



دارو و عوارض دارویی

شماره ۱۰۹ بهمن ۱۴۰۱

No:109 February 2023

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:

- * ارزیابی بالینی وراپامیل نبولایز شده در بیماران سرپایی مبتلا به افزایش فشار خون ریوی ثانویه به بیماری انسدادی مزمن ریه
- * آسپیرین یا low molecular weight heparin به عنوان ترومبوپروفیلاکسی پس از شکستگی

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رها اسکندری

دکتر سحر یوسفیان

دکتر رها دهخوارقانی

دکتر بهناز قلی زاده

دکتر زهرا مقیمی دهکردی

صفحه آرایی:

مهدی رضایی





✚ ارزیابی بالینی وراپامیل نبولایز شده در بیماران سرپایی مبتلا به افزایش فشار خون ریوی ثانویه به بیماری

انسدادی مزمن ریه

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD¹) با عوارض بسیاری همراه است که در میان آن ها افزایش فشار خون ریوی (PH²) یک وضعیت جدی تهدید کننده حیات است. بیماران مبتلا به COPD معمولاً با علائم PH خفیف تا متوسط مراجعه می کنند. PH عمدتاً ناشی از محدودیت شدید جریان هوای بازدمی و هیپوکسی متعاقب آن است. افزایش فشار خون ریوی یکی از شاخص های مهم پیش آگهی COPD و بقای بیماران بستری در بیمارستان است. مکانیسمی که بیماری COPD باعث ایجاد PH مرتبط با افزایش فشار شریان ریوی (PAP³) می شود مرتبط با سه عامل اصلی برون ده قلبی (CO⁴)، مقاومت عروق ریوی (PVR⁵) و فشار وج شریان ریوی (PAWP⁶) است.

مجموعه ای از اقدامات برای درمان PH مربوط به COPD شناخته شده است که می توان به اکسیژن درمانی، گشادکننده های عروق، استاتین ها، فلبوتومی، جراحی کاهش حجم ریه (LVRS) و حتی پیوند ریه شناخته اشاره کرد. اکسیژن درمانی طولانی مدت یکی از درمان های ضروری برای این بیماری است، در حالی که داروهای سیستمیک معمولاً به دلیل خطر عدم تطابق تهویه/پرفیوژن (V/Q) که می توانند در بیماران ایجاد کنند، تجویز نمی شوند. انتخاب های درمانی پیشرفته شامل آگونیست های مسیر پروستاگلین، آنتاگونیست های گیرنده اندوتلین، تقویت کننده های اکسید نیتریک cGMP- (NO) و مسدود کننده های کانال کلسیم می باشد. بیماران PH که به دلیل بیماری ریوی و/یا هیپوکسمی دارند، بایستی در یک مرکز تخصصی با متخصصان ریه تحت درمان قرار گیرد. برای سال ها، CCBS⁷ تنها گروه دارویی خوراکی موجود برای درمان افزایش فشار خون ریوی بودند. آن ها در درمان PH مرتبط با COPD از طریق بهبود تنگی نفس، نتایج امیدوار کننده ای داشته اند. با این وجود، نیفدیپین، کاهش فشار خون سیستمیک قابل توجهی ایجاد می کند، که اگر شریان ریوی نسبت به اثر گشادکننده عروق واکنش کمی نشان دهد، زیان آورتر است. همچنین، تون سمپاتیک ممکن است در پاسخ به کاهش فشار خون فعال شود و منجر به تشدید پرفشاری خون ریوی

1- Chronic Obstructive Pulmonary Disease

2- Pulmonary Hypertension

3- Pulmonary Artery Pressure

4- Cardiac Output

5- Pulmonary Vascular Resistance

6- Pulmonary Arterial Wedge Pressure

7- Calcium Channel Blockers



شود. از سوی دیگر، ادم محیطی یکی دیگر از عوارض جانبی رایج CCB های دی هیدروپیرویدینی است و می تواند به عنوان نشانه ای از نارسایی قلب راست تشخیص داده شود.

