



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:

* آیا چاقی اثرات ویتامین D3 را کاهش می‌دهد؟

* استفاده از بتا بلاکر خوراکی بیزوپرولول به منظور کاهش
تشدید بیماری در افراد با بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD):
یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده (BICS)

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رها اسکندری

دکتر سحر یوسفیان

دکتر رها دهخوارقانی

دکتر بهناز قلی زاده

دکتر لیلا کرد

صفحه آرایی:

مهدی رضایی





آیا چاقی اثرات ویتامین D3 را کاهش می‌دهد؟

بر اساس مطالعه جدید، افرادی که اضافه وزن دارند و یا چاق هستند در مقایسه با افرادی که وزن نرمال دارند پاسخ کمتری نسبت به مکمل ویتامین D3 نشان می‌دهند.

به نظر می‌رسد متابولیسم ویتامین D3 در افرادی که وزن بالا دارند متفاوت از افراد با وزن نرمال می‌باشد و این مطالعه به توضیح علت این که چرا در افراد چاق نتایج درمان با مکمل ویتامین D3 کاهش یافته، کمک می‌کند.

یافته‌های این مقاله از مطالعه ویتامین D3 و Omega-3¹ (VITAL) با مقیاس بزرگ برگرفته شده است و به طور کلی نشان می‌دهد که هیچ مزیتی در پیامدهای بیماری سرطان و یا بیماری‌های قلبی عروقی بین افرادی که به مدت ۵ سال روزانه ۲۰۰۰ واحد ویتامین D3 مصرف کردند در مقایسه با افرادی که پلاسبو دریافت کردند، مشاهده نشد.

این درحالی است که تحلیل ثانویه که بر مبنای وزن شرکت کنندگان بود، نشان داد افرادی که وزن نرمال داشته $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ و مکمل دریافت کرده بودند، تغییرات قابل توجهی در کاهش میزان بروز سرطان (۲۴٪)، مرگ و میر ناشی از سرطان (۴۲٪) و بیماری‌های خودایمنی (۲۲٪) در مقایسه با افرادی که پلاسبو دریافت کرده بودند، داشتند. این درحالی است که هیچ تاثیر مثبتی در این خصوص در افرادی که اضافه وزن داشته و یا چاق بودند دیده نشده است.

اگر بخواهیم دقیق تر به این موضوع بپردازیم، می‌توانیم به بررسی تغییرات میزان ویتامین D سرم و دیگر بیومارکرهای آن در ۱۶۵۱۵ شرکت کننده با وزن‌های متفاوت (از ۲۵۰۰۰ شرکت کننده در مطالعه VITAL) در مطالعه Tobias و همکاران توجه کرد و به مقایسه این تغییرات در حالت پایه و follow-up پرداخت.

بر اساس مشاهدات این مطالعه، افراد چاق و شرکت کننده‌ها با BMI بالاتر، میانگین پایین تری از سطح 25-OH-D هیدروکسی ویتامین D کلی داشتند که این میزان از $32/3 \text{ ng/mL}$ در افراد با وزن نرمال به $28/0 \text{ ng/mL}$ در افراد با چاقی کلاس ۲ رسید ($P < 0.001$).

سطح پایه بیومارکرهای دیگر ویتامین D، شامل total 25-OHD3، ویتامین D آزاد^۴ (FVD) و BioD (bioavailable vitamin D) نیز در شرکت کننده‌ها با BMI بالاتر، پایین تر بود. در پایان مطالعه، از میان ۲۷۴۲ شرکت کننده با خون گیریهایی

1-Vitamin D and Omega-3 Trial

2- Body mass index

3- 25-OHD

4- Free vitamin D

5- Bioavailable vitamin D



مکرر در ۲ سال، گروهی که مکمل دریافت کرده بودند افزایش قابل توجهی در میانگین سطح 25-OHD ($11/9 \text{ ng/mL}$) داشتند و این درحالی بود که این تغییر در افرادی که پلاسبو دریافت کرده بودند بسیار ناچیز بود ($-0/7 \text{ ng/mL}$). همچنین این افزایش قابل ملاحظه، در میانگین سطح 25-OHD کلی، 25-OHD3، FVD و BioD در افرادی که مکمل دریافت کرده بودند پس از ۲ سال دیده شد؛ درحالی که درگروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند تغییری مشاهده نشده و یا این تغییر ناچیز بوده است.

