



دارو و عوارض دارویی

شماره ۳۲. شهریور ۱۳۹۵

NO.32: AUGUST 2016

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



pharmacy



به نام خدا

فهرست

۱ کنترل درد در بیماران مبتلا به بیماریهای قلبی - عروقی

۲ ایمنی و اثر بخشی بلند مدت ایماتینیب در پرفشار خونی ریوی

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

دکتر زهرا میر شفیعی

گرافیک و صفحه آرایی:

مهدی رضایی



ماهنامه داخلی
دارو و عوارض دارویی

شماره ۲۲ شهریور ۱۳۹۵
NO.32: AUGUST 2016

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



ماهیانه علمی، آموزشی 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



کنترل درد در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی - عروقی

بیمار، آقای ۶۲ ساله با سابقه آنفارکتوس میوکارد در حدود ۴ سال پیش می باشد که با درد استخوان لگن مراجعه کرده است. بیمار از ۶ ماه گذشته در راه رفتن دچار مشکل شده است. عکس برداری رادیوگرافی وی استئوآرتریت متوسط را نشان می دهد. داده های آزمایشگاهی اخیر عبارتند از:

➤ گلوکز: dl/۱۰۰

➤ نیتروژن اوره خون: dl/۶

➤ کراتینین: dl/۰.۸

مناسب ترین دارو به منظور کنترل درد در این بیمار چه دارویی است؟

در یک مطالعه هم گروهی (cohort) که در کشور دانمارک انجام شد، گزارشات پزشکی و داروخانه ای تمام بیماران بالای ۳۰ سال که در فاصله سال های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۶ برای اولین بار با تشخیص آنفارکتوس میوکارد^۱ (تپ) بستری شدند، مورد ارزیابی قرار گرفت. بالغ بر ۸۲۰۰۰ بیمار با میانگین سنی ۶۹ سال در مطالعه شرکت داده شدند و مصرف متعاقب داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی از طریق بررسی ارتباط میزان بستری های ثبت شده و توزیع داروخانه ای دارو به صورت فردی در سطح کشور ردیابی شد.

درصد زیادی از بیماران (۴۲/۳٪) در دوران پس از ترخیص^۲ پ ناذح مصرف کردند و مصرف پ ناذح به میزان قابل توجهی با افزایش ریسک مرگ و میر و وقوع مجدد MI مرتبط بود. نسبت خطر یا^۳ دث در شروع دوره درمان با پ ناذح (۱/۴۵) (CI: ٪۹۵) و ریسک طولانی مدت در طی دوره درمان یا نسبت خطر پس از گذشت ۹۰ روز معادل (۱/۵۵) (CI: ٪۹۵) بود.

آنالیز جداگانه هر یک از پ ناذح ها نشان داد که دیکلوفناک با بالاترین میزان ریسک همراه بوده است. (دث یا نسبت خطر برای مرگ یا تپ در روزهای ۷-۱۰ درمان معادل ۳/۲۶٪ بود. ۹۵٪ : تپ). به علاوه نسبت خطر برای چندین سال بالا باقی ماند. نسبت خطر مرگ به دنبال مصرف پ ناذح ۱/۵۹ برای یک سال و ۱/۶۳ برای ۵ سال بود. همچنین خطر وقوع مجدد تپ در این بازه های زمانی به ترتیب ۱/۳ و ۱/۴۱ بود.

مصرف مهارکننده های سیکلواکسیژناز ۲ (کوکسیب ها) نیز با افزایش ریسک همراه بود. در یک متاآنالیز وسیع بررسی اطلاعات فردی بیماران مورد مطالعه جهت محاسبه ریسک عوارض ناخواسته صورت گرفت. این عوارض شامل: وقایع عروقی جدی (وقایع عروقی کشنده، آنفارکتوس میوکارد غیر کشنده یا استروک اسکیمیک (سکیده مغزی))، وقایع کرونری جدی (آنفارکتوس میوکارد کشنده یا غیرکشنده)،