اگرچه استفاده از CCB های غیر دی هیدروپیرویدینی مانند وراپامیل در PH به دلیل اثر اینوتروپیک منفی منع شده است؛ ولی از نظر تئوری با مسدود کردن کانال های کلسیم، می تواند تأثیر بهتری بر بسترهای عروقی بسیار منقبض، داشته باشد. روش تجویز استنشاقی، به عنوان جایگزینی برای دارورسانی خوراکی در بسیاری از اختلالات تنفسی است. استنشاق وراپامیل می تواند غلظت های بالاتری را در راه هوایی با کمترین اثرات سیستمیک ایجاد کند و همچنین از متابولیسم گذر اول کبدی نیز جلوگیری نماید. انتظار می رود که وراپامیل استنشاقی به مناطق وسیع تری از ریه با تهویه بهتر برسد، و خطر ناهماهنگی V/Q کمتری داشته باشد. مطالعه حاضر این فرض را مطرح کرد که استنشاق وراپامیل امکان دستیابی سریع تر به اثر درمانی را فراهم می کند در حالی که از عدم تطابق V/Q و عوارض جانبی سیستمیک مانند افت فشار خون جلوگیری می کند. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی اثر بالینی وراپامیل نبولایزه شده در مدیریت افزایش فشار خون ریوی ناشی از COPD است.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور کنترل شده با پلاسبو (RCT^A) بود که در دفتر ثبت کارآزمایی های بالینی استرالیا ثبت شد.

شرکت کنندگان و معیارهای ورود/خروج از مطالعه

شرکت کنندگان، بیماران مبتلا به افزایش فشار خون ریوی ثانویه به COPD بودند که بین فوریه ۲۰۱۲ و دسامبر ۲۰۱۲ به یک بیمارستان دانشگاهی در تهران مراجعه کردند. بر اساس طبقه بندی $WSPH^A$ انواع مختلفی از PH بر اساس علت بیماری طبقه بندی می شوند، که در میان آن ها گروه III مربوط به PH ناشی از بیماری ریوی و/یا هیپوکسی مزمن است. علاوه بر این معیار اصلی، همچنین بیماران بایستی EF نرمال داشته باشند تا وارد مطالعه شوند (در اکوکاردیوگرافی $EF > 55\%$). معیارهای خروج از مطالعه شامل عفونت تنفسی اخیر و سپسیس، اختلال عملکرد کلیه و کبد در مرحله نهایی، سوختگی گسترده، حاملگی، آریتمی درجه II و III، بلوک قلبی، کاهش EF به کمتر از 40% در طول مطالعه و تشدید COPD بود. علاوه بر این، بیماران با سابقه آمبولی ریه، CHF، و آپنه خواب نیز حذف شدند.

اندازه گیری ها



تشخیص COPD در بیماران توسط متخصص ریه انجام شد. یک متخصص قلب اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک را قبل و در طول مطالعه برای هر بیمار انجام داد. اکوکاردیوگرافی برای ارزیابی کسر تخلیه ای (EF)، فشار شریانی ریوی سیستولیک (sPAP)، اندازه بطن راست (RV) و RV TAPSE (گردش سیستولیک صفحه حلقوی تریکوسپید) انجام شد. تست‌های اولیه عملکرد ریوی شامل اسپرومتری و اندازه‌گیری حجم بازدمی اجباری در ۱ ثانیه (FEV1)، ظرفیت حیاتی اجباری FVC و FEV1/FVC و ۱۵ دقیقه پس از مداخله انجام شد. میزان اشباع اکسیژن (SpO2) قبل و ۱۵ دقیقه بعد از مداخله در هر دو گروه با استفاده از پالس اکسی متری، در سه نوبت با فواصل ۵ دقیقه ای اندازه گیری شد. فشار خون و ضربان قلب نیز برای ارزیابی عوارض جانبی احتمالی مداخله کنترل شد.

تصادفی سازی

شرکت کنندگان به طور تصادفی به دو گروه مداخله و دارونما تقسیم شدند. برای محققان و بیماران نسبت به دریافت دارو کورسازی صورت گرفته بود. داروها توسط داروساز بالینی در زمان استفاده کدگذاری شدند تا از هرگونه نشت اطلاعات در کورسازی مطالعه جلوگیری شود.