در صورتی که بخواهیم به بررسی نتایج براساس BMI بپردازیم، میزان این افزایش در شرکت کنندگان با BMI بالاتر، کمتر بوده است ($P < 0.001$). به طور مثال میانگین افزایش سطح 25-OHD کلی در طی دو سال در افرادی که ویتامین D3 دریافت کرده بودند در مقایسه با افرادی که پلاسبو دریافت کرده بودند، $13/5 \text{ ng/mL}$ در شرکت کنندگان با BMI کمتر از Kg/m^2 $25/0$ بود ولی همین عدد در شرکت کنندگانی که $\text{BMI} \leq 25/0 \text{ Kg/m}^2$ داشتند، 10 ng/mL بوده است. مهم تر از همه، حتی پس از کنترل سطح ویتامین D3 از لحاظ کافی یا ناکافی بودن، BMI بیماران به طور معنی داری با تغییرات مشاهده شده با مکمل درمانی در ارتباط می باشد.

مکانیسم‌ها

در بین مکانیسم‌های ارائه شده در خصوص علت بروز سطح ویتامین D پایین تر در افراد با BMI بالاتر، و یا پاسخ کمتر این افراد به مکمل ویتامین D، می توان به محلول در چربی بودن ویتامین D اشاره کرد. زیرا چاقی بیشتر و ظرفیت ذخیره چربی بیشتر در افراد با BMI بالا باعث می شود ویتامین بیشتری از گردش خون این افراد پاک شود. همچنین مطالعات کاهش وزن، که شامل افراد با جراحی‌های باریاتریک است، نشان می دهد در این افراد پس از کاهش وزن، سطح ویتامین D گردش خون و یا 25-OHD سرمی در مقایسه با حالت پایه افزایش بیشتری دارد. تئوری‌های دیگر به این موضوع اشاره می کنند که اختلال عملکرد کبدی که به دنبال چاقی بروز می کند نیز می تواند در متابولیسم ویتامین D اختلال ایجاد کند.

باید یادآور شد که بدون وجود یک مکانیسم روشن در توضیح این نتیجه، پتانسیل پرداختن به سطوح پایین ویتامین D در این افراد، به طور مثال تجویز دوزهای بالاتر مکمل در شرکت کنندگانی که چاق هستند، همچنان نامشخص باقی می ماند و در نتیجه بهتر است در ابتدا مکانیسم این موضوع روشن شده و سپس به تصمیم‌گیری در خصوص تجویز دوز مناسب جهت رسیدن به سطوح مطلوب در این افراد پرداخته شود.

منبع:



استفاده از بتا بلاکر خوراکی بیزوپرولول به منظور کاهش تشدید بیماری در افراد با بیماری مزمن انسدادی

ریه ($COPD^1$): یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده ($BICS^2$)

بیماری انسدادی مزمن ریه ($COPD$) بیماری است که با انسداد پیشرونده جریان هوا در ریه ها مشخص می شود. امروزه تعداد افراد مبتلا به بیماری $COPD$ با شدت متوسط تا شدید رو به افزایش است.

$COPD$ پنجمین علت مرگ و میر در سطح جهان است که تا سال ۲۰۳۰ انتظار می رود، ۸ درصد از مرگ و میرها را به خود اختصاص دهد.

در انگلستان نیز تعداد بیماران مبتلا به $COPD$ از ۹۹۱ هزار نفر در سال ۲۰۰۴ به ۱/۲ میلیون نفر در سال ۲۰۱۲ افزایش یافته است.

