

بررسی الگوی مصرف منطقی داروی فنی توئین بر اساس شاخصهای فارماکوکینتیک در بیماران با ترومای سر

* دکتر مجید شهرتی^۱، دکتر مجتبی مجتهدزاده^۲

چکیده

سابقه و هدف: فنی توئین یک داروی ضد تشنج است که باعث پایدار نمودن غشاء سلولهای عصبی شده و انتشار حملات تشنجی را از طریق افزایش خروج و یا کاهش ورود یونهای سدیم از غشاء سلول محدود می سازد. با توجه به فارماکوکینتیک خاص این دارو و ارتباط مهمی که غلظت آزاد دارو با سطح خونی آلبومین دارد و به جهت تغییراتی که در میزان آلبومین سرم در بیماران با ترومای سر بوجود می آید توجه به تغییرات فارماکوکینتیک و تنظیم دوز دارو در این بیماران اهمیت پیدا می کند. **مواد و روشها:** در این مقاله توصیفی ۸۳ بیمار ۱۸ تا ۵۰ ساله که همگی دچار ترومای سر شده و در بخش ICU بستری بودند، وارد مطالعه شدند. از این بیماران که داروی فنی توئین را بر اساس دستور پزشک معالج دریافت میکردند نمونه خونی در زمانهای مشخص اخذ میشد و سپس غلظت خونی فنی توئین بروش (Fluorescence polarization Immunoassay technique) FPIA اندازه گیری شده و بر اساس محاسبات فارماکوکینتیک جمعیتی (population pharmacokinetic) دوز دریافتی فنی توئین برای هر بیمار محاسبه و با دوز تجویز شده در بخش مقایسه گردید.

یافته ها: بین دوزهای نگهدارنده محاسبه شده بر اساس غلظت های پیک و تراف و محاسبات فارماکوکینتیک با دوز تجویز شده در بخش برای هر بیمار اختلاف معنی داری مشاهده می شود ($p < 0/01$). همچنین بین متوسط V_{max} (ماکزیمم سرعت متابولیسم دارو) در بیماران مورد مطالعه با متوسط V_{max} گزارش شده بر اساس سایر مقالات و در سایر نژادها اختلاف معنی داری مشاهده می شود ($p < 0/05$). **نتیجه گیری:** از مطالعه حاضر، چنین نتیجه گیری می شود که در اکثر موارد (۷۱٪) بدلیل تغییرات فارماکوکینتیک در این بیماران، غلظت خونی فنی توئین خارج از محدوده درمانی می باشد و با توجه به متوسط V_{max} در جمعیت مورد بررسی، اندازه گیری سطح خونی فنی توئین و بخصوص پارامترهای فارماکوکینتیک نظیر V_{max} و اصلاح دوز درمانی بر اساس این پارامترها یک ضرورت کلینیکی می باشد.

کلمات کلیدی: ترومای سر، فنی توئین، ماکزیمم سرعت متابولیسم دارو

مقدمه

می سازد. با توجه به فارماکوکینتیک خاص این دارو و ارتباط مهمی که غلظت آزاد دارو با سطح خونی آلبومین دارد و به جهت تغییراتی که در میزان آلبومین سرم در بیماران با ترومای سر بوجود می آید و همچنین هیپرمتابولیک و هیپوکاتابولیک شدن بیماران متعاقب ترومای سر توجه به تغییرات فارماکوکینتیک و تنظیم دوز دارو در این بیماران اهمیت پیدا می کند. مطالعات گسترده ای در خصوص استفاده از

فنی توئین از جمله داروهای ضد تشنج است که بدلیل وجود فرم تزریقی آن و ایجاد خواب آلودگی کمتر و اثرات همودینامیکی موجه تر، نسبت به بقیه داروهای ضد صرع استفاده وسیعی پیدا کرده است (۱). فنی توئین یک داروی ضد تشنج است که باعث پایدار نمودن غشاء سلولهای عصبی شده و انتشار حملات تشنجی را از طریق افزایش خروج و یا کاهش ورود یونهای سدیم از غشاء سلول محدود

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیائی (نویسنده مسئول)
۲- استاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، گروه داروسازی بالینی، مرکز آموزشی-درمانی سینا

می شدند. از بین بیمارانی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند بصورت تصادفی تعدادی بیمار انتخاب شدند.

