



بخش مراقبت‌های دارویی

پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی

مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی



ماهنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی  
بخش مراقبت‌های دارویی

فهرست :

\* تاثیر مصرف استاتین‌ها در بیماران بدحال مبتلا به سپسیس  
بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه

\* تاثیر فینرون (finerenone) بر پنومونی و COVID-19

تهیه و تنظیم :

دکتر فرزانه داستان

دکتر رها اسکندری

دکتر سحر یوسفیان

دکتر سید حسام الدین سمر

صفحه آرایی:

مهدی رضایی





## تأثیر مصرف استاتین‌ها در بیماران بدحال مبتلا به سپسیس بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه

**هدف مطالعه:** ارزیابی تأثیر مصرف استاتین بر مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و طول مدت اقامت در

ICU

**نوع طراحی:** مطالعه کوهورت گذشته نگر

**گروه بیماران:** بیماران بزرگسال مبتلا به سپسیس بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه

**نتیجه‌گیری:** در بین بیماران مبتلا به سپسیس که در بخش مراقبت‌های ویژه مدیکال بستری شده‌اند، مصرف استاتین قبل از

بستری در ICU با کاهش مرگ و میر ۳۰ روزه در ICU، کاهش مدت اقامت در ICU و کاهش مرگ و میر ۳۰ روزه در

بیمارستان همراه است. این مطالعه شواهد اثرات پلیوتروپیک (آثاری که به مکانیسم اصلی دارو مربوط نیستند) استاتین در

بیماران مبتلا به سپسیس را تقویت می‌کند.

### مقدمه

سپسیس یک نگرانی عمده برای سلامت عمومی است که سالانه حدود ۱/۷ میلیون بزرگسال را در ایالات متحده درگیر می‌کند

و به بیش از ۲۷۰۰۰۰ مرگ و میر می‌انجامد. تعداد مرگ و میرهای مرتبط با سپسیس هر ساله در حال افزایش است. سپسیس

شدید و شوک سپتیک عوامل اصلی هستند که در مرگ و میر بیماران بستری در بیمارستان و بستری در بخش مراقبت‌های

ویژه نقش دارند. سپسیس یک بیماری التهابی بسیار پیچیده با مسیرهای سلولی مختلف است.

اکثر درمان‌های کمکی برای سپسیس در دو دهه گذشته در کارآزمایی‌های بالینی دقیق موفق نبودند. درمان‌هایی که التهاب را

کاهش می‌دهند ممکن است نتایج را در بیماران مبتلا به سپسیس بهبود بخشند. متآنالیزها نشان دادند که بیماران مبتلا به

سپسیس یا سایر شرایط التهابی تهدید کننده زندگی که استاتین دریافت کرده بودند، نتایج بالینی بهتری را تجربه کردند.

استاتین‌ها علاوه بر عملکرد اصلی به عنوان داروهای کاهش دهنده کلسترول، دارای خاصیت تعدیل کننده سیستم ایمنی و ضد

التهاب هم هستند، همان اثراتی که تصور می‌شود در بیماران مبتلا به سپسیس اثربخش باشند.

علی‌رغم شواهدی مبنی بر نتایج مطلوب استاتین‌ها در بیماران مبتلا به سپسیس، بعضی RCTها، مطالعات مشاهده‌ای و

متآنالیزها نشان می‌دهند که استاتین‌ها پیامدهای سلامتی را بهبود نمی‌بخشند. برخی از محققان استدلال کرده‌اند بسیاری

از این مطالعات می‌تواند با سوگیری ناشی از اثراتی توضیح داده شود که در آن مصرف کنندگان استاتین نسبت به غیر مصرف

کنندگان، بیماری‌های زمینه‌ای با شدت کمتر و وضعیت عملکردی بهتری داشتند. بدیهی است که ارتباط استاتین‌ها و خطر