گفم لایح کنقق، لایع گه چ^۱

لغظپ گدم عقق گدم ک لایع گلم مذ گح^۲

گفم ع د لایع عث^۳



پژ اذح ها بود. مجموع ۶۳۹ مطالعه تصادفی شاهددار شامل بیش از ۲۲۵۰۰۰ بیمار در این متآنالیز شرکت داشتند. ریسک نسبی وقایع عروقی ماژور در مصرف کوکسیب ها و دیکلوفناک به میزان یک سوم افزایش یافت. همچنین مصرف ایبوپروفن با افزایش قابل توجه ریسک وقایع کرونری جدی همراه بود. و لیکن مصرف ناپروکسن با افزایش مشخص ریسک عوارض عروقی همراه نبود. تمام **پژ اذح** ها و (اعم از اختصاصی و غیر اختصاصی) با افزایش ریسک بستری به دنبال نارسایی احتقانی قلب **پژ** همراه بودند. همچنین ریسک خونریزی گوارشی با تمام **پژ اذح** ها افزایش یافت که در این میان کوکسیب ها کمترین و ناپروکسن بیشترین میزان ریسک را دارا بودند. **پژ** در بیماران مصرف کننده **پژ اذح** یکی از نگرانی های مهم است. در یک مطالعه شاهددار رابطه بین مصرف اخیر **پژ اذح** و بستری به دنبال **پژ** مورد بررسی قرار گرفت. به طور عجیبی نسبت بستری با تشخیص **پژ** در بیماران مصرف کننده **پژ اذح** در مقایسه با گروه شاهد دو برابر بود. در بیماران با سابقه بیماری قلبی، ریسک اولین بستری به دنبال **پژ** با مصرف **پژ اذح** به ۱۰/۵ (CI: %۹۵) افزایش یافت. این ریسک با میزان دوز **پژ اذح** مصرفی طی هفته اخیر مرتبط بود. از دیگر یافته های مهم این مطالعه **پژ اذح** های با نیمه عمر طولانی تر مانند پیروکسیکام نسبت به انواع با نیمه عمر کوتاه تر با ریسک بیشتری همراه بودند. به طور قطع این احتمال که بیماران با نارسایی قلبی ساب کلینیکال با مصرف **پژ اذح** به نارسایی قلبی کلینیکال دچار شوند، وجود دارد.

در ماه جولای ۲۰۱۵ سازمان غذا و داروی آمریکا بر هشدار مربوط به **پژ اذح** ها در خصوص احتمال افزایش ریسک حمله قلبی یا سکته مغزی تأکید کرد. به علاوه این سازمان ادعا کرد که اطلاعات کافی به منظور تعیین بالاتر یا پایین تر بودن این ریسک در مورد **پژ اذح** خاصی وجود ندارد.

استامینوفن احتمالاً بهترین انتخاب برای بیماران در این مطالعه بالینی است. در گایدلاین ۲۰۱۳ درمان استئوآرتریت زانو که توسط آکادمی جراحان ارتوپدی آمریکا منتشر شده است، استامینوفن با حداکثر دوز روزانه **۳۰۰۰** به عنوان درمان خط اول پیشنهاد می شود. ارزیابی مصرف **پژ اذح** در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی- عروقی و یا دارای ریسک فاکتورهای بیماری قلبی بسیار اهمیت دارد. از آنجا که غالباً **پژ اذح** ها به صورت **پژ** خریداری می شوند، ممکن است مصرف دارو گزارش نشده یا خطر احتمالی این داروها جدی تلقی نشود. برداشت مهم از این مطالعه این است که هم **پژ اذح** ها و هم کوکسیب ها با افزایش خطر آنفارکتوس میوکارد، افزایش خطر نسبی وقایع عروقی جدی، افزایش بستری به دنبال نارسایی قلبی و همچنین افزایش خونریزی های گوارشی همراه هستند.

منبع:

۲۰۱۵، ۲۵(۱) ۱۰۵-۱۱۰. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488888/](#) **پژ** در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی- عروقی و یا دارای ریسک فاکتورهای بیماری قلبی بسیار اهمیت دارد. از آنجا که غالباً **پژ اذح** ها به صورت **پژ** خریداری می شوند، ممکن است مصرف دارو گزارش نشده یا خطر احتمالی این داروها جدی تلقی نشود. برداشت مهم از این مطالعه این است که هم **پژ اذح** ها و هم کوکسیب ها با افزایش خطر آنفارکتوس میوکارد، افزایش خطر نسبی وقایع عروقی جدی، افزایش بستری به دنبال نارسایی قلبی و همچنین افزایش خونریزی های گوارشی همراه هستند.



