MHJ
مجلات لومورا

المجلة متعددة التخصصات للرعاية الصحية

المجلد 1، العدد 6 (2025) · e-ISSN 3152-8775

مقالة أصلية · DOI: غير مسجل

نمذجة حرائكية دوائية قائمة على الفسيولوجيا للثيوفيلين وتقييمها ببيانات تركيز وزمن مفتوحة وتطبيقها على سيناريو سعودي لمؤشر كتلة الجسم معيّر بالعمر لعام 2022 بأدلة منشورة حتى 2025

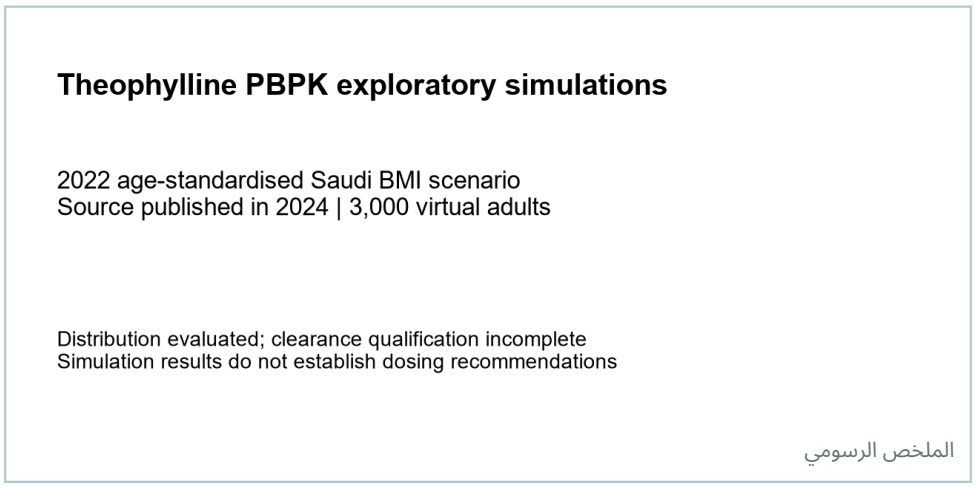
عبدالله عادل بوزيد[1,*]، عبدالله يوسف[2]، محمد ديري[3]، نادية شريف[4]، رغدة عارف[5]، ريناس هيثم برمانداه[6]

تاريخ النشر	تاريخ القبول	تاريخ التقديم
30 يونيو 2025	25 يونيو 2025	20 يونيو 2025

[1] جامعة الإمام عبدالرحمن بن فيصل، المملكة العربية السعودية
[2] جامعة عبدالرحمن بن فيصل، الدمام، المملكة العربية السعودية
[3] كلية الطب، جامعة أم القرى، مكة المكرمة، المملكة العربية السعودية
[4] مستشفى حراء العام، مكة المكرمة، المملكة العربية السعودية
[5] كلية الطب، جامعة الملك عبدالعزيز، جدة، المملكة العربية السعودية
[6] جامعة الملك سعود بن عبدالعزيز للعلوم الصحية، المملكة العربية السعودية

* المراسلة: fatemalumora@gmail.com

الملخص



الملخص الرسومي

الخلفية: قد تعطي مقاييس الوزن المختلفة تعرضًا مختلفًا للثيوفيلين في السمنة. قيّمنا نموذج PBPK وقارنّا مقاييس الجرعات في سيناريو سكاني افتراضي صريح يستند إلى تقديرات سعودية منشورة قبل 2026.

الطرق: قُدر نموذج من 14 حجرة ببيانات Theoph لدى 12 بالغًا وقُيم بمتوسطات مجموعات منشورة مستقلة. واستُبدلت مدخلات WHO المحدثة في 2026 ببيانات NCD-RisC المؤرشفة المنشورة في 2024 لوصف فئات BMI السعودية المعيّرة بالعمر لعام 2022. وولدت توزيعات لوغاريتمية طبيعية حسب الجنس ومتوسطات طول

منشورة 3,000 بالغ افتراضي. وحوكيت جرعة تحميل وريدية 5 ملغ/كغ ثم تسريب 0.4 ملغ/كغ/ساعة وفق أربعة مقاييس، مع 200 إعادة معاينة لعدم يقين المعاملات. وتحدد المدخلات المعيّرة بالعمر سيناريو مقارنة، ولا تمثل التوزيع الخام للمرضى السعوديين الحاليين.

النتائج: بلغ خطأ الأضعاف المطلق المتوسط للتراكيز المحجوبة 1.304. واستوفت 8 من 14 قيمة خارجية معيار 0.8–1.25 المحدد مسبقًا؛ واستوفته قيم حجم التوزيع السبع، لكن التصفية قُدرت بأقل من الواقع. وفي السيناريو المعدل كانت السمنة لدى 42.7% و≥40 BMI كغ/م² لدى 8.5%. وفي الفئة الأخيرة، بلغت النسبة ضمن 10–20 ملغ/لتر عند 72 ساعة 74.4% مع TBW (فاصل عدم يقين المعاملات 95% 49.0–98.0)، وتجاوز 22.8% مستوى 20 ملغ/لتر. وبلغت مع AdjBW النسبة ضمن المدى 61.8% (43.9–81.4)، وفوقه 0.4% وتحته 37.8%. وبلغت مع IBW النسبة ضمن المدى 13.4%. وأعطى التحميل وفق TBW أو AdjBW بلوغًا للمدى لدى جميع الأفراد المحاكين تحت افتراضات النموذج.

الاستنتاجات: غيّر اختيار مقياس الوزن التعرض المحاكى بصورة مهمة. ويدعم توافق أحجام التوزيع مقارنة تحميل استكشافية، بينما يمنع عدم استيفاء تأهيل التصفية توصيات موثوقة بجرعات المداومة. وبلوغ 100% الظاهري مشروط بالنموذج والتمثيل غير الكامل للتباين، وليس احتمال نجاح لدى المرضى. ويلزم تقييم سريري استباقي ومراقبة علاجية للدواء.

الكلمات المفتاحية: الحرائك الدوائية الفيزيولوجية؛ السمنة؛ الثيوفيلين؛ مقياس الجرعة؛ المملكة العربية السعودية؛ تأهيل النموذج

للاستشهاد: عبدالله عادل بوزيد، عبدالله يوسف، محمد ديري، نادية شريف، رغدة عارف، وآخرون. نمذجة حرائكية دوائية قائمة على الفسيولوجيا للثيوفيلين وتقييمها ببيانات تركيز وزمن مفتوحة وتطبيقها على سيناريو سعودي لمؤشر كتلة الجسم معيّر بالعمر لعام 2022 بأدلة منشورة حتى 2025. المجلة متعددة التخصصات للرعاية الصحية. MHJ-2026-000375:(6)1;2025. © المؤلفون. منشور بنظام الوصول المفتوح بموجب رخصة المشاع الإبداعي نَسب المُصنَّف 4.0 الدولية (CC BY 4.0)، https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

1. المقدمة

تختلف تقديرات السمنة السعودية باختلاف القياس والمعايرة. فقد قدر مسح هاتفي في 2020 الانتشار الموزون بنحو الربع [1]، ووصفت متابعة لاحقة اتجاهات الإبلاغ الذاتي [2]. وقدر تحليل NCD-RisC المنشور في 2024 السمنة المعيّرة بالعمر لعام 2022 بنسبة 38.1% للرجال و48.3% للنساء [3]. ولا يجوز تفسير هذه التقديرات كأنها انتشار وطني خام؛ ونستخدمها فقط لتعريف سيناريو محاكاة تاريخي قابل لإعادة الإنتاج.

تغير السمنة تركيب الجسم والتروية والتصرف الدوائي بطريقة تعتمد على الدواء [4, 5]. لذلك لا يمكن افتراض ملاءمة واصف وزن واحد لجميع الأدوية. وتستكشف المحاكاة نتائج افتراضات فسيولوجية صريحة مع فصل الاستقراء وعدم اليقين عن التحقق السريري.