مرگ و میر قطعی نیست، و تلاش‌هایی برای به حداقل رساندن انواع عوامل مخدوش کننده قابل اندازه‌گیری و سایر سوگیری

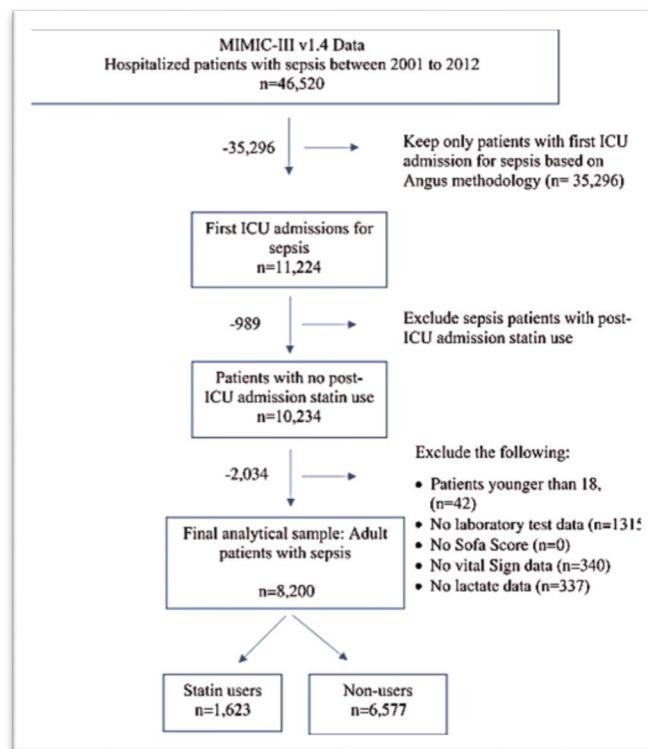
ها مورد نیاز است.



## شناسایی گروه بیماران سپسیس

سپسیس در این مطالعه بر اساس معیارهای Angus تعریف شد. ما به صورت گذشته نگر بیماران مبتلا به سپسیس شدید را شناسایی کردیم. معیارهای اصلی Angus را مجدداً به روز کردیم و کدهای جدید ICD-9-CM<sup>1</sup> را برای سپسیس شدید اضافه کردیم.

در مجموع ۱۱۲۲۴ بیمار را شناسایی کردیم که در بخش مراقبت های ویژه بین سال های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۲ مبتلا به سپسیس تشخیص داده شدند. بیماران کمتر از ۱۸ سال از مطالعه خارج شدند. بیماران با داده های از دست رفته یا بدون تست های آزمایشگاهی مستند و نتایج علائم حیاتی \_ که در ۲۴ ساعت اول پذیرش در ICU انجام شده بود\_ حذف شدند. در مجموع ۸۲۰۰ بیمار مبتلا به سپسیس بستری شده در ICU معیارهای ورود را داشتند که اکثر آن ها مردان سفید پوست ۸۰ سال به بالا بودند.



## نمودار جریان فرآیند انتخاب کوهورت

از مجموعه داده های MIMIC-III v1.4، ما در مجموع ۴۶۵۲۰ بیمار مبتلا به سپسیس را شناسایی کردیم که بین سال های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۲ در بخش مراقبت های ویژه بستری شده بودند که از بین آنها ۱۱۲۲۴ بیمار با اولین بستری ICU برای سپسیس انتخاب شدند. پس از حذف ۹۸۹ بیمار با مصرف استاتین پس از پذیرش، در مجموع ۱۰۲۳۴ بیمار با اولین بستری در



TABLE 2 Unadjusted impact of pre-ICU statin use on outcomes: 30-day ICU mortality, ICU length of stay, and 30-day in-hospital mortality

	Statin prescription				p-Value
	Users (N = 1623)		Non-users (N = 6577)		
	N	%	N	%	
<b>Primary outcomes</b>					
30-Day ICU mortality					
No	1173	79.41	4610	81.23	0.038
Yes	304	20.58	1065	18.76	
ICU length of stay (fractional days)					
N	1623		6577		0.0192
Mean	5.01		5.61		
Std. dev.	6.85		7.78		
<b>Secondary outcome</b>					
30-Day in-hospital mortality					
No	1173	72.3	4610	70.1	0.017
Yes	450	27.7	1967	29.9	

Abbreviations: ICU, intensive care unit; N, number, Std. dev., standard deviation.