محدودیت پیشرونده جریان هوا در بیماری $COPD$ با افزایش ناتوانی، عوارض طولانی مدت، بیماری های جسمی و روانی و مرگ و میر زودرس همراه است.

احتمال ابتلا به بیماری های همراه از جمله بیماری ایسکمیک قلبی، فشار خون بالا، دیابت و افسردگی و نارسایی قلبی ناشناخته در ۲۰ درصد از بیماران $COPD$ نیز گزارش شده است.

یکی از مهم ترین ویژگی های بیماری $COPD$ ، بدتر شدن علائم بیماری به صورت حاد است که با اصطلاح Exacerbation شناخته می شود.

با وجود پیشرفت های علم پزشکی در درمان بیماری ها، نیاز به بهبود اقدامات فارماکولوژیک در درمان و پیشگیری از تشدید $COPD$ همچنان وجود دارد.

بتا بلاکرها داروهایی با فواید شناخته شده در درمان بیماری نارسایی قلبی و بیماری های ایسکمیک قلب هستند. مطالعات کوهورت مشاهده ای نشان می دهند که استفاده از بتابلاکرها در بیماران $COPD$ با کاهش خطر بروز Exacerbation همراه است.

بتابلاکرها با مکانسیم های ناشناخته ای به کاهش بروز Exacerbation کمک می کنند. اگرچه به نظر می رسد که از نظر بیولوژیکی، برخی از اپیزودهای Exacerbation بیماری $COPD$ مرتبط با حوادث قلبی هستند که استفاده از بتابلاکرها برای بهبود آن ها مفید می باشد.

1- Chronic Obstructive Pulmonary Disease

2- Bisoprolol in COPD Study



اگونیست های گیرنده بتا ۲ با اثر گشادکنندگی برونش ها، یکی از پایه های اصلی درمان بیماری آسم هستند ولی بتابلاکرها با اثر مهاری خود بر گیرنده بتا ۲ در برونش ها، منجر به اثرات نامطلوب تنفسی و افزایش محدودیت راه های هوایی در این بیماران می شوند. به همین دلیل از مصرف بتابلاکرها در بیماری آسم خودداری می شود.

شواهد بالینی نشان می دهد که بلوک کننده های انتخابی گیرنده بتا ۱ مانند بیزوپرولول در بیماران COPD بی خطر بوده و استفاده از آن ها در بیماران COPD که از نارسایی قلبی رنج می برند، توصیه می شود.

این مطالعه نشان می دهد که افزودن بیزوپرولول به درمان معمول و روتین COPD، منجر به کاهش میزان Exacerbation در بیماران می شود.

هدف اولیه مطالعه بررسی بالینی و مقرون به صرفه بودن افزودن بیزوپرولول به درمان روتین COPD در بیمارانی است که در ریسک بالای Exacerbation قرار دارند یا حداقل دو اپیزود Exacerbation در یک سال گذشته را تجربه کرده اند.

اهداف ثانویه مطالعه به مقایسه موارد زیر بین گروه مصرف کننده بیزوپرولول و گروه دارونما می پردازد:

- پذیرش در بیمارستان با تشخیص اولیه تشدید بیماری
- مدت زمان تا بروز اولین اپیزود exacerbation
- تعداد کلی پذیرش های اورژانسی در بیمارستان
- تعداد کلی عوارض قلبی عروقی ماژور
- عملکرد ریه
- تغییرات در تنگی نفس حین درمان
- بررسی علل مرگ و میر قلبی و تنفسی
- کیفیت زندگی بیماران
- حساسیت و عوارض جدی دارویی
- شرایط سلامت بیماران
- کاهش هزینه های مرتبط با تشدید بیماری
- بررسی اثرات درمانی در شرکت کنندگان با و بدون بیماری قلبی
- مدل سازی هزینه افزایشی طول عمر به ازای هر سال عمر با کیفیت