يُعد الثيوفيلين حالة اختبار مفيدة لهذه المشكلة. فهو موسّع قصبي من فئة الميثيل زانثين ذو نافذة علاجية ضيقة، تبلغ تقليديًا 10–20 ملغ/لتر، وتصبح تأثيراته الضائرة أكثر تواترًا مع ارتفاع تراكيزه في البلازما [6]. وقد تقلّص دوره مع تحسن العلاجات الاستنشاقية، لكنه يبقى خيارًا منخفض التكلفة لأمراض المجاري الهوائية [6]. وتُحدَّث الإرشادات السعودية لعلاج الربو بانتظام [7]، ولا يزال الثيوفيلين يُقيَّم بوصفه علاجًا إضافيًا في مرض الانسداد الرئوي المزمن [8]. ويتميز الثيوفيلين أيضًا ببيانات غنية على نحو غير معتاد عن حرائكه الدوائية في السمنة. ففي أواخر سبعينيات القرن العشرين وثمانينياته (1970s و1980s)، أبلغت عدة مجموعات عن حجم توزيعه وتصفيته لدى بالغين مصابين بالسمنة وغير مصابين بها [9, 10, 11, 12, 13, 14]. ولم تتفق هذه الدراسات على أفضل واصف للوزن. فقد فضّل بعضها TBW لجرعات التحميل [9]، وفضّل آخرون [11, 13] IBW، ووفّقت إحداها دالة قوة تجريبية لـ[12] TBW. وتوفر هذه الدراسات ملاحظات سريرية مستقلة يمكن اختبار نموذج آلي مقابلها، لكنها لا تبيّن كيف ستؤدي قواعد الجرعات عبر توزيع BMI في المجتمع السعودي الحالي.

تفصل نماذج PBPK خواص الدواء عن أحجام الأعضاء وترويتها وتركيب الأنسجة [15]. وتشمل تطبيقات السمنة أمثلة أورام وأطفال منشورة حتى 2025 [16, 17]. وتوصي الإرشادات التنظيمية بالإبلاغ الصريح عن الاستخدام والمدخلات والتقدير والأداء التنبئي [18]. ويُقيّم النموذج هنا قبل التطبيق الاستكشافي، مع إبقاء عدم تأهيل التصفية قيدًا جوهريًا.

هدفت الدراسة إلى تقييم نموذج الثيوفيلين مقابل بيانات فردية مفتوحة وملخصات مستقلة للسمنة، ثم مقارنة مقاييس الوزن في سيناريو سعودي معيّر بالعمر لعام 2022. وهذه مقارنة لسلوك النموذج بالمحاكاة وليست تطويرًا لتوصية جرعات سريرية.

2. الطرق

2.1 التصميم وسياق الاستخدام والإبلاغ

تشمل الدراسة تقدير النموذج وتقييمه خارجيًا وتطبيقه استكشافيًا، ويتبع الإبلاغ توصيات FDA لتحليلات PBPK [18]. واستبدال مدخلات السكان بالإصدار المؤرشف لعام 2024 تصحيح تحريري أُدخل بعد التحليل الأصلي، وليس تغييرًا محددًا مسبقًا. ولم يُجند مشاركون بشريون جدد.

2.2 مصادر البيانات

استُرجعت مدخلات الدواء والفسيولوجيا والتراكيز الفردية في 6 نوفمبر 2026. وأثناء التصحيح حُذفت ملفات BMI المحدثة في 2026 من WHO واستُبدلت بصفوف السعودية من إصدار NCD-RisC المؤرشف لعام 2024. وحُفظت الملفات البديلة والصفوف المستخرجة مع مجاميع تحقق. ويُميز الاسترجاع في 2026 عن تاريخ نشر الأدلة.

(i) جاءت معاملات المركّب والنظام من حزمة R مفتوحة المصدر httk، الإصدار 2.7.4 [19]. ووفّرت سجل الثيوفيلين (الوزن الجزيئي، ومعامل التقاسم بين الأوكتانول والماء، وثابت تفكك الحمض، والجزء غير المرتبط في البلازما، ونسبة الدم إلى البلازما، والتصفية الذاتية في الخلايا الكبدية مخبريًا، والجزء الممتص)، وبيانات تركيب الأنسجة البشرية من Schmitt [20]، وأحجام الأنسجة، وتدفقات الدم إليها [21]، وانحدار المعايرة الخاص بـPearce وزملائه [22].

(ii) جاءت بيانات التركيز والزمن على مستوى الأفراد من R datasets::Theoph. وهي مجموعة بيانات مفتوحة لـ12 بالغًا تلقّوا جرعة فموية واحدة من الثيوفيلين قدرها 3.1–5.86 ملغ/كغ، وأُخذت من كلٍّ منهم 11 عينة مصل على مدى نحو 25 ساعة (132 عينة إجمالًا). وتراوحت أوزان الجسم بين 54.6 و86.4 كغ.

(iii) كانت أهداف التأهيل الخارجي متوسطات مجموعات منقولة من أربع دراسات منشورة مستقلة عن الثيوفيلين لدى بالغين مصابين بالسمنة وغير مصابين بها: Gal وزملاؤه (14 بالغًا مصابًا بالسمنة و57 بالغًا طبيعي الوزن) [9]، وBlouin وزملاؤه (12 مريضًا مصابًا بسمنة واضحة) [10]، وRohrbaugh وزملاؤه (8 أشخاص نحفاء و8 مصابين بالسمنة) [11]، وRizzo وزملاؤه (40 مريضًا بالربو تتراوح أوزانهم بين 45 و176 كغ) [12]. ولم تُستخدم أيٌّ من هذه البيانات في تقدير معاملات النموذج.

(iv) مدخلات السكان المعدلة هي الاحتمالات حسب الجنس لفئات BMI دون 18.5، ومن 25 إلى دون 30، و≥30 كغ/م²، المعيّرة بالعمر لعام 2022 من ملف البلدان المؤرشف المنشور في Lancet 2024 [3]. وهي معيّرة إلى توزيع عمر مرجعي، ولا تمثل انتشارًا خامًا لدى السكان المقيمين. واحتُفظ بمتوسطي الطول المنشورين من NCD-RisC: 167.7 سم للرجال و155.9 سم للنساء [23].

2.3 بنية النموذج

تألف النموذج من 14 حجرة محدودة بالتدفق: الدم الوريدي والشرياني، والرئة، والنسيج الدهني، والعظم، والدماغ، والأمعاء، والقلب، والكلية، والكبد، والعضلات، والجلد، والطحال، وحجرة متبقية. وأُضيف مستودع للمعة الأمعاء للجرعات الفموية. وتصب الأمعاء والطحال في الكبد عبر الوريد البابي. وبلغ إجمالي تدفق الدم الكبدي المرجعي 87.0 لتر/ساعة، وحُسب التدفق الشرياني الكبدي بطرح تدفقي الأمعاء والطحال. وبلغ النتاج القلبي المرجعي 336.0 لتر/ساعة. وكان التركيز في الدم المغادر لكل نسيج مساويًا لتركيز النسيج مضروبًا في نسبة الدم إلى البلازما ومقسومًا على معامل تقاسم النسيج إلى البلازما (Kp). وكان الإطراح كبديًا ووُصف بنموذج الكبد جيد التقليب. وحُجّمت التصفية الذاتية غير المرتبطة من القيمة المخبرية في الخلايا الكبدية باستخدام 110 × 106 خلية كبدية لكل غرام من الكبد وكتلة الكبد المتنبأ بها، بعد التصحيح للارتباط في وسط الحضن (الجزء غير المرتبط في وسط الحضن 0.955) [24]. ويُعد الإطراح الكلوي للثيوفيلين غير المتغير ضئيلًا، وأُدمج ضمن التصفية الكلية. ولأن كل العمليات كانت من الرتبة الأولى، كان النظام خطيًا وحُلّ حلًا دقيقًا باستخدام الأسس المصفوفية بدلًا من التكامل العددي.

2.4 المدخلات الخاصة بالدواء ومعاملات التقاسم

يسرد الجدول 1 المدخلات الخاصة بالدواء ومصادرها [24, 25, 26, 27, 28, 29]. وتُنبئ بقيم Kp للأنسجة أولًا بطريقة آلية باستخدام طريقة Schmitt [20]، مع تقدير الألفة الغشائية من المحبة للدهون [25]. ثم عُدّلت بانحدار المعايرة الخاص بـPearce، وهو الإعداد الافتراضي في httk وقد طُوّر لتصحيح الانحياز المنهجي لطريقة Schmitt غير المعايَرة [22]. واحتُفظ بقيم Kp غير المعايَرة تحليلًا للحساسية.

الجدول 1. المعاملات الخاصة بالدواء ومعاملات النظام لنموذج الحرائك الدوائية الفيزيولوجية للثيوفيلين.

