

چرا داروها روی همه بیماران یکسان عمل نمی‌کنند؟ راهکار PBPK برای پزشکی فردمحور

مرضیه نصرتی^۱، ابوالقاسم جویبان^{۲،۳}، بیتا مسگرپور^{۱*}

۱- مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد)، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات آنالیز دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- گروه علوم دارویی، فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، بزرگراه حقانی، تهران، ایران

خلاصه اجرایی:

تنوع بین‌فردی در پاسخ به داروها یکی از چالش‌های بنیادین نظام‌های سلامت است. کارآزمایی‌های بالینی کلاسیک، اگرچه مبنای تأیید داروها هستند، اما به دلیل محدودیت در حجم نمونه، شرایط کنترل‌شده و حذف جمعیت‌های خاص مثل کودکان، زنان باردار، بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای و سالمندان، نمی‌توانند نماینده داده‌های دنیای واقعی (real-world data) باشند. فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (PBPK) به‌عنوان یک رویکرد مکانیزم‌محور، با ادغام داده‌های زیستی، فیزیولوژیک و مولکولی، امکان پیش‌بینی رفتار دارو در جمعیت‌های متنوع و حتی در سطح فردی را فراهم کرده است. این رویکرد اکنون توسط نهادهای تنظیم‌گر (regulator) معتبر مانند سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و آژانس دارویی اروپا (EMA) در فرآیند ارزیابی داروها به کار گرفته می‌شود و نقش کلیدی در حرکت به سوی پزشکی طبقه‌بندی‌شده (stratified medicine) و پزشکی فردی (personalized medicine) دارد. شواهد علمی نشان می‌دهد ادغام PBPK در فرآیندهای تنظیم‌گری دارو می‌تواند عدم قطعیت تصمیم‌گیری، هزینه‌های توسعه و ریسک بالینی را به‌طور معناداری کاهش دهد. گزارش حاضر با تکیه بر شواهد ارائه‌شده در مطالعات و کاربردهای عملی، به تبیین اهمیت سیاستی به کارگیری رویکرد PBPK در مداخلات درمانی نظام سلامت می‌پردازد.

مقدمه:

یکی از مهم‌ترین چالش‌های توسعه دارو، تفاوت‌های فردی در پاسخ بیماران به داروها است. از دهه‌ها پیش، مشخص شده است که اثر دارو در افراد مختلف متفاوت بوده و تحت تأثیر عوامل بیرونی مانند رژیم غذایی، مصرف سیگار، محیط زندگی، نوع فرمولاسیون، راه تجویز دارو، و عوامل درونی مانند ژنتیک، بیماری‌های زمینه‌ای، بارداری و شیردهی قرار دارد. این واقعیت که بیماران از نظر سن، جنس، ژنتیک، وضعیت عملکرد کلیه و کبد، بیماری‌های همراه و مصرف همزمان داروها تفاوت دارند، سبب می‌شود پاسخ دارویی در دنیای واقعی و پس از ورود دارو به بازار به شدت متغیر باشد. با این حال، چارچوب سنتی توسعه دارو عمدتاً بر کارآزمایی‌های بالینی فاز I تا III متکی است؛ مطالعاتی که در جمعیت‌های نسبتاً انتخاب‌شده و تحت شرایط کنترل‌شده انجام می‌شوند. پیامدهای این محدودیت‌ها عبارت‌اند از:

- نبود داده کافی برای تعیین دوز دارو در جمعیت‌های خاص (مانند بیماران با نارسایی کلیه یا کبد، سالمندان، کودکان)؛
- افزایش تجویز خارج از برچسب (off-label use)؛
- افزایش عدم قطعیت برای تنظیم‌گران و سیاست‌گذاران؛
- فاصله میان شواهد کارآزمایی و عملکرد واقعی دارو در جمعیت در دنیای واقعی

با توجه به این شکاف‌ها، نهادهای تنظیم‌گر مانند سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration; FDA) و آژانس دارویی اروپا (European Medicines Agency; EMA) دستورالعمل‌هایی را برای الزام به بررسی داروهای جدید در جمعیت‌های متنوع‌تر وضع کرده‌اند. برای نمونه، مراکز اصلی درون FDA نظیر مرکز ارزیابی و تحقیقات دارویی (Center for Drug Evaluation and Research; CDER) و مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیک (Center for Biologics Evaluation and Research; CBER) راهنمایی را برای مطالعات بالینی منتشر کرده‌اند که بر لزوم حضور گروه‌های خاص تأکید دارند.

به نظر می‌رسد این الزامات تا حدی توانسته‌اند مشکل را برطرف کنند؛ با این وجود، محدودیت عملی چنین رویکردی این است که نمی‌توان هر دارو را در تمامی جمعیت‌ها و شرایط بالینی ممکن بررسی کرد. این محدودیت، ضرورت به‌کارگیری رویکردهای مدل‌محور مانند مدل‌سازی فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (Physiologically Based Pharmacokinetic; PBPK) را روشن می‌سازد. PBPK با شبیه‌سازی نحوه جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو در بدن گروه‌های مختلف بیماران، امکان پیش‌بینی پاسخ دارویی و بهینه‌سازی دوز را بدون نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی پرهزینه و گسترده فراهم می‌کند.

