



دارو و عوارض دارویی

شماره ۱۱۰ اسفند ۱۴۰۱

No: 110 March 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:

* ممکن است یک پروبیوتیک در مبارزه با عفونت استاف با آنتی بیوتیک‌ها برابری کند.

* کارآزمایی فاز ۳ Sotatercept جهت درمان پرفشاری شریان ریوی (Pulmonary Arterial Hypertension)

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رها اسکندری

دکتر سحر یوسفیان

دکتر رها دهخوارقانی

دکتر بهناز قلی زاده

دکتر میترا محمودی

صفحه آرایی:

مهدی رضایی





ممکن است یک پروبیوتیک در مبارزه با عفونت استاف با آنتی بیوتیک ها برابری کند

در یافته‌های یک مطالعه جدید به نظر می‌رسد یک مکمل پروبیوتیکی می‌تواند بدن را از یک نوع باکتری که می‌تواند سبب عفونت‌های جدی مقاوم به درمان شود، پاکسازی کند.

اگرچه در این خصوص به تحقیقات بیشتری نیاز می‌باشد اما متخصصین اظهار کردند که این راهکار می‌تواند به جهت پیشگیری از ابتلا به استافیلوکوکوس اورئوس^۱ موثر باشد.

استافیلوکوکوس اورئوس معمولا سبب عفونت پوستی می‌شود، اما در صورت ورود به جریان خون، می‌تواند منجر به عفونت تهدید کننده حیات شود. به خصوص نگرانی اصلی در ارتباط با گونه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین که superbugs نامیده می‌شوند، می‌باشد. این گونه از استافیلوکوکوس اورئوس در مقابل بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌هایی که در درمان عفونت‌های ناشی از استاف استفاده می‌شود، مقاوم است.

محققان در وهله اول به دنبال راه‌هایی برای پیشگیری از عفونت استاف بوده‌اند.

دو ناحیه پوست و بینی معمولا زیستگاه استافیلوکوکوس اورئوس در بدن انسان می‌باشند، در نتیجه محققان سعی کردند از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی و یا ضد عفونی کننده‌ها جهت پاکسازی این نواحی از بدن از استافیلوکوکوس اورئوس در موقعیت‌های با ریسک بالا مانند بیماران بستری در بیمارستان و یا تحت دیالیز، استفاده کنند.

اما طبق گفته Micheal Otto، محقق ارشد سازمان ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی آمریکا، موفقیت در این زمینه محدود بوده است. او به آنچه که تصور می‌شود مانع اصلی است، اشاره کرد: روده یک منبع ذخیره بسیار بزرگتر برای استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد و به سرعت ذخایر تخلیه شده در بینی و پوست را مجدداً پر می‌کند.

در این مطالعه Otto و همکارانش از روش جدیدی استفاده نمودند: پروبیوتیکی به نام باسیلوس سابتیلیس^۲.

آن‌ها این باکتری را بر اساس یک یافته عجیب از مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ انجام شده بود انتخاب کردند: افرادی که باکتری باسیلوس را در مدفوعشان داشتند هیچ‌گاه میزبان مناسبی برای استافیلوکوکوس اورئوس نبوده‌اند.

باید به این نکته توجه داشت که به دلایل نامشخصی یک سوم جمعیت دارای کلونی‌های استاف در بدنشان هستند.

لیکن دارا بودن باسیلوس ممکن است یک فاکتور محافظت کننده باشد. علاوه بر این در این مطالعه دیده شد که بیشتر انواع باسیلوس‌ها از جمله بیشتر گونه‌های سابتیلیس از خود موادی ترشح می‌کنند که به طور اختصاصی از جمع شدن استافیلوکوکوس اورئوس در بدن ممانعت می‌کند.

1- Staphylococcus aureus

2- Bacillus subtilis



تمامی این شواهد نشان می‌دهد که احتمالاً باسیلوس می‌تواند به صورت اختصاصی سبب کاهش استافیلوکوکوس اورئوس در بدن شود در حالی که اثری بر دیگر باکتری‌های روده ندارد.

