

ماهنامه داخلی

دارو و عوارض دارویی

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



بیمارستان ایرانی

فهرست

- ۱ استفاده از مکمل های آلبومین در بیماران مبتلا به سپتی سمی یا شوک سپتیک
- ۲ خطرات قلبی - عروقی ناشی از مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها
- ۴ داروی زیر زبانی جدید در درمان حساسیت فصلی
- ۵ نتایج فاز II مطالعات بالینی داروی Arikayce



تهیه و تنظیم:
دکتر فانک فهیمی
دکتر مریم حبیبی
دکتر رودابه حق گو
دکتر سپیده تقی خانی
دکتر رها اسکندری



گرافیک و صفحه آرایی:
امین جهرمی



ماهانام علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

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





استفاده از مکمل های آلبومین در بیماران مبتلا به سپتی سمی یا شوک سپتیک

تجویز و تزریق مایعات داخل وریدی، یکی از مهمترین مواردی است که روزانه برای بیماران بدحال به خصوص افراد بستری در بخش مراقبت های ویژه انجام می شود. این موضوع که کدامیک از مایعات داخل وریدی شامل کلونیدها و یا کریستالوئیدها، جهت احیاء بیماران با شوک سپتیک، مطلوب تر و موثرتر هستند، هنوز به صورت یک سوال باقی مانده و نیاز به بررسی های بیشتر دارد. در اینجا، به میزان اثر بخشی مکمل های آلبومین، جهت تنظیم سطوح آلبومین خون بیمار و تاثیر آن در احیاء موارد سپتی سمی و شوک سپتیک پرداخته شده است.

در این مطالعه، تعداد ۱۸۱۸ بیمار بستری در بخش ICU که به دو گروه (گروه دریافت کننده کریستالوئیدها و گروه دریافت کننده کریستالوئیدها همراه با آلبومین) دسته بندی شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. هدف، رساندن سطح آلبومین این بیماران به 3 g/dl بوده است. در همان ابتدای درمان، گروه دریافت کننده آلبومین، فشار ورید مرکزی بالاتر، میانگین فشار شریانی بالاتر و تعادل مایعات کمتری نسبت به گروه اول داشته اند. نتایج نشان داد که میزان مرگ و میر در گروه دریافت کننده آلبومین در طی ۹۰ روز پایین تر بوده است. (۴۳/۶٪ در برابر ۴۹/۹٪)

تعداد قابل توجهی از مقالات، نشان داده اند که محلول های هیدروکسی اتیل استارچ، ممکن است در افراد مبتلا به سپتی سمی آسیب های کلیوی جدی ایجاد کنند و به نظر می رسد که تجویز آلبومین در این موارد، می تواند به بهبود وضعیت بیمار کمک کند. به طور کلی، نتیجه این تحقیق نشان می دهد که تجویز مکمل های آلبومین داخل وریدی جهت حفظ سطوح سرمی آلبومین، به تنهایی هیچ مزیت مشخصی نسبت به کریستالوئیدها در بیماران با شوک سپتیک ندارد. لازم به ذکر است که مطالعه انجام شده، شامل حال بیماران بستری در بخش های معمول نمی شود و بنابر این در این گروه از بیماران، نیاز به مطالعات بیشتر می باشد.



خطرات قلبی - عروقی ناشی از مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها



مطالعه پیش رو، با استناد به اطلاعات گردآوری شده از گروه بزرگی از بیماران مراکز درمانی آمریکا و جهت بررسی خطرات استفاده از "آزیترومایسین" و "لووفلوکساسین" به عنوان دو آنتی بیوتیک با میزان تجویز و استفاده بالا، انجام شده است. نتیجه این تحقیق، نشان می دهد که تجویز "آزیترومایسین" به طور مشخصی خطر بروز آریتمی های قلبی و مرگ و میر را در ۵ روز اول درمان افزایش می دهد. همچنین، احتمال آریتمی های قلبی و میزان مرگ و میر در مصرف "لووفلوکساسین" در مقایسه با "آموکسی سیلین" به طور مشخصی بالا می رود. مثل تمامی داروهای دیگر، پزشکان باید این نکته را که تجویز هیچ آنتی بیوتیکی خالی از عوارض جانبی نمی باشد، مدنظر داشته باشند و بنابراین مزایا و معایب درمان ضد باکتریایی برای هر بیمار، باید پیش از تجویز دارو سنجیده شده و به خود بیمار اطلاع داده شود تا وی نیز بتواند در تصمیم گیری برای مصرف دارو، نقش داشته باشد. در حدود ۵۰٪ از بیماران مصرف کننده آنتی بیوتیک (به خصوص آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف)، دارو را برای مواردی مانند سرفه های حاد که اساساً هیچ نیازی به مصرف آنتی بیوتیک ندارند، استفاده می کنند. چنانچه تصور کنیم ۵۰٪ از ۴۰ میلیون نسخه بیماران سرپایی و غیر بستری در سال ۲۰۱۱ در ایالات متحده که آزیترومایسین دریافت کرده اند، غیر ضروری بوده، می توان تخمین زد که ۴۵۶۰ مورد مرگ در اثر این استفاده های نابجا اتفاق افتاده باشد.