مداخله

افراد گروه مداخله با استفاده از نبولایزر اولتراسونیک CUN60 وراپامیل نبولایز شده را با دوز ۱۰ میلی گرم با غلظت نهایی ۲/۵mg/ml دریافت کردند. این دوز با توجه به مطالعات (احتمال بروز برونکواسپاسم در دوزهای بالاتر از ۱۰ میلی گرم) انتخاب شد. بیماران گروه کنترل علاوه بر دریافت درمان استاندارد معمول، آب مقطر نیز به عنوان دارونما دریافت کردند. بر اساس پروتکل مصالعه، در صورت شکایت بیمار از بروز عوارض جانبی مانند سرگیجه، افت فشار خون، برادی کاردی، تهوع و سردرد نبولیزاسیون متوقف می شد. همچنین در صورت تنگی نفس و افت SpO2 تا حد دریافت اکسیژن کمکی نیز مداخله متوقف می گردید.

پیامدها

کاهش ۲۰٪ یا بیشتر در PAP به عنوان پیامد اصلی و بهبود حداقل ۱۲٪ در FEV1 و یا FVC و افزایش $\leq 3\%$ در SpO2 پس از نبولیزاسیون طبق NYHA به عنوان پاسخ مثبت به درمان استنشاقی وراپامیل در نظر گرفته شد.

تحلیل آماری

برای تمامی تحلیل های آماری از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. توزیع نرمال داده ها قبل از انتخاب آزمون های آماری مناسب مورد آزمایش قرار گرفت و امکان استفاده از آمار پارامتریک مانند آزمون t تک نمونه را فراهم کرد. برای مقایسه



نتایج قبل و بعد از مداخله از آزمون تی زوجی استفاده شد. مقدار $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در تمام موارد در نظر گرفته شد.

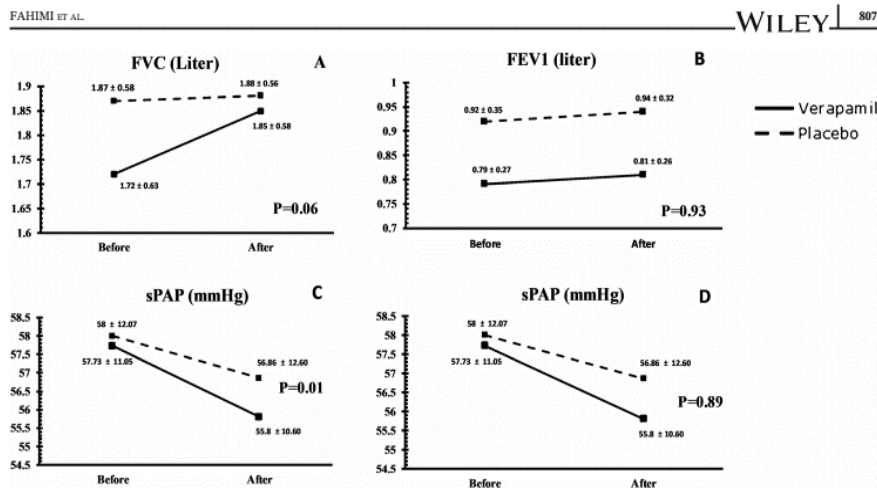
ملاحظات اخلاقی

به همه شرکت کنندگان شرح جامعی از اهداف، فرآیند و مزایا و خطرات احتمالی مطالعه ارائه شد. هیچ هزینه اضافی برای بیماران شرکت کننده در این مطالعه وجود نداشت و تمام اطلاعات توسط محققین جمع آوری و ذخیره شد. شرکت کنندگان می توانستند هر زمان که بخواهند بدون جریمه از مطالعه خارج شوند.

نتایج

این مطالعه ۱۱۰۰ پرونده بیماران COPD را ارزیابی کرد که از میان آن ها، ۵۶۳ مورد اکوکاردیوگرافی و شرح حال در دسترس بود. سی و نه بیمار در نهایت معیارهای ورود را داشتند. دو بیمار علاقه ای به شرکت در کارآزمایی نداشتند و دو بیمار به دلیل شرایط وخیم پزشکی کارآزمایی را ترک کردند. سه نفر دیگر برای آزمایش های بالینی بعدی مراجعه نکردند و دو نفر نتوانستند تست اسپرومتری را با موفقیت به پایان برسانند. در نهایت ۳۰ بیمار انتخاب و به دو گروه نبولیزاسیون وراپامیل (درمان) و گروه دارونما تقسیم شدند.