بخش مراقبت های ویژه برای سپسیس انتخاب شدند. ما همچنین ۴۲ بیمار کمتر از ۱۸ سال، ۱۳۱۵ بیمار بدون داده های آزمایشگاهی، ۳۴۰ بیمار بدون داده های علائم حیاتی و ۳۳۷ بیمار بدون داده لاکتات را در طول ۲۴ ساعت اول بستری در بخش مراقبت های ویژه حذف کردیم تا نمونه تحلیلی نهایی ۸۲۰۰ بیمار به دست آید.

### سابقه مصرف استاتین

مصرف کنندگان استاتین بیمارانی هستند که سابقه مصرف آتورواستاتین، فلوواستاتین، لوواستاتین، پیتاواستاتین، پراواستاتین، روزوواستاتین، یا سیمواستاتین را قبل از پذیرش در ICU را دارند. گروه غیر مصرف کنندگان، داروهای مذکور را مصرف نمی کردند.

### نتایج

در مجموع ۱۳۶۹ بیمار در بخش مراقبت های ویژه فوت کردند که از این تعداد ۳۰۴ بیمار قبل از بستری شدن در آی سی یو تحت درمان با استاتین قرار گرفتند. در میان گروه مصرف کنندگان استاتین، مرگ و میر ۳۰ روزه در مقایسه با گروه غیر استاتین بیشتر بود. در مجموع ۲۴۱۷ بیمار طی ۳۰ روز پس از پذیرش، در بیمارستان فوت کردند که از این تعداد ۴۵۰ نفر قبل از پذیرش در ICU تحت درمان با استاتین قرار گرفتند. مرگ و میر ۳۰ روزه در بیمارستان در بین مصرف کنندگان استاتین و گروه بدون استاتین اندکی متفاوت بود. مدت زمان بستری LOS\_ در گروه تحت درمان با استاتین کمتر بود. ارزیابی اولیه نشان می دهد که گروه غیر مصرف کنندگان استاتین به طور متوسط ۰/۶۰ روز بیشتر در ICU بستری ماندند.



## بحث

تحقیقات قبلی شامل مطالعات مشاهده ای و RCTها و متآنالیزها نشان داده بودند که مصرف استاتین در بیماران مبتلا به سپسیس یا سایر شرایط التهابی تهدید کننده زندگی با بهبود نتایج بالینی مرتبط می باشد. با این حال، بعضی مطالعات مشابه (عمدتاً RCTها) گزارش کردند که مصرف استاتین پیامدهای سلامتی را بهبود نمی بخشد. بنابراین می توان گفت که شواهد مربوط به ارتباط بین مصرف استاتین و خطر مرگ و میر ناشی از سپسیس و سایر پیامدهای بالینی قطعی نیست. لذا، پیروی از یک رویکرد تحلیلی پیشرفته برای به حداقل رساندن تأثیر عوامل مخدوش کننده قابل اندازه گیری و سایر سوگیری هایی که معمولاً در مطالعات مشاهده ای با آن مواجه می شوند، قویاً توصیه می شود.