این مطالعه شامل ۱۱۵ بزرگسال سالم از کشور تایلند با نمونه‌های گرفته شده از بینی و مدفوعشان بود که نشان داد، آن‌ها حاملین دائمی استافیلوکوکوس اورئوس بوده‌اند. از بین این شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی، به گروهی هر روز مکمل حاوی باسیلوس سابتیلیس تجویز شد و گروه دیگر کپسول‌های پلاسبو را به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند.

در انتهای مطالعه مشاهده شد، پروبیوتیک تقریباً سبب پاکسازی روده از استافیلوکوکوس اورئوس شده و بطور میانگین باعث کاهش ۹۷٪ استافیلوکوکوس اورئوس در مدفوع شرکت‌کنندگان مطالعه گشته است. همچنین میزان استافیلوکوکوس اورئوس‌های موجود در بینی نیز به میزان دو سوم کاهش یافته است.

نکته مهم دیگر این بود که هیچ‌گونه علائمی از آسیب زنده بودن پروبیوتیک به باکتری‌های مفید روده در شرکت‌کنندگان مشاهده نشد.

این مشاهدات اخیراً در مجله Lancet Microbe چاپ شد.

منبع:

1. Piewngam, P. et al. (2023) "Probiotic for pathogen-specific Staphylococcus aureus decolonisation in Thailand: A phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial," The Lancet Microbe, 4(2). Available at: [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00322-6](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00322-6).



کارآزمایی فاز ۳ Sotatercept جهت درمان پرفشاری شریان ریوی (Pulmonary Arterial Hypertension)

پرفشاری شریان ریوی یک بیماری پیشرونده است که شامل تغییر پرولیفراتیو عروق ریوی می باشد. پرفشاری شریان ریوی یک بیماری است که با ریمودلینگ پرولیفراتیو شریان‌های ریوی کوچک و باریک شدن پیشرونده مجراها مشخص می‌شود. افزایش فشار شریان ریوی، قلب را تحت فشار قرار می‌دهد و در نهایت به سمت نارسایی بطن راست و مرگ می‌رود. درمان‌ها شامل مهارکننده‌های فسفودی استراز-۵، آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین، محرک‌های گوانیلات سیکلاز، و ترکیباتی که مسیر پروستاسیکلین را هدف قرار می‌دهند، می‌باشند. میانگین بقای بیماران با فشار ریوی بالا بین ۵ تا ۷ سال پس از تشخیص است، اما هیچ پیشرفت قابل توجهی در بقا در طول دهه گذشته مشاهده نشده است و با وجود پیشرفت‌های درمانی، عوارض و مرگ و میر مرتبط با بیماری همچنان بالاست.

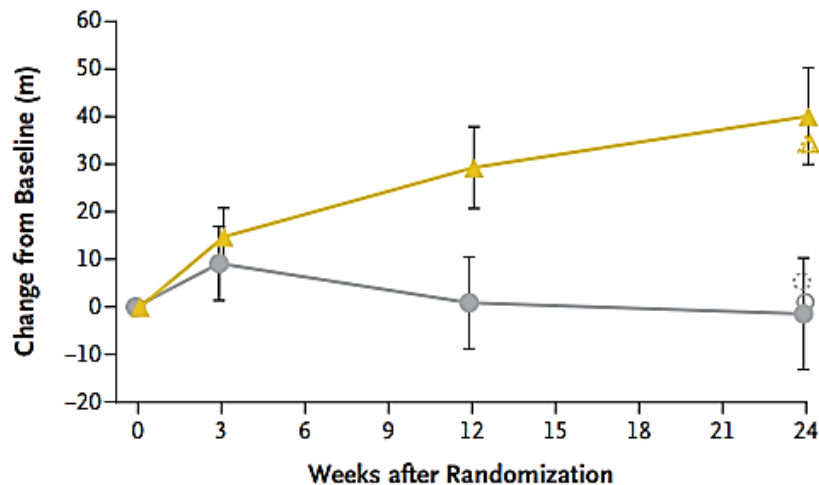
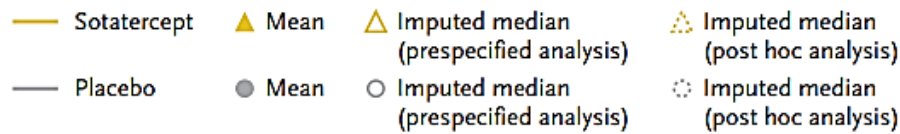
سوتاترسپت یک پروتئین ترکیبی است که اکتیوین‌ها و فاکتورهای تمایزدهنده رشد درگیر در پرفشاری شریان ریوی را به دام می‌اندازد.