در گروه وراپامیل، تجویز وراپامیل استنشاقی منجر به افزایش معنی دار میانگین سطح SpO₂ از $94/9 \pm 77/87\%$ قبل از آزمون به $101/9 \pm 81/0\%$ پس از آزمون شد. ($p = 0/01$) به طور مشابه، مقادیر FVC پس از استنشاق وراپامیل به طور قابل توجهی از 63 ± 172 به 85 ± 185 ($p = 0/00$) بهبود یافت. با این حال، در مقایسه با گروه دارونما، این افزایش FVC از نظر آماری معنی دار نبود ($p = 0/08$). قابل ذکر است، هیچ یک از پارامترهای باقیمانده، مانند EF، PAP سیستولیک، اندازه RV و RV TAPSE با بهبود قابل توجهی همراه نبودند. نتایج تغییرات قبل و بعد از پارامترهای تنفسی در گروه وراپامیل در شکل زیر ارائه شده است.



در گروه وراپامیل، بیماران به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه دارونما، بهبود ذهنی خود را در علائم تنفسی گذرا گزارش کردند. بهبود قابل توجهی در سطح SpO₂ پس از تجویز وراپامیل ($p < 0.001$) و همچنین در مقایسه با گروه دارونما ($p = 0.01$) مشاهده شد. تغییرات FEV₁/FVC نیز بین دارونما و گروه مداخله تفاوت معنی داری داشت ($p = 0.03$). در مقایسه با گروه دارونما نسبت FEV₁/FVC به طور قابل توجهی کاهش یافت ($p = 0.04$). نبیولایز وراپامیل تغییرات قابل توجهی را در پارامترهای قلبی نشان نداد و عوارض جانبی مانند افت فشار خون سیستمیک یا برادی کاردی را در طول انجام یا بعد از مداخله ایجاد نکرد. پارامتر EF در همه گروه ها بدون تغییر قابل توجه ثابت ماند. ضربان قلب بیماران نیز در هر دو گروه ثابت ماند و در نتیجه برون ده قلبی و شاخص قلبی نیز قبل و بعد از مداخله بدون تغییر باقی ماند. این یافته ها نشان دهنده عدم تأثیر وراپامیل استنشاقی ۱۰ میلی گرم بر فشار شریان ریوی (PAP) در بیماران COPD و عدم تغییر قابل توجهی در نتایج اکوکاردیوگرافی در هر گروه و بین دو گروه قبل و بعد از انجام مداخله است.

بحث

به طور خلاصه، نتایج این مطالعه نشان داد که وراپامیل نبولایز شده در بیماران مبتلا به فشار خون ریوی ثانویه ناشی از COPD نمی تواند sPAP را بهبود بخشد. برخلاف مسدود کننده های کانال کلسیم دی هیدروپیپریدینی مانند نیفدیپین که برای گشاد کردن عروق سیستم محیطی و کرونری موثر است، مسدود کننده های کانال کلسیمی غیر دی هیدروپیپریدینی مانند وراپامیل مستقیماً بر قلب تأثیر می گذارد تا ضربان قلب و انقباض قلبی را کاهش دهد. به نظر می رسد که تجویز فرم استنشاقی وراپامیل با دوز ۱۰ میلی گرم اثرات منفی قابل توجهی بر ضربان و انقباضات قلبی نداشته باشد؛ زیرا این اثرات با دوز مصرفی در مطالعه حاضر مشاهده نشد. این روش استفاده ممکن است یک مزیت و یک جایگزین امیدوارکننده برای تجویز وراپامیل در بیماران مبتلا به COPD باشد.



مطالعات کمی در مورد اثر مسدود کننده های کانال کلسیم بر پارامترهای اسپیرومتری گزارش شده است. در این مطالعه، پس از اتمام مطالعه در مقایسه با زمان شروع، FVC پس از استفاده از وراپامیل استنشاقی به طور قابل توجهی افزایش یافت. درمقابل، هیچ تغییر قابل توجهی در FEV1 مشاهده نشد. به دلیل بهبود بیشتر در FVC، نسبت FEV1/FVC به طور قابل توجهی کاهش می یابد. یک کارآزمایی دوسویه کور قبلی نتایج مشابه ما را در هنگام ارزیابی اثر ۲۰ میلی گرم وراپامیل استنشاقی بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به آسم نشان داد.