جمع آوری نمونه های سرمی بیماران:

نمونه گیری خون از تمام بیماران بعد از پنج دوز از مصرف فنی توئین صورت می گرفت. نمونه های سرمی تراف، نیم ساعت قبل از دوز دوم و نمونه های سرمی پیک نیم تا یک ساعت بعد از تجویز دوز دارو گرفته می شدند. برای هر نمونه ۵ سی سی خون سیاهرگی از بیمار گرفته می شد. اطلاعات مورد نیاز مطالعه نظیر دوز مصرفی فنی توئین، زمان شروع مصرف دارو و زمان پایان مصرف دارو و همچنین زمانهای دقیق نمونه گیری از بیماران در فرمهای مخصوص به دقت ثبت می شدند. تمامی بیماران یک نمونه سرمی پیک و یک نمونه سرمی تراف داشتند. نمونه های اخذ شده از بیماران بلافاصله سانتریفوژ می شدند و عمل سانتریفوژ برای تمامی نمونه ها برای مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه صورت می گرفت و سرم از گلولهها جدا می گردید، سپس نمونه ها در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شده و در یک روز در شرایط یکسان تعیین مقدار گردیدند. اندازه گیری غلظت سرمی فنی توئین با استفاده از دستگاه، Merck VITALAB Eclair (TDX) ساخت کارخانه مرک آلمان صورت گرفت که اساس کار این دستگاه بر پایه فلورسانس پلاریزیشن ایمنونواسی (FPIA) می باشد.

از نمونه سرمی بیمار به میزان ۵۰ میکرولیتر برداشته می شود و با استفاده از بافر مخصوص دستگاه به نسبت ۷۲۰ رقیق می گردد. این عمل دوباره با استفاده از ۵۰ میکرولیتر از محلول بدست آمده تکرار می شود. معرف شماره ۱ که در واقع همان آنتی ژن مارکه شده است به میزان ۵۰ میکرولیتر به محلول اضافه می شود و به مدت یک دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در گرمخانه دستگاه قرار داده می شود. محلول حاصل، محلول شاهد خواهد بود که توسط دستگاه میزان میکروپلاریزاسیون آن خوانده می شود. سپس ۵۰ میکرولیتر از معرف شماره ۲ که همان آنتی بادی مناسب می باشد به محلول شاهد اضافه می شود و به مدت ۶ دقیقه در گرمخانه قرار داده می شود. محلول حاصل به عنوان نمونه توسط دستگاه اندازه گیری می شود و میزان اختلاف با شاهد بطور خودکار توسط دستگاه محاسبه شده و میزان نهایی غلظت سرمی توسط دستگاه اعلام می شود. که غلظت سرمی فنی توئین برحسب mg/L بدست می آید.