Sotatercept یک پروتئین ترکیبی است که از قسمت IgG Fc انسانی متصل به قطعه خارج سلولی ActRIIA انسانی تشکیل شده است و به عنوان به دام اندازنده لیگاند برای $TGF-\beta$ عمل می‌کند. مهار این لیگاند توسط سوتاترسپت از تکثیر سلولی جلوگیری کرده و التهاب دیواره عروق را کاهش می‌دهد و سبب متعادل کردن هموستاز عروقی ریوی و معکوس کردن روند ریمودلینگ می‌گردد.

طبق کارآزمایی فاز ۳ چند مرکزی، دوسویه کور انجام شده که در آن بزرگسالان مبتلا به پرفشاری شریان ریوی (سازمان بهداشت جهانی (WHO) کلاس عملکردی II یا III) که درمان پس‌زمینه پایدار دریافت می‌کردند، به طور تصادفی به نسبت ۱:۱ برای دریافت سوتاترسپت زیر جلدی (دوز شروع، ۰/۳ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن؛ دوز هدف: ۰/۷ میلی گرم در کیلوگرم) یا دارونما هر ۳ هفته تقسیم شدند. متوسط دوره درمان ۷/۵ ماهه گزارش شد. نقطه پایان اولیه، تغییر در مسافت ۶ دقیقه پیاده روی (6 MW) در هفته ۲۴ بود. نه نقطه پایانی ثانویه، که به صورت سلسله مراتبی به ترتیب زیر آزمایش شدند، عبارت بودند از: بهبود چند جزئی^۱، تغییر در مقاومت عروق ریوی، تغییر در سطح پپتید ناتریورتیک پرو B، N-terminal، بهبود در کلاس عملکردی WHO، زمان تا مرگ یا بدتر شدن علائم بالینی و تغییرات در فشار خون شریانی ریوی و تاثیر فیزیکی (PAH-SYMPACT^۲)، علائم قلبی-ریوی و تاثیرات شناختی-عاطفی که همگی در هفته ۲۴ مورد ارزیابی قرار گرفتند. زمان مرگ یا بدتر شدن علائم بالینی، در زمانی که آخرین بیمار ویزیت هفته ۲۴ را انجام داد، ارزیابی شد.

1- multicomponent improvement

2- Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact



No. at Risk				
Sotatercept	163	157	154	157
Placebo	160	154	151	147

Figure 1. Change in 6-Minute Walk Distance through Week 24.