المعامل	القيمة	الوحدة	المصدر
الوزن الجزيئي	180.2	غ/مول	تنبؤ OPERA (httk 2.7.4)

المعامل	القيمة	الوحدة	المصدر
log P (الأوكتانول:الماء)	-0.02	-	تنبؤ OPERA (httk 2.7.4)
pKa (حمضي)	7.82	-	تنبؤ ChemAxon (httk 2.7.4)
الجزء غير المرتبط في البلازما	0.61	-	Lombardo وزملاؤه [33]
نسبة الدم إلى البلازما	1.33	-	Paixão وزملاؤه [35]
التصفية الذاتية في الخلايا الكبدية (مخبريًا)	0.78	ميكرولتر/دقيقة/10^6 خلية	Wood وزملاؤه [34]
الجزء غير المرتبط في وسط حضن الخلايا الكبدية	0.955	-	معادلة Kilford وزملائه [31]
الجزء الممتص	1.0	-	Varma وزملاؤه [36]
الكثافة الخلوية الكبدية	110	10^6 خلية/غ كبد	القيمة الافتراضية في httk [26]
عامل تحجيم التصفية (SF)	0.471 (0.533–0.398)	-	مقدّر، بيانات Theoph
SD بين الأفراد للوغاريتم SF	0.267 (0.369–0.114)	-	مقدّر، بيانات Theoph
معامِل معاملات التقاسم الشامل	0.571 (0.625–0.517)	-	مقدّر، بيانات Theoph
ثابت معدل الامتصاص	1.08	1/ساعة	مقدّر، بيانات Theoph
النتاج القلبي المرجعي	336.0	لتر/ساعة	فيزيولوجيا httk، 70 كغ [26]
إجمالي تدفق الدم الكبدي المرجعي	87.0	لتر/ساعة	Davies وMorris [28]
الوزن المرجعي الخالي من الدهون	56.1	كغ	Janmahasatian وزملاؤه [37]

القيم بين الأقواس فترات ثقة 95% بطريقة bootstrap (500 إعادة معاينة للأفراد). log P، لوغاريتم معامل التقاسم بين الأوكتانول والماء؛ pKa، سالب لوغاريتم ثابت تفكك الحمض؛ SD، الانحراف المعياري؛ SF، مُضاعِف تجريبي يُطبَّق على التصفية الذاتية المستقرأة من المختبر إلى الجسم الحي. والفرد المرجعي رجل وزنه 70 كغ وطوله 1.76 م.

2.5 تركيب الجسم والتحجيم إلى حالة السمنة

حُسب LBW لكل فرد بمعادلات Janmahasatian [30]، وIBW بمعادلات Devine [31]، وAdjBW على أنه IBW مضافًا إليه 0.4 من زيادة TBW عن IBW. وكانت الكتلة الدهنية مساوية لـTBW مطروحًا منه LBW. وحُجّمت أحجام جميع الأعضاء الخالية من الدهون وحجم البلازما والحجرة المتبقية بالتناسب مع LBW نسبةً إلى LBW المرجعي البالغ 56.1 كغ. وحُسب حجم النسيج الدهني من الكتلة الدهنية وكثافة النسيج الدهني. وحُجّمت تدفقات الدم إلى الأنسجة الخالية من الدهون بالقوة 0.75 لنسبة LBW. وافتُرض أن تدفق الدم إلى النسيج الدهني متناسب مع حجمه، وكان النتاج القلبي مجموع تدفقات الأنسجة. ولذلك ارتفعت التصفية الذاتية الكبدية مع كتلة الكبد، ومن خلالها مع LBW. واختُبر افتراض التحجيم هذا في التأهيل الخارجي بدلًا من توفيقه.

2.6 تقدير المعاملات من الوسط إلى الخارج والتقييم الداخلي

حوكي أولًا نموذج تصاعدي خالص دون أي تعديل تجريبي. ثم قُدّرت ثلاثة معاملات لكل فرد في Theoph بتصغير مربعات البواقي اللوغاريتمية: ثابت معدل الامتصاص، وعامل تحجيم التصفية، ومعامِل شامل واحد يُطبَّق على جميع قيم Kp. ولم يكن معامِل معاملات التقاسم محددًا مسبقًا؛ بل أُضيف لاحقًا بعد ملاحظة أن النموذج التصاعدي بالغ في تقدير حجم التوزيع في هذه البيانات، وهو يحجّم جميع الأنسجة بالقدر نفسه؛ ولم تُستخدم بيانات المجتمعات المصابة بالسمنة قط في اختياره أو تقديره. واستُبعدت عينة ما قبل الجرعة لكل فرد، فبقيت 120 ملاحظة بعد الجرعة. واستُخدم وزن الجسم الخاص بكل فرد؛ ولم يُسجّل الطول فحُدّد بـ1.76 م. وكانت القيم السكانية متوسطات هندسية عبر الأفراد، وكان التباين بين الأفراد في التصفية هو الانحراف المعياري للوغاريتم عامل التحجيم. وقُيّم الأداء التنبئي بالتحقق المتقاطع باستبعاد فرد واحد في كل مرة. وتُنبئ بمنحنى كل فرد من قيم سكانية مقدّرة من الأفراد الأحد عشر (11) المتبقين، ولخّصنا متوسط خطأ التضاعف، ومتوسط خطأ التضاعف المطلق، ونسبة التراكيز ضمن ضعفين وضمن 1.25 ضعفًا، ونسب المتنبأ به إلى الملاحظ للمساحة تحت المنحنى وللتركيز الأقصى [32]. وقُدّر عدم اليقين في المعاملات بإعادة معاينة الأفراد بطريقة bootstrap (500 إعادة معاينة).

2.7 التأهيل الخارجي في السمنة

استُخدم النموذج المؤهَّل، دون أي تعديل إضافي، لمحاكاة رجال نموذجيين (1.76 م) ونساء نموذجيات (1.63 م) يطابقون خصائص حجم الجسم المُبلغ عنها في كل دراسة خارجية، وقورنت التنبؤات المتوسطة بين الجنسين بمتوسطات المجموعات المنشورة. وبالنسبة لدراسة Gal وزملائه، اشتُق متوسط نسبة TBW إلى IBW في مجموعة السمنة (2.02) من الحجم المُبلغ عنه

لكل كغ من TBW ولكل كغ من IBW. وبالنسبة لدراسة Blouin وزملائه، اشتُقت النسبة المقابلة (1.86) من قيم التصفية المُبلغ عنها. وبالنسبة لدراسة Rohrbaugh وزملائه، اشتُق متوسط أوزان الجسم (57.0 كغ للنحفاء و88.8 كغ للمصابين بالسمنة) من الأحجام المُبلغ عنها باللترات ولكل كغ. وقورن حجم التوزيع الظاهري خلال الطور النهائي بالأحجام الظاهرية المنشورة. كما قارنّا حجم التوزيع المتنبأ به لرجال نموذجيين (1.72 م) ونساء نموذجيات (1.60 م) عبر TBW من 45 إلى 176 كغ بدالة القوة التجريبية التي أبلغ عنها Rizzo وزملاؤه (الحجم = 1.29 × $TBW^{0.74}$). وكان المعيار المحدد مسبقًا لكفاية التنبؤ بمتوسط مجموعة هو نسبة متنبأ به إلى ملاحظ بين 0.8 و1.25؛ كما أُبلغ عن النسب الواقعة ضمن ضعفين.

2.8 المجتمع الافتراضي للبالغين السعوديين

لُوئم توزيع لوغاريتمي طبيعي لـ BMI لكل جنس بالاحتمالات المعيّرة بالعمر المؤرشفة لعام 2022. وسُحب الطول حول متوسط الجنس المنشور بانحراف معياري مفترض 6.5 سم وحدود 140–200 سم، وحُد BMI بين 16 و70 كغ/م². وولّدنا 1,500 رجل و1,500 امرأة افتراضيين. والخليط المتساوي سيناريو مقارنة مفترض وليس تمثيلًا ديموغرافيًا للسعودية. ولا تحدد الفئات الثلاث وحدها ذيول التوزيع الحقيقي؛ فاللوغاريتمية الطبيعية افتراض إضافي.

2.9 سيناريوهات الجرعات والنتائج وعدم اليقين

تلقى كل بالغ افتراضي جرعة تحميل وريدية مقدارها 5 ملغ/كغ على مدى 0.5 ساعة يليها تسريب مستمر بمعدل 0.4 ملغ/كغ/ساعة. وكان الوزن في ملغ/كغ بالتناوب TBW أو AdjBW أو IBW أو LBW. وتمثلت النتائج الأساسية في نسب البالغين ذوي تراكيز بلازمية قدرها 10–20 ملغ/لتر عند نهاية تسريب التحميل وبعد 72 ساعة من المداومة. وتمثلت النتائج الثانوية في النسب فوق 20 ملغ/لتر ودون 10 ملغ/لتر، محللةً إجمالًا وحسب فئة BMI (أقل من 25، و25–29.9، و30–34.9، و35–39.9، و40 كغ/م² أو أكثر). واستُخدم مدى أضيق قدره 5–15 ملغ/لتر تحليلًا للحساسية. ونُقل عدم اليقين في المعاملات بإعادة محاكاة 200 تكرار bootstrap لعامل تحجيم التصفية السكاني وتباينه ومعامِل معاملات التقاسم على عينات فرعية عشوائية من 600 بالغ افتراضي. وأُبلغ عن المئينين 2.5 و97.5 عبر التكرارات بوصفهما فترات عدم يقين 95%. وفي تحليلات الحساسية الموضعية لدى امرأة مرجعية ذات BMI يبلغ 40 كغ/م² (97.3 كغ، 1.56 م)، جرى تغيير الجزء غير المرتبط في البلازما (±20%)، ونسبة الدم إلى البلازما (1.0 مقابل 1.33)، و log P (±1 وحدة)، وثابت تفكك الحمض (7.82 مقابل 8.8)، وعامل تحجيم التصفية (حدود الثقة 95%).