فنی توئین جهت پیشگیری و کنترل تشنج در بیماران با ترومای سر صورت گرفته است و اثرات این دارو در پیشگیری از تشنج که معمولاً طی هفته اول بعد از تروما بوجود می آید ثابت شده است (۳، ۲). مطالعات گذشته نشان داده است که تشنج بعد از ترومای سر به دو صورت بروز می کند. یکی تشنج زودرس (Early Seizure) که در هفته اول بعد از ترومای سر بوجود می آید و دیگری تشنج دیررس (Late Seizure) که در هفته های بعد بروز می کند و بدلیل اینکه تشنج باعث افزایش سرعت متابولیسم اکسیژن مغز (CMRO₂ Cerebral Metabolic Rate of Oxygen) و نهایتاً بدتر شدن ایسکمی مغزی میشود، درمان پیشگیری کننده آن توسط فنی توئین و دیگر داروهای ضد صرع توصیه می شود (۴). اما با توجه به اینکه فنی توئین حتی در غلظت های درمانی نیز دارای کینتیک غیر خطی بوده و غلظت سرمی آن به سهولت قابل پیش بینی نمی باشد؛ لذا تغییرات فارماکوکینتیکی غلظت فنی توئین پیچیده می باشد و به همین دلیل ضرورت دارد غلظت پلاسماي آن مانیتور گردد (۵، ۶). مکانیسم های مختلفی را در خصوص بوجود آمدن تغییرات فارماکوکینتیکی در این بیماران پیشنهاد می کنند که از جمله آنها می توان به افزایش وابسته به استرس متابولیسم کبدی دارو و بعلاوه وضعیت هیپرمتابولیک یا هیپرکاتابولیک بودن بیمار و افزایش کسر آزاد دارو و متعاقب آن افزایش کلیرانس فنی توئین تام اشاره نمود. در این تحقیق برآن شدیم که این تغییرات فارماکوکینتیکی را در بیماران با ترومای سر در جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی مقایسه ای که بصورت آینده نگر در سال ۱۳۸۳ در بخش مراقبتهای ویژه جنرال و مراقبتهای ویژه جراحی اعصاب بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران انجام گرفت. بیماران پذیرش شده در بخشهای فوق با توجه به تشخیص پزشک معالج تحت درمان دارویی قرار می گرفتند و مداخله ای در روند تجویز داروی فنی توئین صورت نمی گرفت. بیمارانی که دامنه سنی بین ۱۸ تا ۵۰ سال داشتند و بدلیل ترومای سر در بخش مراقبتهای ویژه بستری بودند و داروی فنی توئین تزریقی را دریافت می کردند مشروط به داشتن غلظت آلبومین نرمال وارد مطالعه می شدند و بلعکس بیمارانی که نارسائی مزمن کبدی یا کلیوی داشتند یا داروی فنی توئین و یا داروهای تداخل کننده با فنی توئین را از قبل استفاده می کردند از مطالعه حذف

آنالیز داده ها

غلظت های سرمی بدست آمده و سایر داده های دموگرافیک بیماران توسط نرم افزار SPSS پردازش شده و شاخصهای فارماکوکینتیک برای هر بیمار تعیین و دوز مناسب فنی توئین با توجه به شاخص های بدست آمده و با استفاده از فرمولهای فارماکوکینتیک محاسبه گردید. (کلیه نتایج به صورت $Mean \pm SD$ نشان داده شد و تفاوت های آماری بین داده ها با استفاده از آزمون t student two tailed و ANOVA یک طرفه آزمون شد و همگنی واریانس ها با آزمون Levene مشخص شد. ($p < 0/05$) به عنوان اختلافات معنی دار از نظر آماری لحاظ شد.)

یافته ها

در این مطالعه ۸۳ بیمار دچار صدمات مغزی بستری در بخش مراقبتهای ویژه مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط سن بیماران مورد مطالعه ($39 \pm 17/8$) بود. متوسط GCS (Glasgow Coma Scale) بیماران مورد مطالعه ($7.3 \pm 4/3$) بود که از این میان، ۵۰/۶٪ بیماران دارای GCS کمتر از ۸ و ۰/۹٪ GCS ۶-۱۲ داشتند و بقیه بیماران (۳۲/۵٪) از هوشیاری بالاتری برخوردار بودند. متوسط داروی تجویز شده در بخش ($289/6 \pm 83/2 \text{ mg/l}$) بود.