PBPK رویکردی است که بر اساس ساختار سیستم بدن، جریان خون، ترکیب اندام‌ها و فعالیت آنزیم‌ها و ناقل‌ها (transporters)، عملکرد دارو را پیش‌بینی می‌کند. برخلاف فارماکوکینتیک کلاسیک که بر داده‌های تجربی و میانگین جمعیتی اتکا دارد، PBPK از اطلاعات سیستمی مستقل از دارو بهره می‌برد و امکان پیش‌بینی رفتار دارو حتی در شرایط و جمعیت‌های متفاوت را فراهم می‌کند. رشد سریع PBPK در سال‌های اخیر ناشی از اتصال آن با روش‌های تعمیم‌پذیری نتایج برون‌تن به درون‌تن (In Vitro–In Vivo Extrapolation; IVIVE) است که فرآیندهای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion; ADME) و تنوع بین‌فردی را دقیق‌تر پیش‌بینی می‌کنند.

از منظر سیاستی، اهمیت این رویکرد در کاهش عدم قطعیت تصمیم‌گیری، بهینه‌سازی طراحی مطالعات بالینی و افزایش ایمنی دارویی برجسته می‌شود.

روش پژوهش:

این گزارش مبتنی بر ارائه علمی یکی از اساتید حوزه مدل‌سازی PBPK، آقای دکتر امین رستمی، استاد فارماکولوژی سیستم‌ها و عضو هیئت علمی دانشگاه منچستر انگلستان در فرهنگستان علوم پزشکی به تاریخ ۲۳ آذرماه ۱۴۰۴ تدوین شده است و محتوای آن با تحلیل و ساختار بندی سیاستی تنظیم گردیده است. در تدوین این گزارش تلاش بر آن بوده است که شواهد علمی پراهمیت منتشر شده در حوزه PBPK، نظیر مطالعات موردی بالینی، بررسی مطالعات کاربردی در حوزه تداخلات دارویی، طراحی برچسب دارویی، مطالعات پروتئومیک و سایر پژوهش‌های مرتبط که رویکرد PBPK در انجام آنها به کار گرفته شده است، مطرح شوند. همچنین گزارش از شواهد تجربی منتشر شده در تعامل با نهادهای تنظیم‌گر بین‌المللی بهره برده است.

معرفی و کاربردهای اصلی رویکرد PBPK

فارماکوکینتیک کلاسیک به دلیل اتکای زیاد به داده‌های تجربی و میانگین‌های جمعیتی، معمولاً قادر به استفاده کامل از دانش فیزیولوژیک و زیستی بدن انسان نیست. در مقابل، PBPK بر پایه اطلاعات «سیستمی» و مستقل از دارو (مانند ساختار اندام‌ها، جریان خون و ویژگی‌های فیزیولوژیک) بنا شده است. PBPK یک مدل ریاضی-بیولوژیک مکانیزم‌محور و سیستم‌محور است که توانایی ترکیب داده‌های مولکولی، پروتئومیک و فیزیولوژیک با داده‌های آزمایشگاهی را دارد. ادغام PBPK و IVIVE در چارچوب کلی فارماکولوژی سیستمی (systems pharmacology) بسیاری از محدودیت‌های روش‌های مبتنی بر آستانه‌ها و ساده‌سازی‌های تجربی را برطرف کرده و امکان مدل‌سازی مکانیزم‌محور ADME را ایجاد نموده است. به عنوان مثال، در فارماکوکینتیک کلاسیک مقدار عددی حجم توزیع یا کلیرانس داروی دیازپام مورد توجه است؛ حال آنکه در فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی، تمرکز بر تمایل دارو به آنزیم متابولیزه کننده است. پس در گروهی از بیماران که دارای فعالیت آنزیم بالاتر (یا پایین‌تر) و با عملکرد کبدی-کلیوی بیش‌تر (یا کمتر) از حد معمول هستند، کلیرانس می‌تواند این میزان باشد. بنابراین ما یک عدد دقیق برای کلیرانس در کل جامعه نداریم و آنچه به عنوان عدد کلیرانس برای یک دارو در منابع فارماکولوژیک اعلام شده است صرفاً برای افراد نرمال و عادی است و قابل تعمیم به گروه خاصی از بیماران یا نژاد خاص نخواهد بود (Rostami et al., ۲۰۱۲).

به طور کلی در PBPK، دو نوع پارامتر تعریف می‌شوند:

- پارامترهای دارو: شامل تمایل دارو به آنزیم‌ها و ناقل‌های خاص برای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع.
- پارامترهای سیستم: شامل ویژگی‌های فیزیولوژیک، مقدار و فعالیت آنزیم‌ها و ناقل‌ها، جریان خون و عملکرد اعضا.

با ترکیب این دو، می‌توان کلیرانس و حجم توزیع دارو را در یک گروه خاص پیش‌بینی کرد، نه فقط بر اساس میانگین جمعیت. این مدل‌ها امکان لحاظ کردن تنوع بین‌فردی را دارند. به عنوان مثال، با تغییر پارامترهای عملکرد کلیوی یا کبدی، می‌توان رفتار دارو را در بیماران مبتلا به نارسایی اعضا پیش‌بینی کرد. همچنین، تداخلات دارویی (Drug-Drug Interaction; DDI) از طریق شبیه‌سازی مهار یا القای آنزیم‌ها قابل ارزیابی است.