2.10 البرمجيات

أُجريت جميع التحليلات باستخدام Python 3.13 مع NumPy 2.5.3 وSciPy 1.18.1 (الأسس المصفوفية، والمربعات الصغرى، وتحسين Nelder–Mead) وpandas 2.3.3 وMatplotlib 3.11.2. وقُرئت كائنات بيانات R بحزمة rdata. ويقرأ برنامج نصي واحد المدخلات المجمّدة فقط ويعيد توليد كل رقم وجدول وشكل.

3. النتائج

3.1 التنبؤ التصاعدي ومعاملات التقاسم

دون تعديل تجريبي، تنبأ النموذج بتصفية بلازمية قدرها 5.62 لتر/ساعة وحجم حالة مستقرة قدره 0.672 لتر/كغ للرجل المرجعي البالغ وزنه 70 كغ. وفي المقارنة مع بيانات Theoph، أظهرت التنبؤات التصاعدية متوسط خطأ تضاعف قدره 0.559 ومتوسط خطأ تضاعف مطلق قدره 1.898، مع وقوع 61.7% فقط من التراكيز ضمن ضعفين. وتنبأت طريقة Schmitt غير المعايَرة بقيمة Kp للنسيج الدهني قدرها 0.955. وخفضت معايرة Pearce هذه القيمة إلى 0.46 لكنها رفعت قيمتي الكبد والكلية فوق 2 (الجدول 2).

الجدول 2. معاملات تقاسم النسيج إلى البلازما المتنبأ بها للثيوفيلين.

النسيج	Schmitt، غير معايَرة	Schmitt مع معايرة Pearce	النموذج النهائي (بعد التحجيم)
النسيج الدهني	0.955	0.46	0.263
العظم	0.281	0.402	0.23
الدماغ	1.154	0.735	0.42
الأمعاء	0.678	1.03	0.589
القلب	0.645	0.966	0.552
الكلية	0.735	2.298	1.312

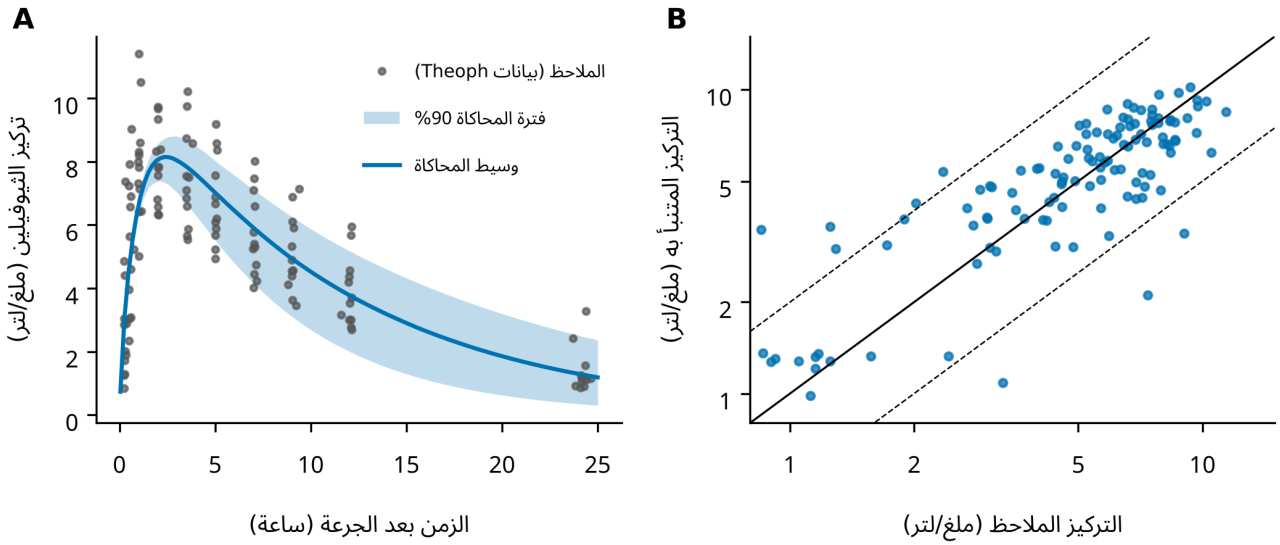
النسيج	Schmitt، غير معايَرة	Schmitt مع معايرة Pearce	النموذج النهائي (بعد التحجيم)
الكبد	0.749	2.491	1.423
الرئة	0.555	0.732	0.418
العضلات	0.573	0.658	0.376
الجلد	1.272	0.93	0.531
الطحال	0.659	0.785	0.448
الحجرة المتبقية	0.878	0.876	0.5

Kp، معامل تقاسم النسيج إلى البلازما. يضرب النموذج النهائي القيم المعايَرة في معامِل معاملات التقاسم الشامل البالغ 0.571 المقدّر من بيانات Theoph. ولا يُطبَّق انحدار المعايرة على الحجرة المتبقية.

3.2 التقدير من الوسط إلى الخارج والتقييم الداخلي

بلغ عامل تحجيم التصفية السكاني المقدّر 0.471 (فاصل الثقة 95%: 0.398–0.533). وقابل التباين بين الأفراد في التصفية معامل اختلاف قدره 27.1%. وبلغ معامِل معاملات التقاسم الشامل 0.571 (0.517–0.625)، وتراوحت التقديرات الفردية بين 0.422 و0.803. وبلغ ثابت معدل الامتصاص السكاني 1.08 ساعة$^{-1}$. وتراوحت التصفيات الفردية بين 19.2 و54.6 مل/ساعة/كغ (الوسيط 41.8 مل/ساعة/كغ)، وبلغ وسيط حجم الحالة المستقرة الفردي 0.432 لتر/كغ. وبالنسبة للرجل المرجعي، تنبأ النموذج المؤهَّل بتصفية قدرها 2.72 لتر/ساعة، وحجم حالة مستقرة قدره 0.428 لتر/كغ، ونصف عمر نهائي قدره 7.7 ساعة. وبذلك كانت التصفية التصاعدية أعلى بمقدار 2.07 ضعفًا من التصفية التي تدعمها البيانات الملاحظة.

في التنبؤ باستبعاد فرد واحد في كل مرة، بلغ متوسط خطأ التضاعف 1.041 ومتوسط خطأ التضاعف المطلق 1.304. ومن التراكيز المستبعدة، وقع 93.3% ضمن ضعفين و55.0% ضمن 1.25 ضعفًا (الشكل 1). وبلغت النسبة الهندسية المتوسطة للمساحة تحت المنحنى المتنبأ بها إلى الملاحظة 1.014 (المدى 0.61–1.39)؛ ووقع جميع الأفراد الاثني عشر (12) ضمن ضعفين و9 منهم ضمن 1.25 ضعفًا. وبالنسبة للتركيز الأقصى، بلغت النسبة الهندسية المتوسطة 0.947، مع وقوع 9 أفراد ضمن 1.25 ضعفًا.



الشكل 1. التأهيل الداخلي لنموذج الثيوفيلين مقابل مجموعة بيانات Theoph المفتوحة. (A) تراكيز المصل الملاحظة بعد جرعة فموية واحدة (نقاط؛ 12 بالغًا) مع الوسيط وفترة 90% لـ200 بالغ محاكى بوزن جسم مماثل تلقّوا 4.5 ملغ/كغ. (B) التراكيز المتنبأ بها باستبعاد فرد واحد في كل مرة مقابل التراكيز الملاحظة على محاور لوغاريتمية؛ ويمثل الخط المتصل خط التطابق، وتحدد الخطوط المتقطعة حدود الضعفين.