از ۸۳ بیمار مورد مطالعه ۴۹ بیمار مرد (۵۹٪) و ۳۴ بیمار زن (۴۱٪) بودند که متوسط دوز نگهدارنده محاسبه شد ($392 \pm 79/2 \text{ mg/day}$) بود. مقایسه دوز تجویز شده در بخش برای بیماران ($289/6 \pm 83/2 \text{ mg/l}$) و دوز نگهدارنده محاسبه شده از طریق داده های فارماکوکینتیک ($392 \pm 79/2 \text{ mg/day}$) اختلاف معنی داری از لحاظ آماری نشان می دهد ($p < 0/01$). همچنین مقایسه دوز تجویز شده در بخش ($289/6 \pm 83/2 \text{ mg/l}$) و دوز نگهدارنده ای که براساس غلظت پیک بدست آمده ($345/8 \pm 62/1 \text{ mg/l}$) نیز دارای اختلاف معنی دار است ($p < 0/01$). رابطه بین وضعیت هوشیاری بیمار (GCS) و حداکثر سرعت متابولیسم دارو (V_{max}) ارتباط معنی داری را نشان نداد ($p < 0/05$). متوسط V_{max} اندازه گیری شده در بیماران مورد مطالعه ($526/02 \pm 116/98 \text{ day/mg}$) و متوسط V_{max} گزارش شده بر اساس مقالات و محاسبات فارماکوکینتیک جمعیتی ($475/5 \pm 62/2 \text{ day/mg}$) دارای اختلاف معنی دار می باشد ($p < 0/05$).

بحث و نتیجه گیری

فنی توئین یک داروی ضد تشنج با کاربرد وسیع است که امروزه بطور متداول در بیماران شدیداً بدحال دچار ترومای سر بستری در بخش

های مراقبت های ویژه به منظور پیشگیری از تشنج بکار میرود. با توجه به اینکه فنی توئین از جمله داروهایی است که دارای ایندکس درمانی پائین میباشد نوسانات غلظت دارو احتمال ایجاد مسمومیت یا برعکس فقدان اثر بخشی درمانی را بدنبال دارد. از طرفی با توجه به فارماکوکینتیک خاص این دارو و ارتباط مهمی که غلظت آزاد دارو با سطح خونی آلبومین دارد و به جهت تغییراتی که در میزان آلبومین سرم در بیماران با ترومای سر بوجود می آید و همچنین هیپرمتابولیک و هیپرکاتابولیک شدن بیماران متعاقب ترومای سر توجه به تغییرات می باشد (۱، ۲). یکی از مشکلات تجویز فنی توئین در بیماران شدیداً بدحال ثابت نگهداشتن غلظت درمانی است که گاهی نیاز به افزایش دوز دارو بدنبال القاء متابولیسم دارو در شرایط بالینی خاص را می طلبد (۷، ۸). همچنین تحقیقات مختلف نشان داده است که متابولیسم اکسیداتیو میکروزومال فنی توئین ممکن است در اثر فاکتورهایی مانند سن، داروهای همراه و بیماریهای زمینه ای تغییر کند و همینطور در بیماران دچار صدمات مغزی-عصبی در اثر هیپرمتابولیک و هیپرکاتابولیک شدن بیمار تغییرات فیزیولوژیک چشمگیری بوجود می آید که میتواند روی فارماکوکینتیک بیمار تاثیر گذار باشد. لذا با توجه به این واقعیتها، بدست آوردن غلظت خونی و محاسبه دقیق دوز دارو بسیار مهم بوده و ارزیابی متغیرهای دخیل در فارماکوکینتیک دارو اهمیت زیادی پیدا می کند. در این مطالعه دو نمونه سرمی یکی نمونه سرمی پیک (نیم ساعت قبل از تجویز دوز بعدی) و دیگری نمونه سرمی پیک (نیم تا یک ساعت پس از تجویز دارو) از بیمار گرفته شد. سپس متغیرهای فارماکوکینتیک بدست آمده از بیماران توسط فرمولهای فارماکوکینتیک محاسبه و با متغیرهای فارماکوکینتیک جمعیتی مقایسه گردید. بررسی آماری غلظت پیک اندازه گیری شده با متوسط ($10/9 \pm 4/9 \text{ mg/l}$) و غلظت تراف اندازه گیری شده با متوسط ($6/2 \pm 3/1 \text{ mg/l}$) و دوز نگهدارنده پیک با متوسط ($345/8 \pm 62/1 \text{ mg/l}$) و دوز نگهدارنده تراف با متوسط ($289/6 \pm 83/2 \text{ mg/l}$) و مقایسه آنها با دوز تجویز شده در بخش ($289/6 \pm 83/2 \text{ mg/l}$) نشان می دهد که از نظر آماری دوز نگهدارنده تجویز شده در بخش و دوز نگهدارنده محاسبه شده توسط فرمولهای فارماکوکینتیک ($392/8 \pm 79/2 \text{ mg/l}$) اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($p < 0/01$).