با توجه به رشد چشمگیر و توان پیش‌بینی بالای مدل‌سازی PBPK، مطالعه‌ای توسط ونگ و همکاران (۲۰۲۴) با هدف بررسی روند انتشارات این حوزه انجام شد. در این پژوهش، کلیه مقالات این موضوع از پایگاه Web of Science Core Collection در بازه زمانی ۱۹۹۹ تا ۲۰۲۳ گردآوری و تحلیل شدند. از مجموع ۴،۶۴۹ مقاله استخراج شده، بیشترین رشد تولیدات علمی در سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ رخ داده است. ایالات متحده آمریکا به عنوان کشور پیشرو و آژانس حفاظت محیط‌زیست آمریکا (Environmental Protection Agency; EPA) به عنوان مؤسسه محوری در این حوزه شناسایی شدند. همچنین، مجله

Drug Metabolism and Disposition بیشترین تعداد مقالات منتشر شده و هم‌ارجاعی (Co-citation) را به خود اختصاص داده است. تحلیل محتوایی نشان می‌دهد که مهم‌ترین محورهای پژوهشی PBPK شامل تداخلات دارویی، جمعیت‌های خاص (مانند کودکان و بیماران با نارسایی اعضا) و توسعه داروهای جدید است. در مجموع، این مطالعه برای نخستین بار با استفاده از روش‌های کتاب‌سنجی، نقشه علمی و نقاط کانونی پژوهش در PBPK را ترسیم می‌کند و درک روشنی از پویایی این حوزه و مسیرهای آینده آن -به‌ویژه برای پژوهشگران تازه‌وارد- فراهم می‌سازد (Wang et al., ۲۰۲۴).

نسل جدید PBPK فراتر از پارامترهای تجربی و میانگین‌های جمعیتی حرکت کرده و از داده‌های پروتئومیک کمی (quantitative proteomics) بهره می‌برد. این داده‌ها، میزان واقعی فعالیت آنزیم‌ها، گیرنده‌ها و ناقل‌ها را در بافت‌های انسانی مشخص می‌کنند و امکان پیش‌بینی دقیق‌تر تداخلات دارویی، تفاوت‌های بین‌فردی و پاسخ جمعیت‌های خاص را فراهم می‌سازند.

کاربرد عملی این رویکرد در پلتفرم‌های شبیه‌سازی پیشرفته، امکان اجرای «کارآزمایی‌های بالینی مجازی» را فراهم کرده است؛ بدین معنا که پیش از انجام مطالعه واقعی، می‌توان سناریوهای مختلف را روی جمعیت‌های مجازی آزمود. فضای توسعه مولکول‌های دارویی دو بخش است: فضای مجازی و فضای حقیقی. فضای مجازی بسیار گسترده‌تر است زیرا در اغلب موارد بسیاری از آزمایشاتی که در دنیای حقیقی انجام نمی‌گیرد، در دنیای مجازی انجام می‌شود. ارزیابی‌های مجازی کمک خواهند کرد که ارزیابی‌ها در دنیای حقیقی کمتر و محدود به مواردی شود که اطمینان داریم پاسخ قابل ملاحظه‌ای از آنها حاصل می‌شود. استقبال نهادهای نظارتی از این رویکرد نیز چشمگیر بوده است؛ به‌طوری که FDA تاکنون برای بیش از ۱۵۰ دارو، برچسب مبتنی بر داده‌های مدل‌سازی (شامل PBPK) را تأیید کرده که عمدتاً در زمینه‌های پیش‌بینی تداخلات دارویی و تنظیم دوز در جمعیت‌های خاص (مانند نارسایی کلیوی یا کبدی) کاربرد داشته است.

در حال حاضر پلتفرم‌های متنوعی مبتنی بر PBPK، مطالعات و ارزیابی‌های مولکول‌های دارویی را انجام می‌دهند. دو مورد از معروف‌ترین این پلتفرم‌ها Certara و Simcyp هستند. Simcyp یکی از شناخته‌شده‌ترین و تخصصی‌ترین پلتفرم‌های PBPK در جهان است که به‌طور خاص بر شبیه‌سازی جمعیت‌های مجازی و کارآزمایی‌های بالینی درون سیلیکویی (in silico) تمرکز دارد. بر اساس بررسی پرونده‌های درخواست تأیید در پایگاه Drugs@FDA، از میان ۲۴۳ داروی جدید تأییدشده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا بین سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳، در ۷۴ پرونده از مدل‌های PBPK استفاده شده است. این مدل‌ها بیشترین کاربرد را در پیش‌بینی تداخلات دارویی (۷۴/۲ درصد) داشته‌اند و Simcyp با ۸۰/۵ درصد، پرکاربردترین نرم‌افزار در این حوزه بوده است (Sun et al., ۲۰۲۴).

EMA با انجام یک فرآیند رسمی ارزیابی و تأیید پلتفرم شبیه‌سازی Simcyp، عملاً جایگاه PBPK را از یک ابزار پژوهشی به یک ابزار معتبر تصمیم‌سازی تنظیم‌گر ارتقا داده است. Simcyp نه‌تنها از نظر نرم‌افزاری، بلکه از نظر اعتبار علمی مدل‌ها، جمعیت‌های مجازی تأییدشده و فایل‌های دارویی استاندارد مورد بررسی قرار گرفته و برای کاربردهای کلیدی مانند تعیین دوز اولین مصرف انسانی، طراحی کارآزمایی‌های بالینی، پیش‌بینی تداخلات دارویی، ارزیابی نارسایی کلیه و کبد، دوزدهی کودکان و اثر غذا تأیید شده است. EMA با این ارزیابی، استفاده از کارآزمایی‌های درون سیلیکویی را به‌عنوان بخشی از شواهد قابل اتکا در توسعه دارو به رسمیت شناخته و راه را برای کاهش مطالعات بالینی غیرضروری، افزایش ایمنی بیماران و تسریع تصمیم‌گیری‌های تنظیم‌گر هموار کرده است. بررسی EMA روی درخواست‌های تأیید دارو (۲۰۲۳-۲۰۲۲) نشان می‌دهد سهم مدل‌سازی PBPK از ۲۳٪ در سال ۲۰۲۲ به ۳۰٪ در سال ۲۰۲۳ افزایش یافته است؛ از مجموع ۲۵ درخواست حاوی PBPK، ۳ مورد مربوط به آنتی‌بادی‌های