3.3 التأهيل الخارجي في السمنة

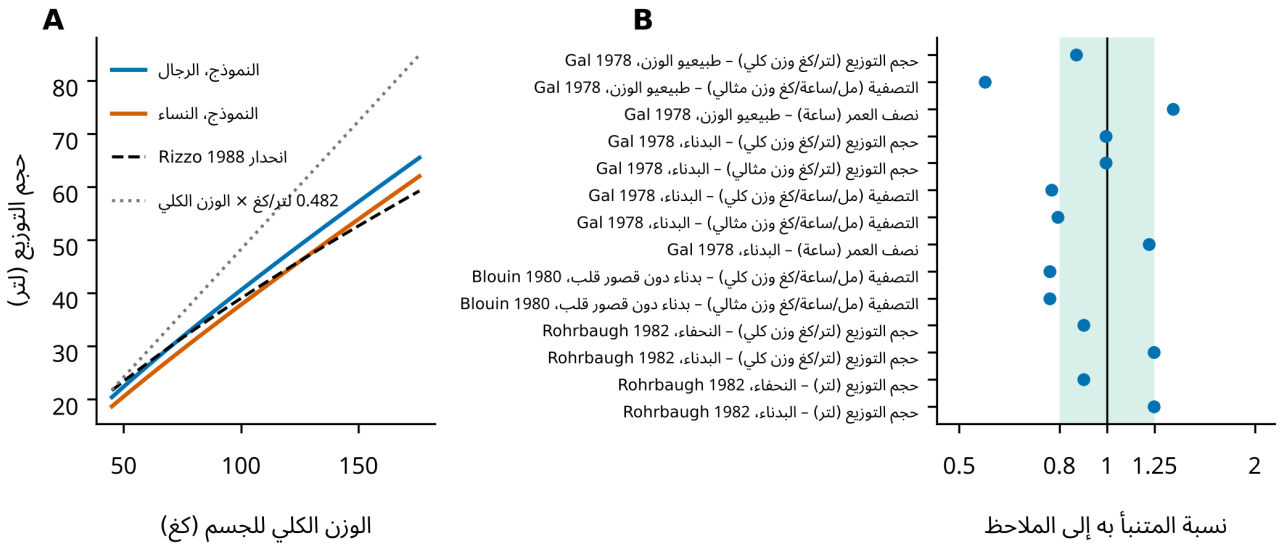
استوفت 8 من 14 قيمة خارجية فقط معيار 0.8–1.25 المحدد مسبقًا. واستوفته قيم الحجم السبع، بينما قُدرت التصفية بأقل من الواقع بنسب تقارب 0.56–0.79. ووقوع جميع القيم ضمن مجال الضعفين الثانوي لا يلغي فشل معيار تأهيل التصفية

الأصلي. لذلك قُيم النموذج جزئيًا للتوزيع ولم يتأهل بما يكفي للتعرض المطلق أثناء المداومة. وتبقى مقارنة دالة Rizzo وحساسية معاملات التقاسم وصفيتين (الجدول 3 والشكل 2).

الجدول 3. التأهيل الخارجي لنموذج الثيوفيلين مقابل دراسات منشورة مستقلة لبالغين مصابين بالسمنة وغير مصابين بها.

الدراسة (المجموعة)	المقياس	الملاحظ	المتنبأ به	النسبة
Gal 1978 (طبيعيو الوزن)	Vd، لتر/كغ TBW	0.482	0.417	0.866
Gal 1978 (طبيعيو الوزن)	CL، مل/ساعة/كغ IBW	63.0	35.524	0.564
Gal 1978 (طبيعيو الوزن)	t1/2، ساعة	6.0	8.182	1.364
Gal 1978 (المصابون بالسمنة)	Vd، لتر/كغ TBW	0.382	0.38	0.995
Gal 1978 (المصابون بالسمنة)	Vd، لتر/كغ IBW	0.77	0.766	0.995
Gal 1978 (المصابون بالسمنة)	CL، مل/ساعة/كغ TBW	32.8	25.247	0.77
Gal 1978 (المصابون بالسمنة)	CL، مل/ساعة/كغ IBW	64.1	50.89	0.794
Gal 1978 (المصابون بالسمنة)	t1/2، ساعة	8.6	10.47	1.217
Blouin 1980 (مصابون بالسمنة دون قصور القلب)	CL، مل/ساعة/كغ TBW	34.5	26.387	0.765
Blouin 1980 (مصابون بالسمنة دون قصور القلب)	CL، مل/ساعة/كغ IBW	64.3	49.179	0.765
Rohrbaugh 1982 (النحفاء)	Vd، لتر/كغ TBW	0.472	0.423	0.896
Rohrbaugh 1982 (المصابون بالسمنة)	Vd، لتر/كغ TBW	0.321	0.4	1.246
Rohrbaugh 1982 (النحفاء)	Vd، لتر	26.9	24.106	0.896
Rohrbaugh 1982 (المصابون بالسمنة)	Vd، لتر	28.5	35.505	1.246

النسبة، متوسط المجموعة المتنبأ به مقسومًا على الملاحظ. CL، التصفية البلازمية الكلية؛ IBW، الوزن المثالي للجسم؛ t1/2، نصف عمر الإطراح النهائي؛ TBW، الوزن الكلي للجسم؛ Vd، حجم التوزيع الظاهري (قيمة النموذج: حجم الطور النهائي). والقيم الملاحظة متوسطات مجموعات من الملخصات المستشهد بها [9, 10, 11]؛ ولم يُستخدم أيٌّ منها في تقدير المعاملات.



الشكل 2. التأهيل الخارجي لتصرّف الثيوفيلين المتنبأ به عبر أحجام الجسم. (A) حجم التوزيع المتنبأ به في الطور النهائي لرجال نموذجيين (1.72 م) ونساء نموذجيات (1.60 م) عبر الوزن الكلي للجسم (TBW)، مقارنةً بدالة القوة المنشورة لدى Rizzo وزملائه وبالتحجيم التناسبي البسيط عند 0.482 لتر/كغ. (B) نسب المتنبأ به إلى الملاحظ لـ14 متوسط مجموعة منشورًا؛ ويحدد الشريط المظلل المدى 0.8–1.25. CL، التصفية؛ HF، قصور القلب؛ IBW، الوزن المثالي للجسم؛ t1/2، نصف العمر؛ Vd، حجم التوزيع.

3.4 المجتمع السعودي الافتراضي

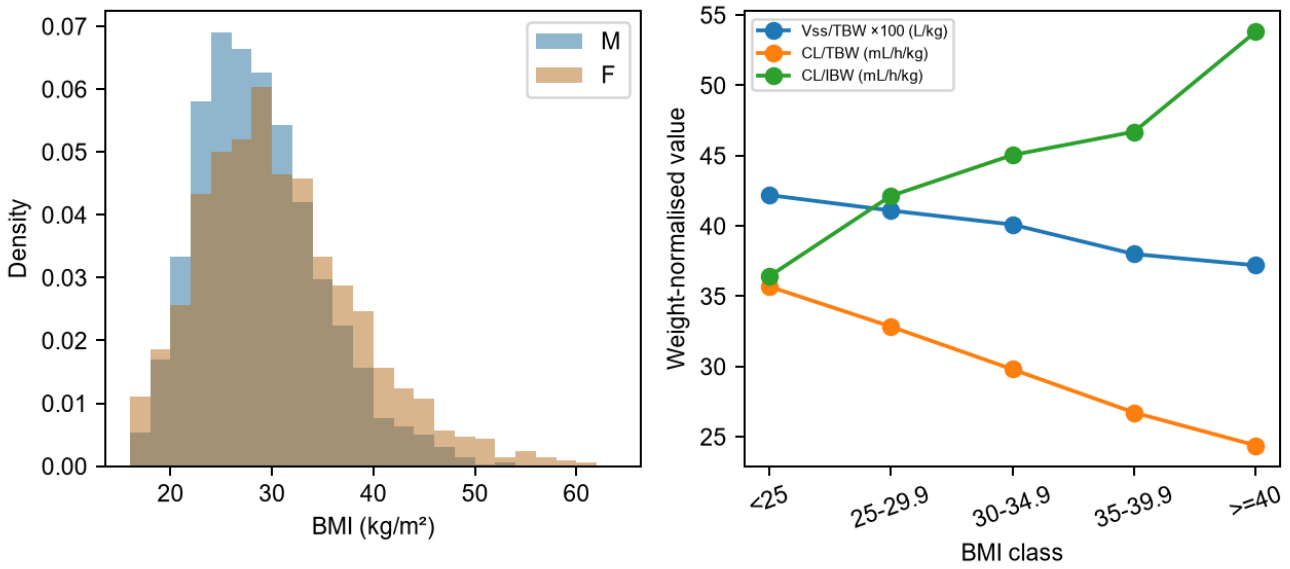
أعطت السيناريوهات المعدلة انتشارًا ملائمًا لفئتي BMI ≥25 و≤30 قدره 72.2% و38.4% لدى الرجال، مقابل المدخلين المؤرشفين 72.7% و38.1%؛ و75.2% و48.6% لدى النساء، مقابل 75.8% و48.3%. وبلغ وسيط BMI 28.2 و29.7 كغ/م². وكانت ذيول ≤40 الملائمة 4.5% و12.2%؛ وهي ذيول مشتقة من النموذج لا انتشار وطني مرصود. وفي الأفراد الافتراضيين الثلاثة آلاف بلغت السمنة 42.7% وBMI ≥40 نسبة 8.5%، ووسيط الوزن 75.5 كغ (المئينان 5–95: 49.9–113.7).