در این تحقیق از ۸۳ بیمار مورد مطالعه، ۵۶ بیمار (۶۷/۵٪) غلظت خون کمتر از 10 mg/l و ۱۹ بیمار (۲۲/۹٪) غلظت خونی 20 mg/l و ۸ بیمار

پروتئین باندینگ و القاء متابولیسم دارو یا افزایش گذرای عملکرد کبدی بدنبال استرس می باشد. Bauer و همکارانش در مطالعه خود به مقایسه غلظت‌های پلاسمایی فنی توئین در ۱۰ بیمار ترومایی با ۱۰ بیمار صرعی بزرگسال که بطور مزمین فنی توئین دریافت می کردند پرداخته و دریافتند که گرچه از نظر آماری غلظت‌های پلاسمایی توتال فنی توئین در بیماران ترومای سر پائین تر و زیر محدوده درمانی است اما غلظت‌های آزاد دارو، در هر دو گروه بیماران یکسان و در محدوده درمانی است. به نظر می رسد درصد بالاتر فنی توئین آزاد نتیجه هیپوآلبومینمی در بیماران ترومای سر می باشد (۱۲). متوسط V_{max} اندازه گیری شده در بیماران مورد مطالعه $(526/02 \pm 116/98 \text{ mg/day})$ و متوسط V_{max} گزارش شده بر اساس مقالات و محاسبات فارماکوکینتیک جمعیتی $(475/5 \pm 62/2 \text{ mg/day})$ می باشد در نتیجه متوسط V_{max} در بیماران ایرانی از متوسط V_{max} مربوط به سایر نژادها بیشتر و اختلاف معنی دارای نشان می دهد $(p < 0/05)$. با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد دلیل نادیده گرفتن تغییرات فارماکوکینتیک متعاقب ترومای سر روند مصرف فنی توئین جهت درمان تشنج ناشی از صدمات مغزی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه صحیح نبوده و اغلب بیماران غلظت‌های سری خارج از محدوده درمانی دارند و از طرفی تفاوت دوز نگهدارنده تجویزی و دوز نگهدارنده محاسبه شده در این مطالعه نشان می دهد که تعیین غلظت خونی جهت تنظیم دوز دقیق فنی توئین تزریقی در بیماران با ترومای سر ضروری است.

References

1. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med.* 1990; 323(8):497-502.
2. Schierhout G, Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64(1):108-12.
3. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia.* 2003; 10(44 Suppl):21-6.
4. Schierhout G, Roberts I. Prophylactic antiepileptic

غلظت خونی بیشتر از 20 mg/l ($9/6\%$) یعنی بالای محدوده درمانی داشتند. نظر به اینکه محدوده درمانی مطلوب دارو ($10-20 \text{ mg/l}$) میباشد غلظت‌های اندازه گیری شده در ۲۳ بیمار (حدود 71%) برای حصول پاسخ بالینی مناسب، نامطلوب است و تنها در $22/9\%$ از بیماران غلظت دارو در محدوده درمانی قرار داشته است. فنی توئین از جمله داروهایی است که بدلیل خواب آوری پائین نسبت به سایر داروهای ضد صرع استفاده وسیع پیدا کرده است (۳-۱). علاوه بر آن این دارو پنجره درمانی پائین و کینتیک اشباع پذیر دارد لذا تغییرات متابولیسمی و تغییرات همودینامیک و بیوشیمیایی در بیماران بحرانی ترومایی ممکن است تغییرات اساسی در غلظت دارو ایجاد نماید (۹). تحقیقات نشان داده است که غلظت سری فنی توئین حتی در دوزهای افزایش یافته در طول درمان اولیه بیماران با آسیبهای مغزی زیر غلظت درمانی بوده بنابراین کارایی فنی توئین با دوزهای رایج برای پیشگیری از تشنج‌های وابسته به ترومای سر یا هیپوکسی مغزی سوال برانگیز است (۱۰). متوسط کلیرانس کراتینین بیماران این مطالعه که طبق داده‌های فارماکوکینتیک محاسبه شده $(82 \pm 374 \text{ ml/min})$ می باشد همبستگی معنی داری با سن بیماران نشان میدهد بطوریکه با افزایش سن کلیرانس دارو کاهش می یابد $(r = 0/5, p < 0/0523)$.