طراحی کارآزمایی

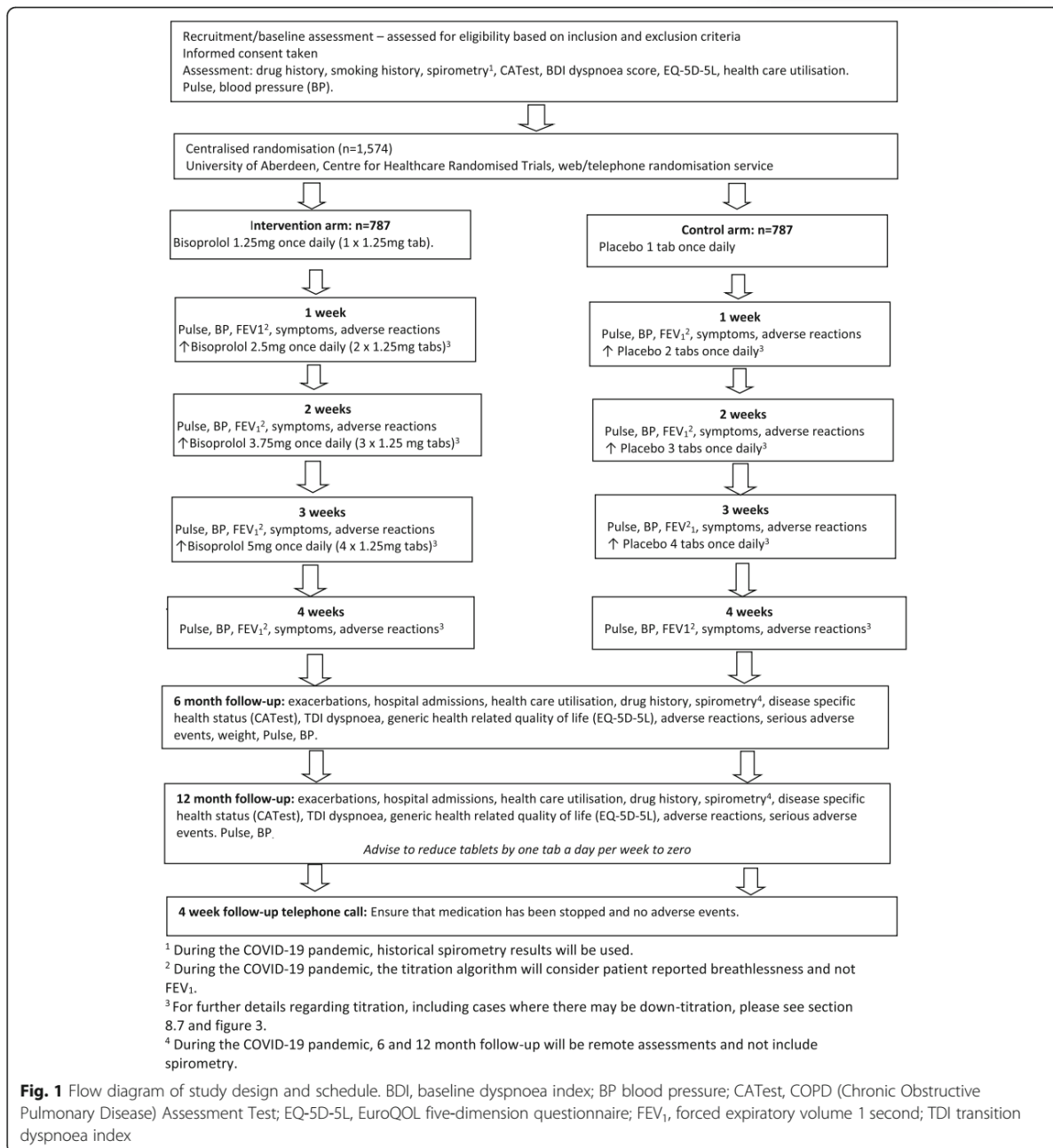
مطالعه‌ی کارآزمایی تصادفی دو سویه کور بین دو گروه کنترل و دارونما بود که در مراکز مراقبت اولیه و ثانویه انگلستان انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه به شرح ذیل است:

- سن بزرگتر مساوی ۴۰ سال
- سابقه مصرف سیگار حداقل ۱۰ بسته در سال
- تشخیص قطعی COPD بر اساس گایدلاین NICE
- سابقه حداقل دو اپیزود تشدید نیازمند درمان آنتی بیوتیکی و یا کورتیکواستروئید خوراکی در سال گذشته
- وضعیت ثابت بالینی بدون اپیزود تشدید برای حداقل ۴ هفته
- توانایی بلعیدن داروهای کارآزمایی
- رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه
- توانایی و تمایل برای انجام تست های اسپرومتری

لازم به ذکر است در طول دوران همه گیری کووید نیازی به اندازه گیری FEV1 بعنوان بخشی از پروتکل نبود.

۱۵۷۴ نفر از طریق سیستم تصادفی سازی رایانه ای با احتمال مساوی بین گروه های کنترل (دارونما) و مداخله (قرص بیزوپرولول ۱/۲۵ میلی گرمی) تقسیم بندی شدند. دوز بیزوپرولول و دارونما بسته به تحمل فرد، تا حداکثر ۴ قرص در روز (۵ میلی گرم بیزوپرولول) طی ۴ تا ۷ هفته افزایش یافت. پیگیری بیماران از طریق تماس تلفنی یا ویدیویی در طی ۵۲ هفته دوره درمان با دوز نهایی تیترا شده (۱، ۲، ۳ و ۴ قرص) صورت گرفت. تعداد کل بیمارانی که اپیزود تشدید نیازمند آنتی بیوتیک یا کورتیکواستروئید خوراکی را گزارش کردند، به عنوان نتیجه اولیه مطالعه در نظر گرفته شد.



مداخلات

شرکت کنندگان در مطالعه بیزوپرولول به میزان ۱/۲۵ یا قرص مشابه دارونما را دریافت می کردند. داروها، دارونما و تمام موارد مربوط به مطالعه به درب منزل شرکت کنندگان ارسال می شد. برای اطمینان از سلامت شرکت کنندگان دوز اولیه بیزوپرولول بصورت ۱ قرص ۱/۲۵ میلی گرمی روزانه تعیین شد و شرکت کنندگان تحت یک رژیم تیتراسیون دوز هفتگی (یعنی افزایش هفتگی به میزان ۱/۲۵ میلی گرم سپس رسیدن به دوز ۲/۵ میلی گرم، ۳/۷۵ میلی گرم و در نهایت ۵ میلی گرم) قرار گرفتند. شرکت کنندگان گروه دارونما نیز تحت رژیم تیتراسیون دوز یکسان، با دوز نهایی (۱، ۲، ۳ و ۴ قرص) در روز قرار گرفتند. تمامی شرکت کنندگان دوره ۵۲ هفته درمان را با دوز نهایی تیتراسیون شده به پایان رساندند.



شکل زیر الگوریتم تیتراسیون دوز، افزایش، کاهش یا تثبیت دوز در طول تیتراسیون، گزارش شرکت کنندگان از عوارض جانبی غیرقابل تحمل، ضربان قلب، فشار خون سیستولیک و تغییرات تنفسی را نشان می دهد.