درصد اشباع اکسیژن شریانی در طول مطالعه در گروه دارونما تغییری نکرد، در حالی که تجویز وراپامیل استنشاقی به طور قابل توجهی منجر به بهبود درصد اشباع اکسیژن شریانی گردید. بنابراین می توان نتیجه گرفت که بهبود اکسیژن شریانی عمدتاً ناشی از وراپامیل استنشاقی است، زیرا داروی استنشاقی می تواند از طریق قسمت های آلوئولی بافت ریه با تهویه مناسب جریان یابد و در نهایت بهترین اثرات گشادکننده عروق راداشته باشد. بیماری COPD عموماً به دلیل هیپوکسی در بسترهای پیش مویرگی و شریانی باعث انقباض عروق می شود. وازودیلاتورهای سیستمیک جریان خون را در همه رگ ها، حتی در آلوئول های ریوی، با تهویه ناکافی افزایش می دهند که منجر به افزایش شانت و عدم تطابق V/Q می شود که هیپوکسی را بدتر می کنند. همچنین استفاده از نیبولایزر جهت تجویز دارو منجر به رساندن دارو به آلوئول ها با تهویه مناسب می شود تا علاوه بر بهبود اکسیژن رسانی خون، عدم تطابق V/Q را کاهش دهد. فرضیه دیگر این است که بهبود V/Q به دلیل بهبود تهویه از طریق بهبود گشاد شدن راه های هوایی کوچک، صورت می گیرد. بنابراین، طراحی مطالعات بیشتر به منظور ارزیابی شکل استنشاقی CCB در بهبود تهویه و کاهش عدم تطابق V/Q می باشد.

این مطالعه در جمعیت COPD که دارای پرفشاری شریانی ریوی بودند، صورت گرفت. ولی با توجه به نتیجه به دست آمده، بهتر است مطالعه مشابهی بر روی جمعیت عمومی COPD انجام شود، زیرا در مطالعه در حال حاضر، بهبود NYHA، SpO2 و PFT قابل توجه بوده است، در حالی که کاهش قابل توجهی در PAP مشاهده نگردیده است.

دوز بهینه وراپامیل هنوز مشخص نیست و مطالعه حاضر از ۱۰ میلی گرم از دارو برای جلوگیری از عوارض جانبی جدی استفاده کرده است که ممکن است دوز مطلوب برای این منظور نباشد. عدم وجود عوارض جانبی در طول این کارآزمایی می تواند نشان دهنده دوز ناکافی از وراپامیل باشد. به طور خلاصه، وراپامیل استنشاقی بیش از ۱۰ میلی گرم ممکن است در بهبود عدم تطابق V/Q موثر باشد.



نتیجه

نبیولایز ۱۰ میلی گرم از وراپامیل منجر به بهبود پارامترهای شریان ریوی یا RV در بیماران مبتلا به COPD نگردیده است، ولی میزان SpO2 را بهبود بخشیده است. تبادل گاز بهبود یافته ممکن است به دلیل بهبود عملکرد راه های هوایی در اسپیرومتری باشد. دوزهای بالاتر وراپامیل ممکن است موثرتر باشند و می تواند به عنوان موضوع مطالعات آینده در نظر گرفته شود.

منبع:

1. Fahimi, F. *et al.* (2022) "Clinical evaluation of nebulized verapamil in out-patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease," *The Clinical Respiratory Journal*, 16(12), pp. 802–811. Available at: <https://doi.org/10.1111/crj.13551>.

آسپیرین یا low molecular weight heparin به عنوان ترومبوپروفیلاکسی پس از شکستگی

بر اساس مطالعه چاپ شده در New England Journal of Medicine، در بیماران با تروما ارتوپدی، ترومبوپروفیلاکسی با آسپیرین نسبت به low molecular weight heparin در پیشگیری از مرگ و میر برتری قابل توجهی ندارد.