مونوکلونال و یک مورد مربوط به داروی پیتیدی بود. بیشترین کاربرد PBPK در داروهای ضد سرطان (۳۶٪ از درخواست‌ها) و عمدتاً برای پیش‌بینی تداخلات دارویی (۶۹٪) بوده است (Kuypers et al., ۲۰۲۵).

PBPK صرفاً یک «مدل نظری» نیست، بلکه بر پایه جمعیت‌های مجازی اعتبارسنجی شده (validated virtual populations) و داده‌های سیستمی دقیق بنا شده است. این جمعیت‌ها با استفاده از داده‌های بالینی واقعی کالیبره و راستی‌آزمایی می‌شوند تا نماینده تنوع فیزیولوژیک جمعیت انسانی باشند. برای نمونه، در حوزه مدل‌های کمی فارماکولوژی سیستمی، رویکردهای مشابهی برای ساخت جمعیت‌های مجازی توسعه یافته است. در این روش‌ها با استفاده از نمونه‌گیری گسترده (بیش از ۱۰ میلیون شبیه‌سازی) و اعمال معیارهای پذیرش مبتنی بر داده‌های بالینی، جمعیت‌هایی از بیماران مجازی ایجاد می‌شوند که تنوع واقعی انسانی را بازتاب می‌دهند. این جمعیت‌ها پس از کالیبراسیون با داده‌های بالینی چندگانه (شامل میانگین، واریانس، توزیع‌های یک‌بعدی و دویعدی، و همبستگی بین نشانگرهای زیستی) و اعتبارسنجی با داده‌های پیش‌بینی‌نشده، قادر به شبیه‌سازی پاسخ به درمان‌های مختلف می‌باشند (Cheng et al., ۲۰۲۲).

مدل PBPK بر یک چارچوب عضومحور و مکانیزم‌محور (با در نظر داشتن اندام‌های مختلف شامل کبد، کلیه، قلب، مغز، ریه، پوست، چربی، روده و ...) استوار است، نه بر روابط تجربی ساده. به طور خلاصه: اولاً شبیه‌سازی‌ها بر پایه داده‌های زیستی واقعی و چندعضوی انجام می‌شوند؛ ثانیاً مدل‌ها پیش از استفاده در تصمیم‌گیری تنظیم‌گری، اعتبارسنجی سیستماتیک شده‌اند؛ و در نهایت «بیمار مجازی» یک مفهوم انتزاعی نیست، بلکه بازتابی کمی از تنوع واقعی انسانی است. نکته مهم آن‌که هدف این رویکردها، مطالعه سیستم است، نه صرفاً یک داروی خاص.

می‌توان گفت از منظر سیاستی، PBPK یک ابزار پژوهشی صرف نیست، بلکه زیرساختی برای تصمیم‌سازی مبتنی بر شواهد است که می‌تواند در فرآیند تأیید، تعیین دوز، اصلاح برچسب دارو و ارزیابی ایمنی به‌کار رود.

به کارگیری رویکرد PBPK در پزشکی طبقه‌بندی شده

پزشکی طبقه‌بندی شده، به تفکیک بیماران به زیرگروه‌های مشابه بر اساس ویژگی‌های فیزیولوژیک، ژنتیکی یا بالینی اشاره دارد. PBPK در این زمینه توانسته است برای جمعیت‌های خاص مانند کودکان، سالمندان، بیماران با نارسایی کبد یا کلیه، یا افراد با ویژگی‌های ژنتیکی خاص، رفتار دارو را پیش‌بینی کند. از جمله نمونه‌های کاربردی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- تعیین دوز مناسب در بیماران با نارسایی کلیه یا کبد؛
- پیش‌بینی رفتار دارو در کودکان با استفاده از روش‌های تعمیم‌پذیری نتایج فیزیولوژیک از بزرگسالان؛
- ارزیابی تداخلات دارویی پیش از انجام مطالعات پرهزینه؛
- پشتیبانی از تصمیم‌تنظیم‌گران برای حذف یا کاهش نیاز به برخی مطالعات بالینی.

مطالعه موردی تلیترومایسین (ستون انتهایی مقاله) نشان می‌دهد که وقتی داده‌های آزمایشگاهی کافی نیستند، مدل‌سازی PBPK می‌تواند با استفاده از داده‌های بالینی موجود، مکانیسم‌های واقعی را شناسایی و تداخلات دارویی را پیش‌بینی کند. مطالعه موردی ریواروکسابان (ستون انتهایی مقاله) نیز نشان می‌دهد مدل‌سازی PBPK می‌تواند اثر هم‌افزایی عوامل مختلف را پیش‌بینی کند؛ به‌گونه‌ای که ترکیب نارسایی کلیوی و مصرف همزمان اریترومایسین (مهارکننده متوسط) باعث افزایش سه برابری سطح خونی ریواروکسابان در سالمندان شد. در حالی که هر یک از این عوامل به تنهایی افزایش قابل توجهی ایجاد نمی‌کردند. همچنین این مطالعه اهمیت در نظر گرفتن تفاوت‌های سنی را نشان داد، زیرا افزایش سطح خونی دارو در افراد سالمند (۳.۰ برابر) به‌طور قابل