مجموعاً ۱۶۳ بیمار برای دریافت سوتاترسپت و ۱۶۰ بیمار جهت دریافت دارونما تعیین شدند. میانگین تغییر از خط پایه در هفته ۲۴ در مسافت ۶ دقیقه ای پیاده روی ۳۴/۴ متر در گروه sotatercept و ۱/۰ متر در گروه دارونما بود. تخمین Hodges-Lehmann در تفاوت بین گروه سوتاترسپت و دارونما در مسافت پیاده روی ۶ دقیقه ای در هفته ۲۴، ۴۰/۸ متر بود. هشت نقطه پایانی ثانویه اول به طور قابل توجهی با سوتاترسپت در مقایسه با دارونما بهبود یافتند، در حالی که امتیاز دامنه تأثیرات شناختی-عاطفی PAH-SYMPACT بهبود نیافت. عوارض جانبی که با سوتاترسپت بیشتر از دارونما گزارش شد شامل اپیستاکسی، سرگیجه، تانژکتازی، افزایش سطح هموگلوبین، ترومبوسیتوپنی و افزایش فشار خون بود. شایع ترین عوارض جانبی شامل خونریزی (اغلب اپیستاکسی غیر جدی و خونریزی لثه) (در ۳۵ بیمار) [۲۱/۵٪] در گروه sotatercept و ۲۰ بیمار [۱۲/۵٪] در گروه دارونما و ترومبوسیتوپنی (در ۱۰ بیمار) [۶/۱٪] در گروه sotatercept و ۴ بیمار [۲/۵٪] در گروه دارونما) گزارش شد. میانگین سطح هموگلوبین ۱/۳ گرم در هر دسی لیتر در گروه سوتاترسپت و ۰/۱ گرم در دسی لیتر در گروه دارونما در هفته ۲۴ افزایش یافت. میانگین تعداد پلاکت در گروه سوتاترسپت ۱۵/۹×۱۰۹ در لیتر کاهش و ۱۰۹×۱/۱ در لیتر در گروه دارونما افزایش یافت.



پیامدهای ثانویه

تعداد بیمارانی که هر سه معیار پیامد پایانی بهبود چند جزئی را در هفته ۲۴ نشان دادند، ۶۳ نفر از ۱۶۲ نفر (۳۸/۹٪) در گروه sotatercept و ۱۶ نفر از ۱۵۹ نفر (۱۰/۱٪) در گروه دارونما ($P<0.001$). تغییر قابل توجهی با درمان سوتاترسپت از سطح پایه در هفته ۲۴ نسبت به دارونما مشاهده شد.

با توجه به پرسشنامه کیفیت زندگی PAH-SYMPACT، تغییرات نسبت به سطح پایه در هفته ۲۴ در حوزه اثرات فیزیکی و علائم قلبی ریوی بهبودی بیشتری را با سوتاترسپت نسبت به دارونما نشان داد. هیچ تفاوت معنی دار بین گروهی برای PAH-SYMPACT Cognitive مشاهده نشد.

در مجموع ۱۶۲ نفر از ۱۶۳ بیمار (۹۹/۴٪) به گروه sotatercept اختصاص داده شدند. در طول دوره آزمایشی حداکثر دوز ۰/۷ میلی گرم بر کیلوگرم را دریافت کردند. از ۱۶۳ بیمار اختصاص داده شده برای دریافت سوتاترسپت، ۱۴۵ (۸۹/۰٪) هیچ کاهش دوز یا تاخیر دوز در طول مدت مصرف نداشتند. عوارض جانبی جدی در ۲۳ بیمار (۱۴/۱٪) در گروه sotatercept و ۳۶ بیمار (۲۲/۵٪) در گروه دارونما رخ داد. عوارض جانبی جدی مربوط به سوتاترسپت یا دارونما، نادر بودند.

تفاوت معنی داری در زمان اولین وقوع مرگ یا رویداد بدتر شدن علایم بالینی در گروه سوتاترسپت و دارونما وجود داشت ($P<0.001$).

در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی که تحت درمان پس‌زمینه پایدار قرار داشتند، سوتاترسپت نسبت به دارونما منجر به بهبود بیشتر ظرفیت ورزش (تست پیاده‌روی ۶ دقیقه) گردید. در این کارآزمایی، درمان با سوتاترسپت ظرفیت ورزش را همانطور که با فاصله ۶ دقیقه پیاده روی تعیین شد بهبود داد. Sotatercept نسبت سود به خطر مطلوبی داشت، یافته‌هایی که نتایج مطالعات قبلی را تایید و گسترش می‌دهد.

منبع:

1. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023.



بخش مراقبت‌های دارویی

بیمارستان مسیح دانشوری خیابان شهید باهنر انتهای دارآباد

تلفن ۲۷۱۲۳۰۰۰ داخلی ۲۲۲۷ - ۲۰۶۶

تلفن مستقیم ۲۶۱۰۹۵۰۳