مطابق با مطالعات قبلی که نتایج مثبتی را گزارش کرده بودند، دریافتیم که مصرف استاتین قبل از زمان بستری شدن در ICU یک اثر محافظتی بر بیماران مبتلا به سپسیس ایجاد می کند. مصرف استاتین قبل از پذیرش در ICU با کاهش مدت زمان بستری در مقایسه با مواردی که با استاتین درمان نمی شوند همراه است. این اثر در بین بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه مدیکال ثابت است. هنگامی که ما ارتباط بین مصرف استاتین را با مرگ و میر ارزیابی کردیم، دریافتیم که مصرف استاتین با مرگ و میر کمتر در بازه ۳۰ روزه در بخش مراقبت های ویژه و همچنین مرگ و میر کمتر در بازه ۳۰ روزه در بیمارستان مرتبط بود. تأثیر بر مرگ و میر ۳۰ روزه در بیمارستان در بین بیماران بستری شده در ICU مدیکال ثابت است. ما تفاوتی بین مرگ و میر داخل بیمارستانی بین مصرف کنندگان و غیر مصرف کنندگان استاتین در بیماران ICU جراحی و قلبی عروقی مشاهده نکردیم که احتمالاً به دلیل تعداد نسبتاً کمتر بیماران در هر دو بخش در مقایسه با بیماران ICU مدیکال است.

نقطه قوت اصلی مطالعه ما شامل پیروی از رویکرد تحلیلی جدید  $(AIPW)^2$  برای ایجاد تخمین های بی طرفانه در بیماران مبتلا به سپسیس هست. لذا، این مطالعه از محدود مطالعاتی است که شواهدی از تأثیر مثبت درمان با استاتین بر سپسیس را در بیماران بستری در ICU گزارش می کند. با توجه به اینکه مطالعه ما، یک مطالعه کوهورت گذشته نگر تک مرکزی است، تعمیم پذیری مطالعه ما ممکن است محدود به بیماران بستری در مراکز مختلف BIDMC<sup>3</sup> در ماساچوست باشد. گنجاندن متغیرها در این مطالعه فقط به متغیرهای مرتبط موجود در داده های MIMIC-III<sup>4</sup> v1.4 محدود می شود. بنابراین، مطالعه ما ممکن است عوامل مخدوش کننده بالقوه باقیمانده را که در داده های MIMIC-III v1.4 ثبت نشده اند را حذف کرده باشد. شواهد نشان داده شده در این مطالعه فقط مربوط به دو استاتین (بیشتر آتورواستاتین و چند مورد سیمواستاتین) بودند.

2-Augmented Inverse Probability Weighting

3-Beth Israel Deaconess Medical Center

4-Medical Information Mart for Intensive Care-III



برای سال های ۲۰۰۱-۲۰۱۲ در دسترس بود. بنابراین، MIMIC-III v1.4 در نهایت، در زمان این تجزیه و تحلیل، داده های مطالعات آینده بایستی این نتایج را با مصرف استاتین های دیگر نیز مقایسه نمایند.

منبع:

1. Chinaeke EE, Love BL. The impact of statin use prior to intensive care unit admission on critically ill patients with sepsis. 2021;41(2):162-71





## تاثیر فینرنون (finerenone) بر پنومونی و COVID-19<sup>1</sup>

مطالعات نشان داده اند که فینرنون (Kerendia)، آنتاگونیست رسپتور مینرالوکورتیکوئید غیراستروئیدی، می تواند بر کاهش وقوع پنومونی و COVID-19 نقش داشته باشد.

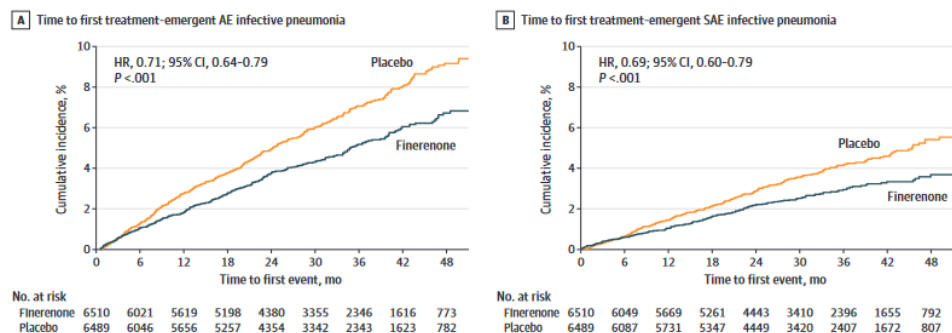
فینرنون در سال ۲۰۲۱ توسط FDA<sup>2</sup> جهت کاهش سرعت پیشرفت اختلال کلیه و پیشگیری از وقایع قلبی-عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و CKD<sup>3</sup> تایید شد.