توجهی بیشتر از افراد جوان (۲۶ برابر) بود. این یافته‌ها تأکید می‌کند که نتایج مطالعات تداخل دارویی در داوطلبان جوان لزوماً به جمعیت هدف (که اغلب سالمندتر هستند) قابل تعمیم نیست. نکته مهم‌تر اینکه نتایج این شبیه‌سازی مستقیماً توسط FDA برای درج هشدار در برچسب محصول و الزام به انجام مطالعات بالینی پس از بازاریابی مورد استفاده قرار گرفت؛ این نشان می‌دهد که مدل‌سازی PBPK می‌تواند در شرایطی که انجام مطالعات بالینی روی همه ترکیبات ممکن نیست، مبنای تصمیم‌گیری‌های نظارتی قرار گیرد.

PBPK، تنها یک ابزار مدل‌سازی نظری قبل از تأیید دارو نیست، بلکه می‌تواند در کل چرخه عمر دارو از طراحی تا تأیید بالینی و پایش پس از ورود به بازار نقش تصمیم‌ساز و پشتیبان شواهد ایفا کند. به عبارت دیگر ارزش به کارگیری PBPK فقط در پیش‌بینی اولیه نیست، بلکه در «تأیید در طول زمان» و همگرایی با داده‌های دنیای واقعی معنا پیدا می‌کند. ارزیابی پیش‌بینی‌های مدل PBPK درباره خطر خونریزی ناشی از تداخل ریواروکسابان با مهارکننده‌های Pgp-CYP^{3A} در بیماران کلیوی، با استفاده از داده‌های دنیای واقعی ۸۹۶,۷۲۸ بیمار نشان‌دهنده همخوانی کامل نتایج با پیش‌بینی‌های مدل است (Grillo et al., ۲۰۲۳). چنین رویکردی می‌تواند به‌عنوان یک ابزار پویا در چرخه عمر دارو؛ از مرحله طراحی و پیش‌بینی، تا پشتیبانی از برچسب دارویی و حتی بازنگری آن بر اساس شواهد پس از ورود به بازار دارو عمل کند.

به کارگیری رویکرد PBPK در پزشکی فردی

در حالی که پزشکی طبقه‌بندی شده بیماران را به زیرگروه‌ها تقسیم می‌کند، پزشکی فردی به دنبال بهینه‌سازی درمان در سطح فردی است. در این مرحله، PBPK با داده‌های فردمحور و داده‌های دنیای واقعی ادغام می‌شود. در چنین شرایطی برای هر فرد یک دوقلوی مجازی (virtual twin) ساخته می‌شود. «دوقلوی مجازی»، یک مدل کامپیوتری از یک بیمار واقعی است که با استفاده از مدل‌های فیزیولوژیک مانند PBPK و داده‌های اختصاصی همان فرد ساخته می‌شود تا بتوان رفتار دارو را پیش از تجویز واقعی پیش‌بینی کرد. برخلاف مدل‌های جمعیتی که بر اساس میانگین بیماران عمل می‌کنند، در مدل دوقلوی مجازی ویژگی‌های فردی مانند سن، وزن، عملکرد کلیه و کبد، ژنوتیپ آنزیم‌های متابولیزه‌کننده (مانند سیتوکروم P⁴⁵⁰ها)، سطح ناقل‌ها و حتی بیومارکرها در مدل وارد می‌شوند. در نتیجه، این مدل می‌تواند نشان دهد که یک دوز مشخص در بدن همان فرد چه غلظتی ایجاد می‌کند، آیا خطر سمیت وجود دارد، یا آیا احتمال عدم پاسخ درمانی مطرح است. مدل طراحی دوقلوی مجازی هر فرد، پایه اصلی رویکرد دوزدهی دقیق مبتنی بر مدل (Model-Informed Precision Dosing; MIPD) محسوب می‌شود و هدف آن جایگزینی روش آزمون و خطا با پیش‌بینی مکانیزم‌محور است؛ یعنی ابتدا درمان در نسخه دیجیتال بیمار شبیه‌سازی شده و سپس نسخه واقعی تجویز می‌شود. اهمیت این رویکرد در آن است که دو بیمار با مشخصات ظاهراً مشابه ممکن است به دلیل تفاوت در ظرفیت متابولیسم یا انتقال دارو پاسخ کاملاً متفاوتی بدهند.

چالش فعلی در پیاده‌سازی گسترده این مفهوم، دسترسی محدود به داده‌های فیزیولوژیک کمی در سطح فردی است؛ اما با پیشرفت‌هایی مانند نشان‌گرهای زیستی درون‌زا (endogenous biomarkers)، فنوتایپینگ و بیوپسی مایع (liquid biopsy)، امکان عملیاتی شدن دوقلوسازی مجازی و توسعه پزشکی فردی در تجویز درمان‌ها روزبه‌روز بیشتر می‌شود. داده‌های فردی لزوماً نیازمند نمونه‌برداری تهاجمی از بافت (بیوپسی کلاسیک) نیستند. بیوپسی مایع شامل نمونه‌گیری از خون، ادرار، بازدم منجمد، مایع مغزی-نخاعی و به‌ویژه اگزوزم‌ها به‌عنوان حامل اطلاعات RNA و پروتئین، است که نشان می‌دهد چگونه می‌توان وضعیت مولکولی اندام‌هایی مثل کبد را به‌صورت غیرمستقیم ولی کمی پایش کرد. با در نظر داشتن این موضوع، می‌توان گفت که بیوپسی مایع می‌تواند از یک ابزار صرفاً تشخیصی به یک شاخص کمی برای ورودی مدل‌های PBPK تبدیل شود. بنابراین، چالش اصلی پزشکی