يعرض الجدول 4 الملخصات المعدلة. فمن أدنى إلى أعلى فئة BMI انخفض وسيط Vss/TBW من 0.422 إلى 0.372 لتر/كغ، وCL/TBW من 35.700 إلى 24.387 مل/ساعة/كغ، وارتفع CL/IBW من 36.401 إلى 53.827 مل/ساعة/كغ. وارتفع وسيط نصف العمر من 8.153 إلى 10.642 ساعة. وهذه تنبؤات تحت افتراضات الفسيولوجيا والتباين المحددة.

الجدول 4. تصرّف الثيوفيلين المتنبأ به في المجتمع الافتراضي للبالغين السعوديين حسب فئة مؤشر كتلة الجسم.

BMI	n	TBW kg	IBW kg	LBW kg	Vss L	CL L/h	t1/2 h	Vss/TBW (لتر/كغ)	CL/TBW (مل/ساعة/كغ)	CL/IBW (مل/ساعة/كغ)
25>	814	59.1	58.9	44.4	24.64	2.061	8.15	0.422	35.700	36.401
25-29.9	904	72.5	57.6	50.8	29.41	2.390	8.61	0.411	32.847	42.132
30-34.9	664	84.3	56.6	52.6	33.55	2.501	9.25	0.401	29.803	45.046
35-39.9	364	96.3	54.2	51.2	36.77	2.585	10.03	0.380	26.724	46.704
40=<	254	112.9	51.1	53.9	42.53	2.735	10.64	0.372	24.387	53.827

القيم وسيطات. BMI، مؤشر كتلة الجسم؛ CL، التصفية البلازمية الكلية؛ IBW، الوزن المثالي للجسم؛ LBW، الوزن الخالي من الدهون؛ n، عدد البالغين الافتراضيين؛ t1/2، نصف العمر النهائي؛ TBW، الوزن الكلي للجسم؛ Vss، حجم التوزيع في الحالة المستقرة.



الشكل 3. سيناريو BMI السعودي المعدل المعيّر بالعمر لعام 2022. يسارًا: BMI لدى 1,500 رجل و1,500 امرأة افتراضيين؛ ويمينًا: ملخصات التصرف الدوائي المنسوبة إلى الوزن بحسب الفئة. خليط السكان وأشكال توزيعاته افتراضات وليست عينة مرضى سعوديين. ضُرب Vss/TBW في 100 للعرض كما في الوسم، ووحدة التصفية مل/ساعة/كغ.

3.5 بلوغ الهدف العلاجي وفق مقاييس الجرعات

وضع التحميل وفق TBW وAdjBW جميع الأفراد الافتراضيين ضمن 10–20 ملغ/لتر تحت افتراضات النموذج. وفي أعلى فئة BMI كان وسيط التركيز بنهاية التحميل 17.0 و11.5 ملغ/لتر على التوالي؛ وأعطى IBW وسيطًا 7.9 ملغ/لتر دون أي فرد ضمن المدى. ولا يثبت ذلك نجاحًا سريريًا بنسبة 100%؛ فتراكيز التحميل تعتمد على أحجام التوزيع الممثلة، ولم يُنمذج تباين معاملات التقاسم بين الأفراد بصورة كاملة.

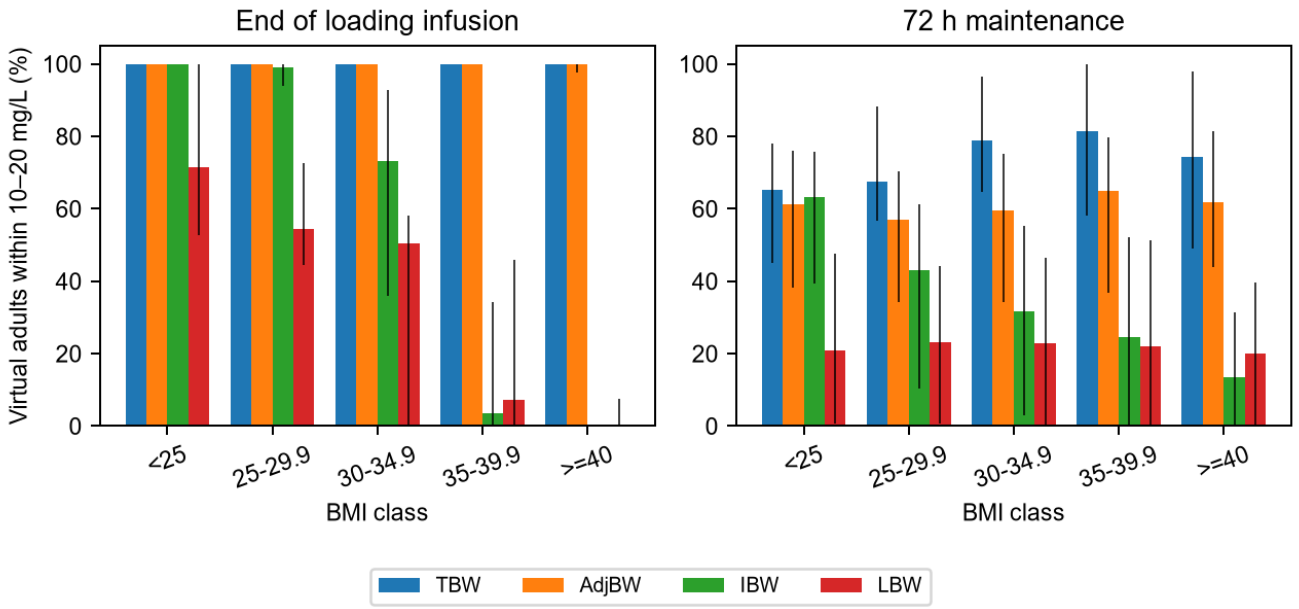
عند 72 ساعة أعطى TBW نسبة 71.7% ضمن المدى إجمالًا و7.4% فوق 20 ملغ/لتر. وعند BMI ≥40 أعطى 74.4% ضمن المدى (فاصل عدم يقين المعاملات 95% 49.0–98.0) و22.8% فوقه. وأعطى AdjBW نسبة 60.1% ضمن المدى إجمالًا؛ وفي أعلى فئة أعطى 61.8% ضمنه (43.9–81.4) و0.4% فوقه و37.8% دون 10 ملغ/لتر. وأعطى IBW نسبة 13.4% ضمن المدى في هذه الفئة. وتنقل الفواصل عدم يقين المعاملات وأثر المعاينة الفرعية، لا جميع أوجه عدم اليقين الفسيولوجي والبنيوي.

مع الهدف البديل 5–15 ملغ/لتر، بلغت نسب المداومة ضمن المدى عند BMI ≥40: TBW 40.5%, AdjBW 87.4%, IBW 93.7%, LBW 95.7%. ويعتمد ترتيب المقاييس على المدى المختار وتحيز التصفية غير المحلول.

الجدول 5. نسبة البالغين السعوديين الافتراضيين ضمن 10–20 ملغ/لتر حسب مقياس الجرعة، إجمالًا وفي أعلى فئة لمؤشر كتلة الجسم.

% h below 72	% h above 72	interval 95%	% h in 72	% Loading in	n	BMI	Scalar
21.0	7.4	87.3–61.6	71.7	100.0	3000	all	TBW
2.8	22.8	98.0–49.0	74.4	100.0	254	40=<	TBW
38.9	1.1	73.3–37.2	60.1	100.0	3000	all	AdjBW
37.8	0.4	81.4–43.9	61.8	100.0	254	40=<	AdjBW
58.3	0.4	58.8–15.3	41.3	73.6	3000	all	IBW
86.6	0.0	31.3–0.0	13.4	0.0	254	40=<	IBW
77.9	0.0	46.4–0.5	22.0	47.9	3000	all	LBW
79.9	0.0	39.7–0.0	20.1	0.0	254	40=<	LBW

النظام العلاجي: جرعة تحميل وريدية قدرها 5 ملغ/كغ على مدى 0.5 ساعة تليها 0.4 ملغ/كغ/ساعة، حيث يشير ملغ/كغ إلى المقياس المذكور. AdjBW، الوزن المعدَّل للجسم ([IBW + 0.4 × [TBW - IBW])؛ BMI، مؤشر كتلة الجسم (كغ/م2)؛ IBW، الوزن المثالي للجسم؛ LBW، الوزن الخالي من الدهون؛ TBW، الوزن الكلي للجسم؛ UI، فترة عدم اليقين عبر 200 تكرار bootstrap للمعاملات السكانية. وترد النتائج لجميع فئات BMI في الجدول التكميلي.