مطالعه انجام شده نتایج دو تراپال FIDELIO-DKD و FIGARO-DKD را مخلوط کرده است. در مجموع ۱۳۰۲۶ بیمار با دیابت نوع ۲ و CKD (بر اساس نسبت کراتینین-آبومین ادرار حداقل ۳۰ mg/g) آنالیز شدند.

نتایج اولیه از این مطالعه نشان داد که درمان با فینرنون در مقایسه با پلاسبو در طول مدت ۳ سال، باعث کاهش چشمگیر پیشرفت CKD و بروز وقایع قلبی-عروقی شد. در بین این بیماران ۶٪ آن ها به پنومونی و ۱/۶٪ آن ها به COVID-19 مبتلا شدند. پنومونی شایع ترین عارضه در این دو مطالعه بود.

پس از درمان، میزان وقوع پنومونی در کسانی که فینرنون دریافت کرده بودند و در گروه پلاسبو به ترتیب ۴/۷٪ و ۶/۷٪ بود (کاهش ریسک نسبی ۲۹٪). همچنین میزان وقوع COVID-19 در دریافت کنندگان فینرنون ۱/۳٪ و در گروه پلاسبو ۱/۸٪ بود (کاهش ریسک نسبی ۲۷٪). در مقابل، داده ها کاهشی در میزان وقوع سایر عفونت های تنفسی مانند نازوفارنژیت، برونشیت و آنفلوانزا در بین دریافت کنندگان فینرنون نشان ندادند. علاوه بر این، بر اساس این داده ها شدت پنومونی در بین دو گروه تفاوتی نداشته و فینرنون تاثیری بر درمان پنومونی نیز نداشته است.

Figure. Time to Treatment-Emergent Infective Pneumonia



Data are cumulative incidence of Standardized MedDRA Query term *infective pneumonia* (narrow search) based on Aalen-Johansen estimates in the safety analysis set of the FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD trials. AE indicates adverse event; HR, hazard ratio; SAE, serious adverse event.

1-Coronavirus Disease 2019

2-Food and Drug Administration

3-Chronic Kidney Disease





طبق فرضیه نویسندگان، فینرنون با روش های مختلفی می تواند روی پنومونی و COVID-19 اثر بگذارد از جمله: بهبود التهاب ریه و فیروز، آپرگولاسیون بیان 2 angiotensin converting enzyme، بهبود فشار سمت راست قلب و احتقان ریوی. همچنین فینرنون با آنتاگونیزه کردن رسپتور مینرالوکورتیکوئید مونوسیت و ماکروفاژها موجب بلاک اینفیلتراسیون ماکروفاژ و تجمع ماکروفاژهای فعال می شود که این موضوع می تواند در آسیب ریوی ناشی از COVID-19 نقش داشته باشد. طبق نظر نویسندگان این مطالعه، تحقیقات بیشتری جهت بررسی فینرنون مورد نیاز می باشد.

منبع:

1. Finerenone Signals Pneumonia, COVID-19 Benefits - *Medscape* - Oct 26, 2022.



بخش مراقبت های دارویی  
بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد  
تلفن: ۲۷۱۲۳۰۰۰ داخلی ۲۲۲۷ و ۲۰۶۶  
تلفن مستقیم ۲۶۱۰۹۵۰۳