فردمحور یعنی فقدان داده‌های فردی، به تدریج در حال مرتفع شدن است. روش‌های نوین اندازه‌گیری اجازه می‌دهند که هر بیمار نه به‌عنوان عضو یک «گروه»، بلکه به‌عنوان یک سیستم زیستی منحصربه‌فرد توصیف شود و این دقیقاً همان حلقه مفقوده‌ای است که دوقلوسازی مجازی و MIPD را از یک ایده مفهومی به یک ابزار بالینی قابل اجرا نزدیک می‌کند (Achour et al., ۲۰۲۱).

در پژوهشی که با استفاده از داده‌های ۲۹ بیمار انجام و نتایج آن در سال ۲۰۲۰ منتشر شده است محققان موفق شدند یک نگاه کمی (quantitative mapping) بین داده‌های پلاسمایی و فراوانی واقعی آنزیم‌های کبدی ایجاد کنند و این نگاه را به‌عنوان ورودی یک مدل PBPK فردمحور به کار گیرند. در این مطالعه، از ۲۹ بیمار که به‌طور همزمان امکان دسترسی به بافت کبد و نمونه پلاسمایی فراهم بود، میزان واقعی آنزیم‌های متابولیزه‌کننده (مانند سیتوکروم P450ها) در بافت کبد اندازه‌گیری شد و سپس بررسی گردید که آیا می‌توان با استفاده از سیگنال‌های قابل اندازه‌گیری در پلازما (از جمله RNA اگزوزومی) همان اطلاعات را به‌صورت غیرمستقیم بازسازی کرد یا خیر؟ نتایج نشان داد که با اصلاح داده‌های پلاسمایی با استفاده از فاکتور رهاسازی (shedding factor) می‌توان همبستگی معناداری بین RNA اگزوزومی پلازما و سطح پروتئین‌های کبدی برقرار کرد. به بیان دیگر، این مطالعه اثبات کرد که ساخت «دوقلوی مجازی» از روی داده‌های غیرتهاجمی امکان‌پذیر است و داده‌های پلاسمایی می‌توانند به‌عنوان نماینده‌ای معتبر از وضعیت متابولیسم کبد مورد استفاده قرار گیرند. شبیه‌سازی‌های بالینی با سه داروی متفاوت نشان داد که استفاده از این داده‌ها برای تنظیم دوز می‌تواند تنوع بین‌فردی در مواجهه دارویی را تا ۲.۵ برابر کاهش دهد (Achour et al., ۲۰۲۰). این مطالعه نشان می‌دهد که با استفاده از روش‌های بیوپسی مایع و داده‌های کمی حاصل از پروتئومیکس، مانع اصلی MIPD (یعنی محدودیت در دسترسی به داده‌های فردی) نه با حدس و طبقه‌بندی‌های کلی، بلکه با اندازه‌گیری کمی و مدل‌سازی مکانیزم‌محور در حال برطرف شدن است.

مدل‌سازی PBPK نه تنها در پیش‌بینی فارماکوکینتیک داروها کاربرد دارد، بلکه در پیش‌بینی اثرات فارماکودینامیک نیز نقش مهمی ایفا می‌کند. مطالعه باربر و همکاران (۲۰۲۳) نمونه‌ای از این کاربرد را در مورد داروهای حاوی بخش قابل تبلور (Fragment Crystallizable; Fc) ارائه می‌دهد. داروهای بیولوژیک حاوی Fc از طریق اتصال به گیرنده FcRn ماندگاری بیشتری در بدن پیدا می‌کنند و با تعامل با سلول‌های ایمنی می‌توانند سلول‌های هدف (مانند سلول‌های سرطانی) را نابود سازند. این داروها به دلیل تعامل با گیرنده FcRn، رفتار پیچیده‌ای در بدن دارند که تحت تأثیر میزان و عملکرد این گیرنده در بافت‌های مختلف قرار می‌گیرد. روش‌های کلاسیک مانند آلومتری که با استفاده از روابط توانی مبتنی بر وزن بدن، داده‌های فارماکوکینتیک را از حیوان به انسان تخمین می‌زنند، برای پیش‌بینی فارماکوکینتیک این داروها به کار می‌روند، اما محدودیت‌هایی دارند و قادر به در نظر گرفتن پارامترهای سیستمی مؤثر بر جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو نیستند. در مقابل، مدل‌سازی PBPK با استفاده از داده‌های سیستمی و پارامترهای فیزیولوژیک شناخته‌شده، امکان پیش‌بینی دقیق‌تر رفتار داروهای حاوی Fc را فراهم می‌کند و علاوه بر توزیع و غلظت دارو در بافت‌ها، به‌طور غیرمستقیم رفتار فارماکودینامیک آنها را نیز پیش‌بینی می‌کند.