اطلاعیه منتشر شده سازمان غذا - داروی آمریکا در سال ۲۰۱۳:

در ماه مارچ سال ۲۰۱۳، FDA اعلام کرد که داروی آزیترومایسین، ریسک بروز آریتمی های قلبی کشنده را در بیماران با ریسک اولیه مشکلات قلبی، بالا می برد. این سازمان به طور اخص، تاکید کرد که آزیترومایسین می تواند سبب طولانی شدن QT interval و تحریک بروز Torsades de pointes شود. بر پایه اظهارات FDA، بیمارانی که پیش از مصرف دارو، دچار QT Interval Prolongation بوده اند، همچنین افراد با سطوح پلاسمایی پایین پتاسیم و منیزیم، مصرف کنندگان داروهای ضد آریتمی و افراد برادیکارد، بیشتر در معرض خطرات قلبی ناشی از مصرف آزیترومایسین خواهند بود. همچنین بیماران مسن تر و کسانی که ریسک بالای بیماریهای قلبی - عروقی دارند، به مراتب به عوارض داروی فوق حساس تر می باشند. بر اساس مقاله ارائه شده در ماه مارچ سال ۲۰۱۴ در مجله *Annals of Family Medicine*، در افراد مسن تر و یا بیماران قلبی، می توان از انتخاب های آنتی بیوتیکی دیگری استفاده نمود. شبهات در مورد امنیت قلبی - عروقی داروی آزیترومایسین در پی نتایج حاصل از مطالعه مشاهده ای که در سال ۲۰۱۲ در مجله *New England Journal of Medicine* به چاپ رسید، مطرح شدند. این مطالعه نشان داد که میزان مرگ و میر ناشی از آریتمی های قلبی در ۵ روز ابتدای درمان با آزیترومایسین به وضوح بیشتر است. همچنین FDA اظهار مینماید که خطرات قلبی - عروقی مشابهی در مورد مصرف کنندگان لووفلوکساسین نیز مشاهده شده است، هرچند که این سازمان هنوز هیچ اخطاریه رسمی در ارتباط با خطرات آریتمی زایی این داروها صادر نکرده است.

سایر آنتی بیوتیکهای ماکرولیدی مانند اریترومايسين و کلاریترومایسین نیز می توانند ریسک افزایش طول QT و بروز Torsades de pointes را افزایش دهند. در این مطالعه، بیش از ۱/۶ میلیون نسخه آنتی بیوتیکی مورد آنالیز و بررسی قرار گرفته است. در این بررسی، تاثیرات استفاده از آنتی بیوتیکهای آزیترومایسین و لووفلوکساسین بر بروز بیماریهای قلبی- عروقی جدی شامل سندرم QT prolongation به عنوان Primary outcome در نظر گرفته شد و در عین حال، میزان بروز عوارض قلبی ناشی از این داروها با احتمال بروز همین عوارض در پی مصرف آموکسی سیلین، در دوره درمانی ۱۰ روزه، مقایسه گردید.

نتایج مطالعه نشان داد که:

- ریسک مرگ و میر و بروز آریتمی قلبی، در مقایسه آزیترومایسین با آموکسی سیلین، به ترتیب ۴۸٪ و ۷۷٪ می باشد. این در حالی است که درصد خطر در ۵ روز اول مصرف آزیترومایسین، به وضوح بیشتر است.
 - در مورد لووفلوکساسین، ریسک مرگ و آریتمی قلبی در ۵ روز اول درمان، در مقایسه با آموکسی سیلین به ترتیب ۱۴۹٪ و ۱۴۳٪ بوده و در طی روزهای ۶ تا ۱۰، این ریسک به ترتیب به ۹۵٪ و ۷۵٪ کاهش می یابد.
 - احتمال مرگ و میر و مشکلات قلبی در مصرف آزیترومایسین، بیشتر محدود به ۵ روز ابتدای درمان می باشد، در حالیکه در مورد لووفلوکساسین این خطر، همچنان در روزهای ۶ تا ۱۰ درمان نیز وجود دارد.
 - در مقایسه لووفلوکساسین و آزیترومایسین، مشخص شد که ریسک بروز آریتمی قلبی در هر دو گروه یکسان بوده، در حالیکه میزان بروز مرگ و میر ناشی از این داروها در بیماران دریافت کننده لووفلوکساسین، بیشتر بوده است. در طی سالهای اخیر، مقاومت و مخالفت شدیدی در برخی جوامع پزشکی در مورد استفاده از آنتی بیوتیکهایی مثل آزیترومایسین در درمان عفونت‌های معمولی، ایجاد شده است. نگرانی‌ها در ارتباط با بروز مقاومت دارویی در نتیجه مصرف بی رویه این دارو نیز یکی از دلایل تشدید این مخالفت است.
- تحقیقات اخیر، نشان می دهد که میزان تجویز آنتی بیوتیکها جهت درمان بیماریهای مربوط به دستگاه تنفسی فوقانی در بخشهای اورژانس از سال ۱۹۹۳ به ۳۵٪ در سال ۲۰۰۴ در آمریکا کاهش داشته است.