الشكل 4. بلوغ الهدف المعدل بحسب فئة BMI باستخدام أدلة مؤرشفة منشورة قبل 2026. تمثل الأعمدة النسبة ضمن 10–20 ملغ/لتر بنهاية التحميل وعند 72 ساعة، والخطوط فواصل إعادة معاينة المعاملات 95% من 200 تكرار. والنتائج محاكاة مشروطة وليست توصيات جرعات سريرية.

3.6 تحليلات الحساسية

لدى المرأة المرجعية ذات BMI يبلغ 40 كغ/م^2 (97.3 كغ) التي تتلقى جرعات معتمدة على IBW، بلغ حجم الحالة المستقرة المتنبأ به 36.5 لترًا والتصفية 2.36 لتر/ساعة. وعبر تحليلات الحساسية الموضعية، تراوح التركيز عند 72 ساعة بين 6.9 و10.2 ملغ/لتر، مقارنةً بقيمة أساسية قدرها 8.3 ملغ/لتر. وكان للجزء غير المرتبط في البلازما ولعامل تحجيم التصفية أكبر تأثير (التركيز عند 72 ساعة 9.7 و7.3 ملغ/لتر عند الحدين الأدنى والأعلى لعامل التحجيم). وغيّر تعديل log P بوحدة واحدة حجم الحالة المستقرة من 29.189 إلى 59.773 لترًا، لكنه لم يغيّر التركيز عند 72 ساعة إلا قليلًا. وكان تأثير نسبة الدم إلى البلازما ضئيلًا (حجم الحالة المستقرة 34.9 مقابل 36.5 لترًا).

4. المناقشة

4.1 النتائج الرئيسية

استبدل التطبيق المعدل أدلة السكان اللاحقة لـ2025 بالإصدار المؤرشف المنشور في 2024 لوصف سيناريو سعودي معيّر بالعمر لعام 2022. وأُعيد الحساب الكامل للنموذج وتحليل عدم اليقين من 200 تكرار. وأعطت مقاييس الجرعات تعرضًا مختلفًا، لكن التقييم الخارجي يدعم أحجام التوزيع أكثر من التصفية. ويحد فشل معيار التصفية المحدد مسبقًا تفسير المداومة؛ ولا تثبت المحاكاة المقياس الأفضل سريريًا.

4.2 المقارنة مع الدراسات السابقة

تتفق النتائج مع الرسالة الأكثر اتساقًا في الأدبيات السريرية عن الثيوفيلين. فقد وجد Gal وزملاؤه أن حجم التوزيع لكل كغ من TBW كان متماثلًا لدى المصابين بالسمنة وطبيعيي الوزن، وأوصوا باستخدام TBW للتحميل [9]. وأعاد النموذج إنتاج حجم مجموعة السمنة لديهم بدقة شبه تامة، وأوضح السبب: يتوزع الثيوفيلين أساسًا في ماء الجسم، وتقاسمه في النسيج الدهني منخفض، وإن لم يكن مهملًا، مقارنةً بالنسيج الخالي من الدهون. ويقع الأس التجريبي البالغ 0.74 الذي أبلغ عنه Rizzo وزملاؤه [12] بين التحجيم التناسبي وانعدام التحجيم، وأبقى أس النموذج البالغ 0.87 الأحجام المتنبأ بها ضمن نحو 11% من دالتهم على امتداد مدى الأوزان كله. وفي المقابل، أشارت معاملات تقاسم Schmitt غير المعايَرة إلى تحجيم للحجم مع TBW يفوق التناسب. ولو استُخدمت، لبالغ النموذج في تقدير الحجم بما يصل إلى 68% عند أعلى الأوزان. ويتسق هذا مع الانحياز المعروف للطريقة غير المعايَرة في المركّبات المحبة للماء ومع الغرض من معايرة Pearce [22]. وقد بُني استنتاج Rohrbaugh وزملائه [11] بوجوب استخدام IBW للتحميل على مجموعة سمنة أصغر ذات حجم أقل لكل كغ من TBW؛ وقد تنبأ النموذج بحجم تلك المجموعة أعلى بنسبة 25%. وفضّل Zahorska-Markiewicz وزملاؤه كذلك [13] IBW. ولذلك قد يعكس بعض الاختلاف بين الدراسات التاريخية صغر العينات والفروق في تركيب الجسم، وهو ما يستطيع نموذج آلي معالجته مباشرة.

تختلف الدراسات التاريخية في التدخين والمرض وحجم الجسم، وهي عوامل تغير تصفية الثيوفيلين [10, 14, 34, 35]. وقدر النموذج التصفية بأقل من الواقع ولم يحل هذه المتغيرات. ولا يجوز افتراض أن تحجيم كتلة الكبد ديموغرافيًا يلتقط تغير نشاط الإنزيمات في السمنة [15]. وتبقى الفروق دون حل، ولا تُصلح بمجرد وصف التنبؤات بأنها ضمن ضعفين.

يوضح اختلاف التصفية في النموذج الأولي حدود الاستقراء من المختبر إلى الجسم الحي [27]. وأُبلغ عن التعديل التجريبي صراحةً دون استخدام ملخصات السمنة لتقدير المعاملات. ويمنع ذلك إعادة استخدام أهداف التقييم في التقدير مباشرةً، لكنه لا يؤهل نموذجًا يفشل المعيار المحدد مسبقًا. ووُصف صراحةً معامل التقاسم اللاحق وتصحيح حد نشر الأدلة.

4.3 الانعكاسات على الممارسة في المملكة العربية السعودية

يرتبط السيناريو المعيّر بالعمر بأسئلة منهجية في السعودية، لكنه لا يقدر توزيع المرضى الحاليين أو احتياجات جرعاتهم. وتعتمد مقارنة التحميل على نموذج التوزيع المفترض، وتتأثر المداومة إضافةً إلى ذلك بنقص تقدير التصفية. ولا تستخدم نسب بلوغ الهدف أو ترتيب المقاييس الظاهري لاختيار جرعة لمريض. ويلزم قبل التطبيق تراكيز محلية مرصودة وبيانات التدخين والأمراض المرافقة والمراقبة العلاجية.

4.4 نقاط القوة والقيود

تشمل نقاط القوة المدخلات المفتوحة وفصل التقدير عن التقييم الخارجي ومصدر سكان مؤرشف منشور قبل 2026، والإبلاغ الصريح عن عدم اكتمال التأهيل وإعادة السيناريو المعدل مع عدم يقين المعاملات.

تشمل القيود الأهداف الخارجية التاريخية المقتبسة من الملخصات، وغياب الطول والجنس والتدخين في Theoph، ومعامل التقاسم الشامل اللاحق، وعدم اكتمال تأهيل التصفية وتباين التقاسم بين الأعضاء. ومصدر BMI معيّر بالعمر، وخليط الجنسين المتساوي والذيل اللوغاريتمي وتباين الطول افتراضات، دون أوزان انتشار خاصة بالعمر. وتغفل فواصل إعادة المعاينة عدم يقين بنيويًا وفسيولوجيًا مهمًا. ولم تُستخدم تراكيز مرضى سعوديين للتحقق؛ فالنتائج محاكاة حرائكية مشروطة لا فعالية أو سمية سريرية.

4.5 البحوث المستقبلية

ينبغي استخدام بيانات المراقبة العلاجية السعودية مع الطول والوزن والعمر والتدخين والأمراض المرافقة والأدوية المتداخلة. ويلزم تقييم نموذج التصفية وتحسينه بمشاهدات مستقلة قبل استخدام تنبؤات المداومة سريريًا. وقد يحل نموذج سكان مقيمين خاص بالعمر محل سيناريو المقارنة المعيّر الحالي.

5. الاستنتاجات

أعاد نموذج الثيوفيلين إنتاج أحجام التوزيع المنشورة بصورة أفضل من التصفية. وأنتجت إعادة التحليل بأدلة NCD-RisC المؤرشفة المنشورة في 2024 سيناريو مقارنة سعوديًا معيّرًا بالعمر لعام 2022. وغيرت مقاييس الوزن التعرض المتوقع، لكن عدم اكتمال تأهيل التصفية وافتراضات السكان والتباين تمنع توصيات الجرعات السريرية.

الإقرارات

التمويل: NA

تضارب المصالح: NA

بيان مجلس المراجعة المؤسسية: استخدمت هذه الدراسة بيانات متاحة علنًا وغير محددة للهوية وإحصاءات موجزة منشورة فقط؛ ولم يُستقطب أي مشاركين من البشر، ولم تُطلب أي موافقة أخلاقية ولم يُدَّعَ الحصول عليها.

بيان الموافقة المستنيرة: لا ينطبق (بيانات عامة غير محددة للهوية).