طی یک مطالعه انجام شده نشان داده شد که کلیرانس فنی توئین در بیماران ترومایی شدید، افزایش می یابد (۱۱).

- agents after head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64(1):108-12.
5. Stowe CD, Lee KR, Storgion SA, Phelps SJ. Altered phenytoin pharmacokinetics in children with severe, acute traumatic brain injury. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40(12 Pt 2):1452-61.
6. Boucher BA, Hanes SD. Pharmacokinetic alterations after severe head injury. *Clinical relevance. Clin Pharmacokinet.* 1998; 35(3):209-21. Review. Erratum in: *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(4):304.

7. McKindley DS, Boucher BA, Hess MM, Rodman JH, Feler C, Fabian TC. Effect of acute phase response on phenytoin metabolism in neurotrauma patients. *J Clin Pharmacol*. 1997; 37(2):129-39.
8. Boucher BA, Rodman JH, Jaresko GS, Rasmussen SN, Watridge CB, Fabian TC. Phenytoin pharmacokinetics in critically ill trauma patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1988; 44(6):675-83.
9. Moriya F, Hashimoto Y. Medicolegal implications of drugs and chemicals detected in intracranial hematomas. *J Forensic Sci*. 1998; 43(5):980-4.
10. Shaw MD, Foy P, Chadwick D. The effectiveness of prophylactic anticonvulsants following neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1983; 69(3-4):253-8.
11. Boucher BA, Rodman JH, Fabian TC, Cupit GC, Ludden TM, West ME, Ray MW. Disposition of phenytoin in critically ill trauma patients. *Clin Pharm*. 1987; 6(11):881-7.
12. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Raisys VA, Brennan C. Importance of unbound phenytoin serum levels in head trauma patients. *J Trauma*. 1983; 23(12):1058-60.

Evaluation of phenytoin utilization based on key pharmacokinetic parameters in patients with head trauma

*Shohrati M; Ph.D¹, Mojtahedzadeh M; Ph.D²

Abstract

Background: Phenytoin is commonly administered as an anticonvulsant agent to critically traumatic patients for seizure prophylaxis and treatment. It exhibits non-linear pharmacokinetic characteristic and requires frequent plasma level monitoring and dose adjustment. Based on the previous study, it is often difficult to achieve therapeutic levels in patients with head trauma using the recommended phenytoin dosing strategies. Therefore, we conducted a prospective, randomized study to evaluate pharmacokinetic parameters of phenytoin in patients with head trauma.

Materials and methods: In this prospective randomized study, eighty-three patients were enrolled. The dosing regimen of phenytoin was designed and individualized for each patient based on available population pharmacokinetic data and was compared with the administered dose. The peak and trough concentrations of collected blood samples were determined by TDX.

Results: Statistical analysis of the findings indicated that there were significant differences between administered doses of phenytoin and calculated doses based on peak and trough ($P < 0.0001$). Additionally, our findings indicate the significant difference between previous population V_{max} and V_{max} obtain from this study. Furthermore, this study showed that phenytoin plasma concentrations were sub therapeutic in the majority of cases (71 %).

Conclusions: It seems that blood level monitoring of phenytoin in patients with neurosurgical trauma on the basis of drug pharmacokinetic parameters such as V_{max} is necessary.

Key words: Head trauma, Phenytoin, V_{max}

1- (*Corresponding author) Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Medicine Institute, Chemical Injury Research Center

2- Professor, Tehran University of Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Sina Medical Center