در مطالعه باربر و همکاران، با استفاده از پروتئومیکس جهانی، مقدار گیرنده FcRn و زیرواحدهای آن (p^{51} و B^2M) در ۱۶۷ نمونه بافت انسانی شامل کبد، روده، کلیه و پوست تعیین و تأثیر عوامل جمعیتی و بیماری‌ها بررسی شد. نتایج نشان داد زیرواحد p^{51} در کبد بالاترین میزان را دارد، B^2M به‌طور قابل توجهی بیشتر از p^{51} است، سطح FcRn در نوزادان بالاتر از بزرگسالان بوده و تغییرات بافتی مرتبط با بیماری‌هایی مانند سرطان و پسوریازیس می‌تواند میزان در دسترس بودن دارو را تغییر دهد. همچنین همبستگی بین mRNA گیرنده FcRn در اگزوزوم‌های پلاسمایی و پروتئین بافتی نشان داد که این بیومارکر می‌تواند به‌عنوان یک ابزار بالینی غیرتهاجمی برای ارزیابی رفتار دارو مورد استفاده قرار گیرد (Barber et al., ۲۰۲۳).

توصیه‌های سیاستی:

با توجه به مطالب پیشگفت به نظر می‌رسد بهره‌گیری مؤثر از ظرفیت‌های مدل‌سازی PBPK در نظام سلامت منجر به بهبود پیامدهای حاصل از مداخلات و کنترل هزینه‌ها در زمینه تحقیق و توسعه داروها و همچنین هزینه‌های ناخواسته حاصل از عوارض و تداخلات داروها می‌شود. از این رو پیشنهاد می‌شود:

- ۱- ظرفیت ملی در این حوزه در نهادهای تنظیم‌گری و دانشگاهی تقویت شود،
- ۲- استفاده از مدل‌های PBPK در ارزیابی پرونده‌های دارویی و بازنگری برچسب داروها به صورت ساختاری ادغام شود،
- ۳- زیرساخت‌های داده‌ای از جمله پروتئومیکس کمی و بیوپسی مایع، همچنین پژوهش‌های مرتبط با MIDP و دوقلوی مجازی توسعه یابد،
- ۴- نهایتاً پیوند نظام‌مند میان مدل‌سازی PBPK و داده‌های دنیای واقعی برقرار شود تا تصمیم‌گیری دارویی مبتنی بر شواهد، کاهش عدم قطعیت، ارتقای ایمنی بیماران و حرکت به سوی پزشکی دقیق تسهیل شود.

کاربست سیاستی:

مدل‌سازی فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی، تحولی بنیادین در علوم دارویی ایجاد کرده است. این رویکرد با ایجاد یک جهان موازی مجازی برای آزمون سناریوهای درمانی، امکان پیش‌بینی رفتار دارو در شرایط پیچیده و متنوع انسانی را فراهم می‌آورد. کاربرد آن در پزشکی طبقه‌بندی‌شده، مسیر توسعه ایمن‌تر و کارآمدتر دارو را هموار کرده و در تلفیق با داده‌های فردمحور و دنیای واقعی، به عنوان زیرساخت پزشکی دقیق مطرح شده است. برای نظام‌های سلامت در حال توسعه، سرمایه‌گذاری در ظرفیت‌سازی مدل‌سازی PBPK و تدوین چارچوب‌های تنظیم‌گری مرتبط، می‌تواند گامی راهبردی در جهت ارتقای کیفیت تصمیم‌گیری دارویی و تحقق اهداف عالی درمان باشد. به کارگیری مدل‌سازی PBPK می‌تواند به عنوان ابزاری راهبردی برای کاهش عدم قطعیت در تصمیم‌گیری‌های تنظیم‌گری، بهینه‌سازی تعیین دوز در جمعیت‌های خاص، پیش‌بینی تداخلات دارویی و کاهش وابستگی به کارآزمایی‌های پرهزینه و زمان‌بر انسانی مورد استفاده قرار گیرد؛ این رویکرد با پشتیبانی از طراحی برچسب‌های دارویی مبتنی بر شواهد، ارتقای ایمنی و اثربخشی درمان‌ها در دنیای واقعی، و فراهم‌سازی زیرساخت علمی لازم برای گذار به پزشکی طبقه‌بندی‌شده و فردمحور، می‌تواند نقش مهمی در افزایش کارایی نظام سلامت، مدیریت ریسک‌های دارویی و حمایت از سیاست‌گذاری مبتنی بر شواهد ایفا کند.

تقدیر و تشکر

از گروه علوم دارویی فرهنگستان علوم پزشکی ایران که امکان ارائه دکتر امین رستمی، استاد برجسته و صاحب‌نظر در زمینه مدل‌سازی PBPK را مهیا ساختند، تشکر و قدردانی می‌شود.

مطالعه موردی: مدل سازی PBPK برای پیش‌بینی تداخل دارویی تلیترومایسین

تلیترومایسین، آنتی‌بیوتیکی از دسته کتولید، نمونه‌ای کلاسیک از کاربرد مدل‌سازی PBPK در کشف مکانیسم‌های پنهان تداخلات دارویی است. داده‌های آزمایشگاهی اولیه که بر اساس مهار برگشت‌پذیر آنزیم CYP³A₄ بودند، پیش‌بینی می‌کردند این دارو تداخل بالینی چندانی نداشته باشد؛ با این حال، در عمل تداخل قوی با داروهایی مانند میدازولام مشاهده شد. محققان با استفاده از مدل‌سازی PBPK و رویکردی گام‌به‌گام، ابتدا مدل اولیه را ساختند و سپس مکانیسم‌های احتمالی همچون اشباع آنزیمی را آزمودند، اما هیچ‌یک نتوانست رفتار غیرخطی دارو را به‌درستی توضیح دهد.