ایمینی و اثربخشی بلندمدت ایماتینیب در پرفشار خونی ریوی

بیماری پرفشار خونی ریوی¹ (PAH) با تکثیر عروقی و Remodeling شریان های کوچک که منجر به افزایش مقاومت عروق² (PVR) ریه و نارسایی قلب راست می گردد، شناخته می شود. گزینه های درمانی متداول (شامل آنالوگ های پروستاگلین ، آنتاگونیست های گیرنده ی اندوتلین³ (ERA)، مهار کننده ی فسفودی استراز تایپ ۵ (PDE-5) و تحریک کننده ی گوانیلات سیکلاز) باعث بهبود ظرفیت ورزش، متغیر های همودینامیک، علائم بیمار و کلاس کاربردی تعریف شده توسط WHO⁴ (FC) می شوند. با وجود درمان های موجود، پروگنوز بیماران PAH ضعیف بوده و میزان بقا در سال اول پس از تشخیص بیماری ۸۳٪ تا ۸۵٪ و در سال سوم ۵۸٪ تا ۶۷٪ گزارش شده است. در این شرایط نیاز به درمان های جدید با هدف قرار دادن پاتوفیزیولوژی بیماری به طور مشخص احساس می شود.

ایماتینیب یک داروی خوراکی بازدارنده ی بسیاری از پروتئین کیناز های موثر بر پاتوفیزیولوژی پرفشارخونی ریوی است. درمان با ایماتینیب، در مطالعه ی IMPRES منجر به بهبودی همودینامیک و ظرفیت ورزش، در بیماران مبتلا به PAH با پاسخ ناکافی به ۲ تا ۳ داروی مخصوص این بیماری، شده است.

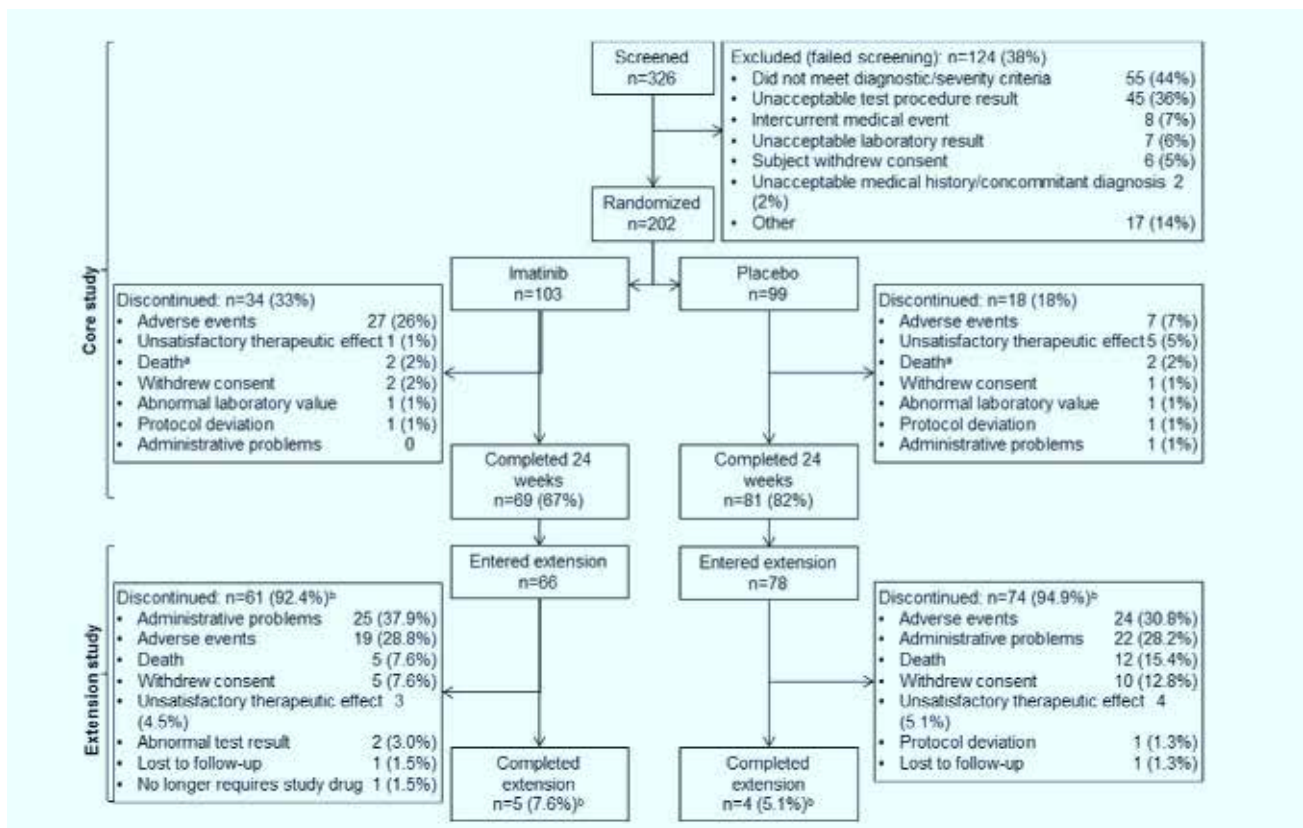
این مطالعه ی برجسب باز (open label) در ادامه ی مطالعه ی ۲۴ هفته ای IMPRES انجام گرفته است، و در راستای مشخص شدن ایمینی و اثر بخشی طولانی مدت درمان با ایماتینیب بوده است. از ۲۰۲ بیمار وارد شده در مطالعه ی IMPRES، ۶۶ نفر از گروه درمان با ایماتینیب و ۷۸ بیمار از گروه شاهد وارد این مطالعه شدند. این مطالعه به صورت زود هنگام در تاریخ ۱۶ آوریل ۲۰۱۴ به اتمام رسیده است.

