شده ارتباط معنی‌داری

ویژگی ۸۶ درصد بود، در حالی که ارزش اخباری مثبت ۸۳ درصد و ارزش اخباری منفی ۸۶ درصد بود. این مقادیر به طور یکنواخت بالا هستند، که نشان دهنده توانایی عالی متریک C2max برای پیش بینی کاهش شنوایی پس از درمان با توبرامایسین است. بیمارانی که شش دوره یا بیشتر از C2max بیش از ۳ میلی‌گرم در لیتر داشتند، ۸/۵ برابر بیشتر از بیمارانی که غلظت‌های کمتری داشتند، در معرض کاهش شنوایی بودند.



شکل ۳: منحنی ROC برای تعداد غلظت‌های C2max بیش از ۲، ۳، ۴ یا ۵ میلی‌گرم در لیتر در طول دوره‌های متعدد توبرامایسین. خط نقطه سیاه نقطه برش شانسی است، در حالی که هر خط رنگی نشان دهنده نقاط برش متوالی است که برای حساسیت (محور y) و نرخ هشدار نادرست در محور x (ویژگی -۱) تست شده است. این شکل در نسخه آنلاین JAC به صورت رنگی و در نسخه چاپی JAC به صورت سیاه و سفید ظاهر می‌شود.

**جدول ۵. نتایج ANOVA مخلوط با اندازه‌گیری‌های مکرر برای غلظت‌های محفظه عمیق (C2) در تمام دوزهای توبرامایسین، و برای سطوح اوج در طول هر درمان بستری**

مقدار P	F	مربع متوسط	df	نوع III مجموع مربع ها	اثرات درون موضوعی
0.247	1.396	2234.56	1.055a	2356.9	غلظت C2
0.001	11.628	18617.94	1.055a	19637.2	دسته کاهش شنوایی غلظت C2 × C2
0.821	0.06	96.3	1.055a	101.6	غلظت C2 × سن در آزمایش
		1601.19	36.916a	59109.6	رزیجوال
0.157	1.997	23.847	1.445a	34.5	غلظت C2max
<0.001	15.813	188.835	1.445a	272.9	C2max concentration × دسته کم شنوایی
0.806	0.134	1.605	1.445a	2.3	غلظت C2max × سن در آزمایش
		11.942	50.573	603.9	رزیجوال

مقادیر P قابل توجه با تایپ پررنگ نشان داده می‌شوند. آزمون کروی بودن (Mauchly  $P < 0.05$ )، تصحیح Greenhouse-Geisser.

عملکرد تست بالینی عالی برای غلظت  $C_{2max} > 2$  میلی گرم در لیتر با اندازه اثر بزرگ و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برای پیش بینی کاهش شنوایی اتوتوکسیک بالا بود. الگوریتم های قرار گرفتن در معرض بیزی که در پلتفرم های نرم افزاری

با کاهش شنوایی ندارند.  $C_{2max}$  و  $C_{2\text{trough}}$  رابطه قابل توجه و پیش بینی کننده ای را با شدت کم شنوایی نشان دادند، احتمالاً به این دلیل که این غلظت ها بیشتر منعکس کننده قرار گرفتن در معرض طولانی مدت دارو در بافت های عمیق تر بدن، مانند گوش داخلی هستند.

جدول ۶. مقایسه Post hoc					
PvalueBonferroni	Cohen's d	t	Standard error	تفاوت میانگین	غلظت
<b>C2 (mg/L)</b>					
<0.001	0.951	5.862	4.92	28.842	2-3
<0.001	0.905	5.581	8.572	47.842	2-4
<0.001	0.88	5.426	9.923	53.842	2-5
<0.001	0.795	4.9	3.878	19	3-4
<0.001	0.763	4.704	5.314	25	3-5
0.003	0.625	3.852	1.558	6	4-5
<b>C2max (mg/L)</b>					
<0.001	0.871	5.367	0.427	2.289	2-3
<0.001	1.151	7.094	0.76	5.395	2-4
<0.001	1.09	6.717	1.015	6.816	2-5
<0.001	0.996	6.14	0.506	3.105	3-4
<0.001	0.949	5.851	0.774	4.526	3-5
0.002	0.657	4.048	0.351	1.421	4-5

مقادیر P قابل توجه با تایپ پررنگ نشان داده می شوند.