در گام بعدی، مدل با افزودن مکانیسم مهار وابسته به زمان (Time-Dependent Inhibition; TDI) اصلاح شد. به بیان دیگر، تلیترومایسین آنزیم CYP³A₄ را به‌صورت غیرقابل برگشت و وابسته به زمان مهار می‌کند؛ در نتیجه با مصرف مکرر، سطح دارو در خون فراتر از حد انتظار افزایش یافته و تداخل دارویی قابل توجهی ایجاد می‌کند. مدل نهایی نه تنها توانست فارماکوکینتیک غیرخطی تلیترومایسین را به‌خوبی توصیف کند، بلکه شدت تداخل آن با میدازولام را نیز با دقت قابل قبولی پیش‌بینی نمود (Vieira et al., ۲۰۱۲).

مطالعه موردی: مدل سازی PBPK برای پیش‌بینی تداخل پیچیده دارو-دارو-بیماری

ریواروکسابان یک داروی ضدانعقاد خوراکی است که حدود ۶۰٪ از طریق متابولیسم کبدی (عمدتاً CYP³A₄ و CYP²J₂) و حدود ۴۰٪ از طریق دفع کلیوی (فیلتراسیون و ترشح فعال وابسته به P-gp) حذف می‌شود. نگرانی اصلی این بود که در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی که همزمان از اریترومایسین (مهارکننده متوسط CYP³A₄ و P-gp) استفاده می‌کنند، سطح خونی دارو به‌طور غیرمنتظره و بیش از حد انتظار افزایش یابد و خطر خونریزی را بالا ببرد.

محققان با شبیه‌سازی دو جمعیت مجازی (جوان ۲۰-۴۵ سال و سالمند ۵۵-۶۵ سال) نشان دادند که ترکیب نارسایی کلیوی و مهار آنزیمی اثر هم‌افزایی (synergistic) دارد؛ یعنی افزایش غلظت دارو بیش از جمع ساده اثر هر عامل به‌تنهایی است. در جوانان با نارسایی خفیف، متوسط و شدید کلیوی که اریترومایسین مصرف می‌کردند، سطح زیر منحنی (AUC) به ترتیب حدود ۱.۹، ۲.۴ و ۲.۶ برابر افزایش یافت؛ به‌ویژه در نارسایی متوسط، میزان افزایش به محدوده‌ای نزدیک می‌شود که معمولاً با مهارکننده‌های قوی در افراد سالم دیده می‌شود. در سالمندان با نارسایی شدید کلیوی و مصرف همزمان اریترومایسین، افزایش مواجهه تا حدود ۳ برابر گزارش شد که چون سطح پایه دارو در سالمندان بالاتر است، خطر بالقوه بیشتر می‌شود. این یافته‌ها منجر به درج هشدار در برچسب محصول شد و نشان داد که مدل‌سازی PBPK ابزاری ارزشمند برای پیش‌بینی سناریوهای پیچیده‌ای است که بررسی بالینی همه آنها ممکن نیست (Grillo et al., ۲۰۱۲).

References

- Achour B, Al-Majdoub ZM, Grybos-Gajniak A, Lea K, Kilford P, Zhang M, Knight D, Barber J, Schageman J, Rostami-Hodjegan A. Liquid biopsy enables quantification of the abundance and interindividual variability of hepatic enzymes and transporters. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021 Jan; 109(1):222-32.
- Barber J, Al-Majdoub ZM, Couto N, Howard M, Elmorsi Y, Scotcher D, Alizai N, de Wildt S, Stader F, Sepp A, Rostami-Hodjegan A. Toward systems-informed models for biologics disposition: covariates of the abundance of the neonatal Fc Receptor (FcRn) in human tissues and implications for pharmacokinetic modelling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023; 182:106375.
- Cheng Y, Straube R, Alnaif AE, Huang L, Leil TA, Schmidt BJ. Virtual populations for quantitative systems pharmacology models. In *Systems medicine* 2022 Apr 19 (pp. 129-179). New York, NY: Springer US.
- Grillo JA, McNair D, Zhao P. Coming full circle: The potential utility of real-world evidence to discern predictions from a physiologically based pharmacokinetic model. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2023 Aug; 44(8):344-7.
- Grillo JA, Zhao P, Bullock J, Booth BP, Lu M, Robie-Suh K, Berglund EG, Pang KS, Rahman A, Zhang L, Lesko LJ. Utility of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach to quantitatively predict a complex drug-drug-disease interaction scenario for rivaroxaban during the drug review process: implications for clinical practice. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2022 Mar; 43(2):99-110.
- Kuypers DR. Current Use of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling in New Medicinal Product Approvals at EMA: A Clinical Appraisal of Voclosporin in Lupus Nephritis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020 May 29; 118(3):522-3.
- Rostami-Hodjegan A. Physiologically based pharmacokinetics joined with in vitro-in vivo extrapolation of ADME: a marriage under the arch of systems pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Jul; 92(1):50-61.
- Sun Z, Zhao N, Zhao X, Wang Z, Liu Z, Cui Y. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling of novel drugs approved by the US food and drug administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022 Sep 1; 181:106838.
- Vieira ML, Zhao P, Berglund EG, Reynolds KS, Zhang L, Lesko LJ, Huang SM. Predicting drug interaction potential with a physiologically based pharmacokinetic model: a case study of telithromycin, a time-dependent CYP3A inhibitor. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Apr; 91(4):700-8.
- Wang X, Wu J, Ye H, Zhao X, Zhu S. Research landscape of physiologically based pharmacokinetic model utilization in different fields: a bibliometric analysis (1999-2023). *Pharmaceutical Research*. 2024 Apr; 41(4):79-22.