إتاحة البيانات: استُخدمت بيانات Theoph الفردية ومدخلات المركب والفسيولوجيا المشتقة من httk وتقديرات الطول المنشورة وبيانات BMI لبلدان NCD-RisC المنشورة في 2024 Lancet. والمصدر المؤرشف https://: ncdrisc.org/archives.html، مع صفوف السعودية لعام 2022 من NCD_RisC_Lancet_2024_BMI_age_standardised_country.csv. وسنة نشر الأدلة 2024، بينما حدث الاسترجاع وإعادة الحساب في 2026. ولم تُستخدم ملفات WHO المحدثة في 2026 في التطبيق المعدل.

مساهمات المؤلفين: NA

المراجع

[1] Althumiri NA, Basyouni MH, AlMousa N, AlJuwaysim MF, Almubark RA, BinDhim NF, et al. Obesity in Saudi Arabia in 2020: Prevalence, Distribution, and Its Current Association with Various Health Conditions. Healthcare (Basel). 2021;9(3):311. doi:10.3390/healthcare9030311

[2] Althumiri NA, Bindhim NF, Al-Rayes SA, Alumran A. Mapping Obesity Trends in Saudi Arabia: A Four-Year Description Study. Healthcare (Basel). 2024;12(20):2092. doi:10.3390/healthcare12202092

[3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403(10431):1027-1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2

[4] Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. Clin Pharmacokinet. 2010;49(2):71-87. doi:10.2165/11318100-000000000-00000

[5] van Valkengoed DW, Krekels EHJ, Knibbe CAJ. All You Need to Know About Allometric Scaling: An Integrative Review on the Theoretical Basis, Empirical Evidence, and Application in Human Pharmacology. Clin Pharmacokinet. 2025;64(2):173-192. doi:10.1007/s40262-024-01444-6

[6] Barnes PJ. Theophylline. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):901-906. doi:10.1164/rccm.201302-0388PP

[7] Al-Moamary MS, Alhaider SA, Allehebi R, Idrees MM, Zeitouni MO, Al Ghobain MO, et al. The Saudi initiative for asthma – 2024 update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children. Ann Thorac Med. 2024;19(1):1-55. doi:10.4103/atm.atm_248_23

[8] Yang Q, Tang P, Zhang X. Effects of additional oral theophylline with inhaled therapy in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2025;20(5):e0321984. doi:10.1371/journal.pone.0321984

[9] Gal P, Jusko WJ, Yurchak AM, Franklin BA. Theophylline disposition in obesity. Clin Pharmacol Ther. 1978;23(4):438-444. doi:10.1002/cpt1978234438

[10] Blouin RA, Elgert JF, Bauer LA. Theophylline clearance: Effect of marked obesity. Clin Pharmacol Ther. 1980;28(5):619-623. doi:10.1038/clpt.1980.212

[11] Rohrbaugh TM, Danish M, Ragni MC, Yaffe SJ. The effect of obesity on apparent volume of distribution of theophylline. Pediatr Pharmacol (New York). 1982;2(1):75-83. PMID: 7110759.

[12] Rizzo A, Mirabella A, Bonanno A. Effect of body weight on the volume of distribution of theophylline. Lung. 1988;166(5):269-276. doi:10.1007/BF02714057

[13] Zahorska-Markiewicz B, Waluga M, Zielinski M, Klin M. Pharmacokinetics of theophylline in obesity. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996;34(9):393-5. PMID: 8880289.

[14] Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW. Factors affecting theophylline clearances: Age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. J Pharm Sci. 1979;68(11):1358-1366. doi:10.1002/jps.2600681106

[15] Ghobadi C, Johnson TN, Aarabi M, Almond LM, Allabi AC, Rowland-Yeo K, et al. Application of a Systems Approach to the Bottom-Up Assessment of Pharmacokinetics in Obese Patients. Clin Pharmacokinet. 2011;50(12):809-822. doi:10.2165/11594420-000000000-00000

[16] Burhanuddin K, Mohammed A, Burhanuddin NA, Badhan RKS. Precision Medicine in Oncology: Imatinib Dosing in the Obese Cancer Population Using Virtual Clinical Trials. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2025;14(6):1050-1064. doi:10.1002/psp4.70018

[17] McCann S, Helfer VE, Balevic SJ, Muller WJ, van den Anker JN, Al-Uzri A, et al. Physiologically Based and Population Pharmacokinetic Modeling of Midazolam in Children With Obesity Using Real-World Data. Clin Transl Sci. 2025;18(5):e70247. doi:10.1111/cts.70247

[18] US Food and Drug Administration. Physiologically based pharmacokinetic analyses: format and content. Guidance for industry. Silver Spring (MD): FDA; 2018. Available from: https://www.fda.gov/media/101469/download

[19] Pearce RG, Setzer RW, Strope CL, Sipes NS, Wambaugh JF. httk: R Package for High-Throughput Toxicokinetics. J Stat Softw. 2017;79(4):1-26. doi:10.18637/jss.v079.i04

[20] Schmitt W. General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients. Toxicol In Vitro. 2008;22(2):457-467. doi:10.1016/j.tiv.2007.09.010

[21] Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-1095. doi:10.1023/A:1018943613122

[22] Pearce RG, Setzer RW, Davis JL, Wambaugh JF. Evaluation and calibration of high-throughput predictions of chemical distribution to tissues. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2017;44(6):549-565. doi:10.1007/s10928-017-9548-7

[23] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. eLife. 2016;5:e13410. doi:10.7554/eLife.13410

[24] Kilford PJ, Gertz M, Houston JB, Galetin A. Hepatocellular Binding of Drugs: Correction for Unbound Fraction in Hepatocyte Incubations Using Microsomal Binding or Drug Lipophilicity Data. Drug Metab Dispos. 2008;36(7):1194-1197. doi:10.1124/dmd.108.020834

[25] Yun YE, Edginton AN. Correlation-based prediction of tissue-to-plasma partition coefficients using readily available input parameters. Xenobiotica. 2013;43(10):839-852. doi:10.3109/00498254.2013.770182

[26] Lombardo F, Berellini G, Obach RS. Trend Analysis of a Database of Intravenous Pharmacokinetic Parameters in Humans for 1352 Drug Compounds. Drug Metab Dispos. 2018;46(11):1466-1477. doi:10.1124/dmd.118.082966

[27] Wood FL, Houston JB, Hallifax D. Clearance Prediction Methodology Needs Fundamental Improvement: Trends Common to Rat and Human Hepatocytes/Microsomes and Implications for Experimental Methodology. Drug Metab Dispos. 2017;45(11):1178-1188. doi:10.1124/dmd.117.077040

[28] Paixão P, Gouveia LF, Morais JAG. Prediction of the human oral bioavailability by using in vitro and in silico drug related parameters in a physiologically based absorption model. Int J Pharm. 2012;429(1-2):84-98. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.03.019

[29] Varma MVS, Obach RS, Rotter C, Miller HR, Chang G, Steyn SJ, et al. Physicochemical Space for Optimum Oral Bioavailability: Contribution of Human Intestinal Absorption and First-Pass Elimination. J Med Chem. 2010;53(3):1098-1108. doi:10.1021/jm901371v

[30] Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of Lean Bodyweight. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):1051-1065. doi:10.2165/00003088-200544100-00004

[31] Pai MP, Paloucek FP. The Origin of the “Ideal” Body Weight Equations. Ann Pharmacother. 2000;34(9):1066-1069. doi:10.1345/aph.19381

[32] Guest EJ, Aarons L, Houston JB, Rostami-Hodjegan A, Galetin A. Critique of the Two-Fold Measure of Prediction Success for Ratios: Application for the Assessment of Drug-Drug Interactions. Drug Metab Dispos. 2011;39(2):170-173. doi:10.1124/dmd.110.036103

[33] Curry L, Alrubia S, Bois FY, Clayton R, El-Khateeb E, Johnson TN, et al. A guide to developing population files for physiologically-based pharmacokinetic modeling in the Simcyp Simulator. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2024;13(9):1429-1447. doi:10.1002/psp4.13202

[34] Plowchalk DR, Rowland Yeo K. Prediction of drug clearance in a smoking population: modeling the impact of variable cigarette consumption on the induction of CYP1A2. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(6):951-960. doi:10.1007/s00228-011-1189-y

[35] Haraya K, Kato M, Chiba K, Sugiyama Y. Prediction of inter-individual variability on the pharmacokinetics of CYP1A2 substrates in non-smoking healthy volunteers. Drug Metab Pharmacokinet. 2016;31(4):276-284. doi:10.1016/j.dmpk.2016.03.003

[36] Hanke N, Frechen S, Moj D, Britz H, Eissing T, Wendl T, et al. PBPK Models for CYP3A4 and P-gp DDI Prediction: A Modeling Network of Rifampicin, Itraconazole, Clarithromycin, Midazolam, Alfentanil, and Digoxin. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2018;7(10):647-659. doi:10.1002/psp4.12343