1. Rao GA, Mann JR, Shoabi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death, Ann Fam Med. 2014; 12: 121-27.
2. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N engl Med. 2012; 366: 1881-90.

داروی زیر زبانی جدید در درمان حساسیت فصلی



در ماه آوریل سال جاری، FDA قرص زیر زبانی Grastek که توسط شرکت Merck تولید شده است را جهت درمان آلرژی فصلی ناشی از گرده گل، تأیید نمود. این دارو در درمان رینیت آلرژیک که در اثر تماس و یا مواجهه با گرده گل در بیماران بین ۵ تا ۶۵ سال بروز می کند، موثر می باشد. Grastek تنها در بیماران که وجود حساسیت در آنها با انجام تستهای پوستی و یا به صورت In vitro به اثبات رسیده است، کاربرد دارد. داروی Grastek از عصاره pollen Timothy grass استخراج گردیده و هر قرص حاوی معادل ۲۸۰۰ واحد عصاره حساسیت زای گرده timothy grass می باشد. لذا بر اساس دستورالعمل FDA برچسب دارو باید شامل اخطاریه ای مبنی بر احتمال بروز واکنشهای حساسیتی شدید، شامل شوک آنافیلاکسی و یا انقباض و گرفتگی شدید راه هوایی در پی مصرف این دارو باشد. با توجه به احتمال بروز چنین واکنشهای حساسیتی، لازم است که برای تمامی بیماران مصرف کننده Grastek اپی نفرین نیز تجویز شود تا در صورت پیش آمدن چنین موارد اورژانسی بتوانند به راه حل سریعی دسترسی داشته باشند. در ضمن باید به بیمار روش استفاده از Auto injector epinephrine را نیز آموزش داد.

دوز توصیه شده جهت تجویز دارو، یک قرص روزانه است و توصیه می شود که مصرف دارو را حداقل ۱۲ هفته قبل از آغاز فصل آلرژی شروع نموده و در طول فصل ادامه یابد. قرص باید زیر زبان قرار داده شده و حداقل تا ۱ دقیقه پس از مصرف دارو از بلعیدن آن پرهیز شود. همچنین دست کم تا ۵ دقیقه پس از مصرف دارو، از خوردن و آشامیدن نیز خودداری گردد. توصیه اکید شده است که اولین دوز دارو حتما تحت نظر پزشک مسلط به درمان واکنشهای حساسیت شدید، مصرف شود و بیمار تا حداقل ۳۰ دقیقه پس از مصرف دارو تحت کنترل قرار گیرد. در صورتی که بیمار بدون مشکل و حساسیت، اولین دوز را دریافت کند می تواند باقی دوزها را در منزل استفاده نماید. این دارو در بیماران مبتلا به آسم غیر پایدار و یا سابقه هرگونه واکنش حساسیت سیستمیک به داروهای زیر زبانی ایمونولوژیک و یا سابقه ازوفازیت ائوزینوفیلیک ممنوعیت مصرف دارد. شایع ترین عوارض جانبی گزارش شده از این دارو در مطالعات بالینی شامل خارش دهان و گوش، حساسیت گلو و التهاب های دهانی است.



نتایج فاز II مطالعات بالینی داروی Arikayce



کمپانی Insmmed نتایج فاز II مطالعات بالینی خود را بر روی داروی Arikayce (جهت درمان عفونتهای ریوی مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس مقاوم به درمان)، اعلام کرد. بنابر اطلاعات مرکز ملی بیوتکنولوژی آمریکا، مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که وجود عفونت NTM¹ در کشورهای در حال توسعه در حال افزایش است. درمان این نوع از عفونت، معمولا شامل رژیم چند دارویی با تحمل پذیری و کارایی پایین به ویژه در بیمارانی است که درمان های قبلی در آنان با شکست مواجه شده است. در حال حاضر درمانهای موثر بسیار محدودی برای این ارگانیسرها وجود دارند و هیچ روش درمانی کاملا تائید شده ای هم برای این موارد، ارائه نگردیده است.