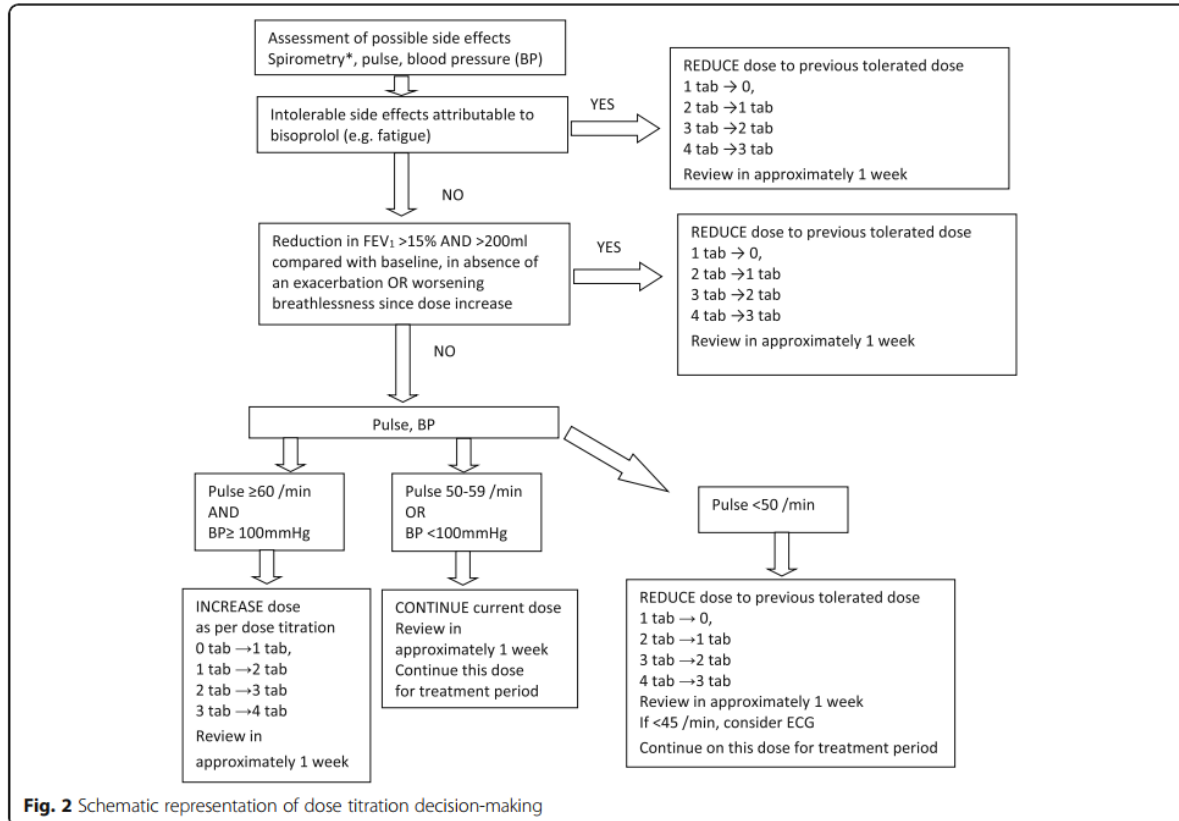


Fig. 2 Schematic representation of dose titration decision-making

نتیجه اولیه مطالعه به صورت اپیزودهای تشدید بیماری که نیازمند درمان آنتی بیوتیکی و یا کورتیکواستروئید خوراکی است، گزارش داده شد. نتایج ثانویه نیز همانطور که در ابتدای شرح داده شد، بررسی گردید.

بحث و نتیجه

این مطالعه به کارآزمایی تصادفی دو سویه کور بین دو گروه کنترل و دارونما است که به بررسی افزودن بتابلاکر بیزوپرولول به درمان روتین COPD و تاثیر آن بر میزان کاهش خطر تشدید بیماری می پردازد. مطالعات در زمینه قلب و عروق بر این باورند که هرگونه اثر مفید از داروی بیزوپرولول فقط محدود به بیماری های قلبی است.

اگرچه بتابلاکرها عمدتاً در درمان بیماری های قلبی عروقی به عنوان مثال فشار خون بالا، نارسایی قلبی بکار می روند، ولی این مطالعه نشان داد که استفاده از بتابلاکرها در افراد مبتلا به COPD با کاهش خطر تشدید بیماری همراه است.