جدول ۷. اندازه گیری عملکرد منحنی ROC برای  $C_{2max}$  بیش از ۳ میلی گرم در لیتر در طول دوره های متعدد توپرامایسین

اندازه گیری	مقدار	حد پایین	حد بالا
حساسیت	۰.۸۲۴	۰.۵۶۶	۰.۹۶۲
اختصاصیت	۰.۸۵۷	۰.۶۳۷	۰.۹۷
ارزش پیش بینانه ی مثبت	۰.۸۲۴	۰.۸۲۴	۰.۸۲۴
ارزش پیش بینانه ی منفی	۰.۸۵۷	۰.۶۲۶	۰.۹۷
نسبت احتمال مثبت	۵.۷۶۵	۱.۹۷۶	۱۶.۸۱۵
نسبت احتمال منفی	۰.۲۰۶	۰.۰۷۳	۰.۰۷۳

روش قطع بهینه: Youden؛ نقطه برش بهینه: ۶؛ معیار بهینه: ۰.۶۸۰

منعکس می کند. علاوه بر این، برای تخمین پارامتر PK برای یک مدل دو محفظه، در حالت ایده آل، داده‌هایی از چهار نقطه نمونه برداری باید جمع آوری شود تا هر چهار پارامتر PK را مطلع کند (ترخیص کامل بدن، CL؛ فاصله بین محفظه، Q؛ V برای محفظه مرکزی، Vc؛ و V برای محفظه محیطی، Vp). با توجه به شناسایی نقطه زمانی ۲۴ ساعت، یک سنجش حساس تر با LLOQ کمتر مورد نیاز است. بنابراین، ما تشخیص می دهیم که یک رویکرد اندازه گیری بیوشیمیایی حساس تر و جمع آوری نمونه های بعدی به تخمین دقیق تر غلظت بافت کمک می کند. از دیگر محدودیت های این مطالعه می توان به حجم نمونه نسبتاً کوچک، جمع آوری گذشته نگر دوز دارو و ارزیابی ادیومتری پراکنده اشاره کرد. ما اخیراً بودجه ای برای یک مطالعه بزرگتر و آینده نگر به دست آورده ایم که به ما امکان می دهد مواجهه های AG مربوط به اقدامات شنوایی را مطالعه کنیم و این نتایج را در دو مرکز اصلی CF (سینسیناتی، OH و پورتلند، OR) تأیید کنیم. در مطالعه جدید، ما رویکرد سنجش زیستی را با LLOQ کمتر بهبود خواهیم داد و در مقاطع زمانی بعدی (مثلاً ۲۴ ساعت پس از دوز) نمونه برداری خواهیم کرد. برای همه بیماران سیکل های درمان توبرامایسین نبولایز شده سرپایی برای درمان *P. aeruginosa* مزمن تجویز شد که به طور جداگانه تجزیه و تحلیل نشده است. با این حال، غلظت توبرامایسین اضافی از این مسیر تجویز باید در آنالیز PK در نظر گرفته شود. علاوه بر این، تحویل دارو از طریق درمان نبولایزر در نظر گرفته می شود که عمدتاً در ریه باقی می ماند و نباید به طور قابل توجهی بر غلظت سیستمیک تأثیر بگذارد. همانطور که در مورد آن بحث شد، مدل PK برای پایین C2 نشان دهنده غلظت محیطی پس از انتشار دارو از خون است. ما این نظریه را

مانند ما در MwPharm++ و سایر پلت فرم های تجاری (مانند DoseMe و InsightRX) به کار می روند، ابزاری برای پیاده سازی مانیتورینگ C2 در عملکرد بالینی فراهم می کنند و بنابراین، می توانند برای تنظیم دوز برای جلوگیری از قرار گرفتن در معرض سطوح سمی استفاده شوند. به خصوص در کودکان در واقع، شواهد اخیر نشان می دهد که یک دوره منفرد از توبرامایسین IV باعث پیشرفت کم شنوایی اتوکسیک در ۳۹ درصد از افراد مبتلا به CF می شود، که از نیاز به نظارت و مدیریت مداوم سمیت گوش در این جمعیت بالینی حمایت می کند. تجزیه و تحلیل دوره های تجمعی توبرامایسین از مطالعات قبلی پشتیبانی می کند، که نشان می دهد یک رابطه ضعیف اما معنی دار بین تعداد دوزهای توبرامایسین و کاهش شنوایی HF وجود دارد. سن همچنین به طور قابل توجهی با از دست دادن HF فراتر از واریانس به دلیل تعداد بیشتر دوزهای مورد انتظار در بیماران مسن تر مرتبط بود.