Insmmed یک کمپانی بیوفارماسوتیکال است که تمرکز فعالیت آن بیشتر بر بیمارانی می باشد که از بیماریهای ریوی رنج می برند. این شرکت دارویی در ماه مارچ سال ۲۰۱۴، نتایج فاز دوم مطالعات بالینی خود را بر روی داروی Arikayce (آمیکاسین لیپوزومال، جهت استنشاق) برای درمان عفونت های ریوی مقاوم به درمان NTM یا همان عفونت مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس، منتشر نمود. در این مطالعه که به صورت تصادفی، دو سو کور و پلاسبو- کنترل انجام شده است، داروی Arikayce با دوز ۵۹۰ میلی گرم به رژیم درمانی استاندارد افزوده شده و با گروه پلاسبو، شامل رژیم دارویی استاندارد + دارونما مقایسه گردید. تعداد ۹۰ بیمار بالغ مبتلا به عفونت ریوی NTM مقاوم به درمان با میانگین سنی ۶۱ سال در مطالعه شرکت داده شده اند. نتایج حاکی از آن است که بیماران دریافت کننده دارو، عوارض بیشتری را به نسبت اشخاص گیرنده دارونما تجربه نمودند و بیشترین عارضه جانبی، مربوط به تحریک حلق بوده است. به صورت کلی، تحریک خفیف تا متوسط گلو در گروه دریافت کننده داروی Arikayce در مقایسه با گروه دارونما بیشتر بوده است، در حالیکه هموپتزی و همچنین واکنشها و عوارض جدی تر و شدیدتر، بین دو گروه مورد مطالعه، تقریبا یکسان گزارش شده است. ریزش مو یا وزوز گوش که از عوارض جانبی شایع تر مربوط به آمیکاسین داخل وریدی می باشد در هر دو گروه مورد مطالعه به میزان یکسان دیده شد.



طراحی مطالعه:

در این مطالعه Open labeled تمامی بیماران واجد شرایط شرکت در مطالعه، داروی Arikayce را به صورت یکبار در هفته و به مدت ۸۴ روز دریافت می نمودند، بیماران به دو دسته با عفونت Mycobacterium Avium و یا Mycobacterium Abscessus دسته بندی شدند. لازم به توضیح است که این عوامل پاتوژن، به طور کلی در حدود ۸۵٪ از تمامی بیماریهای ریوی NTM را در ایالات متحده آمریکا شامل می شوند. در طبقه بندی بیماران، به این نکته که شخص دچار سیستمیک فیروزیس می باشد یا خیر نیز، توجه شده است.

درباره داروی Arikayce:

این دارو، فرمی از آنتی بیوتیک آمیکاسین است که به صورت لیپوزوم (محصور شده در نانو کپسول های لیپیدی) می باشد. این تکنولوژی پیشرفته دارو رسانی می تواند آزادسازی داروی آمیکاسین را در ریه ها طولانی تر کرده و در عین حال تماس سیستمیک دارو را به حداقل رساند. در این سیستم از لیپیدهای زیست سازگار، با ذرات بسیار کوچک (قطر ۰/۳ میکرون) و بار الکتریکی خنثی، استفاده می شود. دارو به صورت یکبار در روز و از طریق سیستم مطلوب و پیشرفته نبولایزر E-Flow استفاده می شود. در تکنولوژی E-Flow، از لرزش جهت تبدیل فرمهای دارویی لیپوزوم به آئروسول استفاده می کنند، به این ترتیب که لرزش سبب سوراخ شدن غشاء لیپوزوم شده و در آن بیش از هزاران سوراخ ایجاد می نماید. E-Flow در مقایسه با سایر تکنولوژیها، آئروسلهایی با چگالی بسیار زیاد از داروی فعال ایجاد می کند که سایز قطرات و ذرات، به صورت کاملا دقیق و مشخص بوده و نسبت بالایی از قطرات قابل تنفس در کمترین زمان ممکن قابل رسیدن به بیمار خواهد بود. این اولین مطالعه بالینی کنترل شده بر روی مصرف آنتی بیوتیک در بیمارانی است که از عفونتهای ریوی NTM رنج می برند. لازم به ذکر است که هیچ دارویی تا کنون توسط FDA برای درمان این بیماری مزمن و ناتوان کننده تأیید نشده است.



منبع:

Insmad Announces Results from Phase 2 clinical Trial for Treatment Resistant Nontuberculous Mycobacterial Lung Infections. Available at: <http://www.Drugs.com/>. [Accessed 2014/03/26].

1 Nontuberculous Mycobacterium



بخش مراقبت‌های دارویی
بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد
تلفن: ۲۰۱۰۵۰۵۰ - داخلی: ۲۱۷۰، ۲۰۶۶
خط مستقیم: ۲۰۱۰۹۵۰۳