یک مرور سیستماتیک از مطالعات کوهورت نشان می دهد که استفاده از بتابلاکرها در بیماران قلبی که همزمان از COPD رنج می برند با کاهش میزان Exacerbation و مرگ و میر همراه بوده است. مطالعه حال حاضر یکی از اولین مطالعاتی است که نشان می دهد استفاده از بتابلاکر در بیماران مبتلا به COPD سودمند می باشد.

مطالعات حوزه قلب در آینده به بررسی اثرات مفید بیوپرولول در بیماران COPD که همزمان بیماری قلبی شناخته نشده دارند، می پردازد. طبقه بندی خطر بروز بیماری قلبی بر اساس اکوکاردیوگرافی و غلظت خونی گالکتین، hs-cTnI، hs-CRP و NTproBNP می باشد.

"BLOCK COPD" یک مطالعه دو سویه کور تصادفی چند مرکزی در آمریکا بود که به بررسی اثرات متوپرولول در بیماران مبتلا به COPD با شدت متوسط تا شدید پرداخته است. شرکت کنندگان به صورت تصادفی و با احتمال ۱ به ۱ قرص دارونما یا متوپرولول سوکسینات را با دوره تیتراسیون ۶ هفته ای و با دوز نهایی ۵۰، ۲۵ و یا ۱۰۰ میلی گرم در روز دریافت کردند و دوره نهایی درمان نیز ۵۲ هفته بود.

معیارهای ورود به این مطالعه شامل حداقل یک اپیزود تشدید نیازمند آنتی بیوتیک یا کورتیکواستروئید خوراکی در سال گذشته یا نیاز به دریافت اکسیژن در منزل، حداقل برای ۱۲ ساعت در طول شبانه روز است. پیامد اولیه این مطالعه بررسی مدت زمان تا بروز اولین اپیزود تشدید متوسط تا شدید می باشد. این مطالعه بدلیل عدم توجه به موارد ایمنی بیماران به طور ناقص و پیش از موعد به پایان رسید. در نتایج این مطالعه آمده است که تفاوت معنی داری از نظر مدت زمان بروز اولین اپیزود تشدید، بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد (متوپرولول: ۲۰۲ روز و دارونما: ۲۲۲ روز).

همچنین مشاهده شد که گروه متوپرولول با خطر بیشتری برای تشدید علائم COPD و احتمال بستری شدن بیماران همراه بوده است.

مطالعه حال حاضر (BICS) از چند جنبه با مطالعه BLOCK COPD متفاوت است:

در BICS بتابلاکر به کار رفته بیوپرولول است، که برخلاف متوپرولول، مجوز استفاده در نارسایی قلبی در انگلستان را دارد.

همچنین بیوپرولول برای گیرنده بتا ۱ نسبت به بتا ۲ در مقایسه با (۱:۱۴) متوپرولول (۱:۲) انتخابی تر عمل می کند.

در مطالعه BLOCK COPD بیماران ابتدا یک الکتروکاردیوگرام ارایه می دهند و در صورت وجود تغییرات غیرنرمال در نوار

قلب، وارد مطالعه نمی شوند. این درحالی است که در مطالعه BICS شرکت کنندگان بدون گرفتن نوار قلب وارد مطالعه می

شوند. بنابراین در مقایسه با BLOCK COPD شرکت کنندگان مطالعه BICS از اثرات قلبی عروقی بتابلاکر سود بیشتری می

برند.



بیزوپرولول دارویی نسبتاً ارزان و نام آشنا برای پزشکان است که استفاده از آن برای بیماران با نارسایی قلبی و COPD ثابت شده است.

این مطالعه نشان داد که افزودن بیزوپرولول به رژیم درمانی روتین بیماران COPD باعث کاهش شیوع اپیزودهای تشدید بیماری در آن‌ها می‌شود.

منبع:

1. Cotton S, Devereux G, Abbas H, Briggs A, Campbell K, Chaudhuri R, et al. Use of the oral beta blocker bisoprolol to reduce the rate of exacerbation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A randomised controlled trial. (BICS). 2022;



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