مهمترین محدودیت این مطالعه عدم امکان اندازه گیری درجا به دلیل عدم دسترسی به گوش داخلی بود. بنابراین، ما مجبور بودیم برای تخمین قرار گرفتن در معرض در بافت های عمیق تر به سطوح محفظه مرکزی تکیه کنیم. چنین برآوردهایی تا حد زیادی منعکس کننده پارامترهای جمعیت است، همانطور که توسط سطوح اوج و پایین تنظیم می شود. ما با استفاده از نتایج غلظتی که از روش معمول TDM با نمونه برداری در ۳ و ۱۰ ساعت پس از دوزهای متعدد در دسترس بود، یک مدل دو بخش را برای پیش بینی فرورفتگی C2 انتخاب کردیم. با این غلظت ها، ما تخمین های معقولی از توزیع دارو در بافت ها به دست آوردیم. با این حال، زمان نمونه برداری بعدی، تجمع دارو را در بافت ها بهتر

به همراه دارد، و بر نیاز به توسعه روش‌های زودتر و مطمئن‌تر برای تشخیص در این بیماران قبل از کاهش غیرقابل برگشت تاکید می‌کند. آزمایش شنوایی باید حداقل سالیانه یا در حالت ایده آل بعد از هر ۲ تا ۳ دوره AG انجام شود تا تغییرات در شنوایی، از جمله محدوده EHF (8-16 kHz) که اغلب در ارزیابی‌های استاندارد شنوایی گنجانده نمی‌شود، شناسایی شود. در نهایت، تنوع ذاتی در کاهش شنوایی مرتبط با قرار گرفتن در معرض AG نشان می‌دهد که استعداد‌های فردی و/یا ژنتیکی وجود دارد. چنین مطالعات ژنتیکی برای کشف عواملی که ممکن است مستعد یا محافظت در برابر سمیت AG باشد برای درک بهتر گوش‌های "سخت" در مقابل "حساس" مورد نیاز است. تنوع ژنتیکی در ژنوم میتوکندری (جهش‌های A1555G و C1494T) با افزایش شدید حساسیت به سمیت سمیت AG همراه است، اگرچه A1555G دارای فرکانس آللی تنها ~۱ در ۱۱۱۱ در ایالات متحده است. انواع ژنتیکی مربوط به سه کانال کاتیونی (TRPA1، TRPV1، TRPV4) TRPV4) SNP های فردی را در این مکان‌های مرتبط با SNHL (با محافظت از گوش) در افراد مبتلا به CF نشان دادند. ما در حال حاضر در حال جمع‌آوری داده‌های ژنتیکی در یک مطالعه چند سایتی هستیم که توسط بنیاد سیستمیک فیبروزیس (PI: A. Garinis) تامین می‌شود تا فاکتورهای محافظ یا حساسیت ژنتیکی را شناسایی کنیم. چنین اطلاعاتی در کشف داروی محافظ گوش برای مراقبت فردی بیمار بسیار مفید خواهد بود و می‌تواند به توسعه داروهای کمتر سمی کمک کند.

#### منبع:

<https://academic.oup.com/jac/article/76/11/2923/6348045>

مطرح کردیم که سطوح پایین در گوش داخلی می‌تواند از الگوی قابل مقایسه با محفظه محیطی پیروی کند. علاوه بر این، اخیراً کاهش در درمان عفونت‌های CF تحت درمان با وانکومايسين وجود داشته است که باعث شد حجم نمونه برای آنالیز وانکومايسين بسیار کوچکتر از توبرامايسين باشد. تجزیه و تحلیل بیشتر وانکومايسين PK نیاز به افزایش حجم نمونه برای تأیید روابط بین غلظت‌های پایین، قرار گرفتن در معرض داروی کل و سطوح شنوایی دارد. آمیکاسین یک AG است که به ندرت در نمونه ما استفاده می‌شود اما اغلب برای بیماران NTM استفاده می‌شود. با توجه به نتایج امیدوارکننده برای مدل‌های محفظه ثانویه توبرامايسين، این داروهای اتوتوکسیک دیگر را می‌توان با استفاده از تخمین بیزی و کاهش شنوایی HF به عنوان یک معیار پیامد حساس بررسی کرد. توسعه مدل‌هایی که مختص انواع داروها و جمعیت بیماران هستند، رویکردهای پزشکی شخصی را برای دوز ممکن می‌کند. توانایی تجویز دوز مناسب بر اساس ویژگی‌های بیمار می‌تواند سمیت دارو را کاهش دهد و در عین حال اثربخشی درمان را حفظ کند. برای تأیید نتایج این مطالعه، نیاز به اعتبار سنجی در یک نمونه آینده نگر بزرگتر وجود دارد. مطالعات آینده‌نگر برای توسعه مدل‌های بهبود یافته PK مبتنی بر فیزیولوژیک (PBPK) برای پیش‌بینی فرورفتگی C2 برای گوش داخلی مورد نیاز است. با یک مدل خاص محفظه گوش داخلی، فرورفتگی C2 با دقت بیشتری تخمین زده می‌شود و پاسخ قطعی تری به این موضوع ارائه می‌دهد که آیا غلظت پایین C2 با میزان کاهش شنوایی بیمار مرتبط است یا خیر. این نتایج همچنین تاکید می‌کند که اثرات قرار گرفتن در معرض AG خطر بالای کاهش شنوایی دائمی را