در مطالعه Robert V و همکارانش، بیمارانی که دچار شکستگی اندام‌های انتهایی شده و تحت جراحی قرار گرفته بودند و یا بیمارانی که دچار شکستگی لگن شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده آسپیرین و low molecular weight heparin در طول مدت بستری در بیمارستان تقسیم شدند (۶۱۱۰ در گروه low molecular weight heparin و ۶۱۰۱ در گروه آسپیرین). بیماران پس از ترخیص از بیمارستان، روش ترومبوپروفیلاکسی را طبق پروتکل بیمارستان ادامه دادند.

نویسندگان دریافتند که مرگ و میر طی ۹۰ روز در بین بیماران دریافت کننده آسپیرین و low molecular weight heparin به ترتیب ۰/۷۸ و ۰/۷۳ درصد بود. میزان بروز DVT¹ در گروه آسپیرین و low molecular weight heparin به ترتیب ۲/۵۱ و ۱/۷۱ درصد بود. دو گروه از نظر میزان بروز آمبولی ریوی، عوارض خونی و سایر عوارض جایی مشابه بودند.

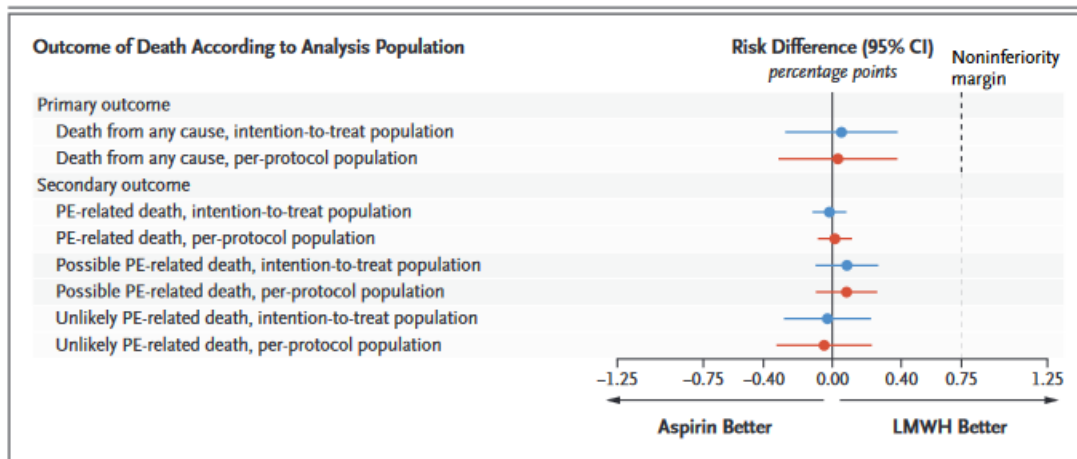


Figure 1. Estimated Difference in Death from Any Cause and Cause-Specific Death in the Intention-to-Treat and Per-Protocol Populations.

The per-protocol population included only patients who were adherent to at least 80% of their in-hospital medication doses and who were prescribed the assigned trial drug at hospital discharge if thromboprophylaxis was recommended. Because the statistical analysis plan did not include a provision for correcting for multiplicity when conducting tests for secondary or other outcomes, results are reported as point estimates. The primary outcome is reported with a 96.2% confidence interval to account for the interim analyses. The secondary outcomes are reported with 95% confidence intervals. The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity, so the intervals should not be used to infer definitive treatment effects for secondary outcomes. LMWH denotes low-molecular-weight heparin, and PE pulmonary embolism.



نتایج این مطالعه به طور واضح نشان می دهد که گایدلاین پیشگیری از hospital-acquired venous thromboembolism نیاز به بررسی مجدد دارد تا گزینه پروفیلاکسی با آسپیرین نیز به عنوان یک انتخاب درمانی در نظر گرفته شود.

منبع:

1. Aspirin or low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after a fracture” (2023) *New England Journal of Medicine*, 388(3), pp. 203–213. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2205973>.



بخش مراقبت‌های دارویی

بیمارستان مسیح دانشوری خیابان شهید باهنر انتهای داراباد

تلفن ۲۷۱۲۳۰۰۰ داخلی ۲۲۲۷ - ۲۰۶۶

تلفن مستقیم ۲۶۱۰۹۵۰۳