بیماران ثبت نام شده در مطالعه ی اولیه، حداقل ۱۸ سال داشته و مبتلا به PAH علامت دار با تشخیص گروه ۱ پرفشار خونی ریوی بوده اند: PAH ایدیوپاتیک یا ارثی، PAH همراه با بیماری های بافت همبند، بیمار با PAH بیش از یک سال بعد از ترمیم شانت سیستمیک-به-ریوی مادرزادی، یا PAH ناشی از مصرف برخی داروها. غربالگری بیماران با شرط دریافت حداقل دو داروی درمان کننده ی PAH و دارا بودن مقاومت عروق محیطی بالای ۸۰۰⁵ dynes.sec.cm⁻⁵ انجام شد.

۱. گف لعل ملع گمخ قلع ملا ا ملع گک قخ ت ا خ
۲. غ م ک خ ل ل غ د ل ا ع ق م ل ع ر ق ل ا غ ع ک ل ا غ ، د ر خ
۳. م ل گ م ک گ ل م گ م ع ک ف ق ع ن ک ع ک پ ، ا د پ
۴. ل ه ق ب ق ع م ع ک م ت ، ب ت



در مطالعه ی اولیه IMPRES ، بیماران به صورت تصادفی (۱:۱) در دو گروه درمانی با ایماتینیب و دارونما با دوز شروع ۲۰۰ میلی گرم قرار گرفته و در صورت تحمل دوز دارو به ۴۰۰ میلی گرم افزایش یافته است. در تکمیل مطالعه ی اولیه ۲۴ هفته ای، بیمارانی که موفق به اتمام مطالعه شده اند، واجد شرایط برای ورود به ادامه ی مطالعه بوده اند. بیماران دریافت کننده ی ایماتینیب در مطالعه ی اول تحت درمان با همان دوز قبلی قرار گرفته و دریافت کنندگان دارو نما در مطالعه قبل ابتدا ۲۰۰ و در صورت تحمل ۴۰۰ میلی گرم دارو در مطالعه حاضر دریافت کرده اند. این افزایش دوز از ۲۰۰ به ۴۰۰ میلی گرم طی ۲ هفته انجام شده است.





در زمان پایان مطالعه، میانگین دریافت ایماتینیب ۹۳۱ روز توسط گروه تحت درمان در مطالعه ی اولیه و ثانوی و ۵۹۰ روز در گروه دریافت کننده ی دارونما در مطالعه ی اولیه بوده است.

در مجموع، ۹۳/۸٪ (۱۳۵ از ۱۴۴) از بیمارانی که در ادامه ی مطالعه ی اولیه شرکت کرده بودند درمان را قطع کردند؛ در این میان ۳۲/۶٪ به دلیل مسائل اجرایی و ۳۱/۳٪ به دلیل عوارض ناخواسته ی دارویی درمان را متوقف کردند و تنها ۹ بیمار درمان را تا پایان مطالعه ادامه داده اند. عوارض جانبی جدی و غیر منتظره شایعی که به وقوع پیوسته شامل ۶ مورد هماتوم سابدورال در مطالعه ی ثانویه و ۱۷ مورد مرگ طی انجام مطالعه و یا ۳۰ روز پس از پایان مطالعه ثانوی بوده است. در مجموع در دو مطالعه ی انجام شده، بیمارانی که دچار هماتوم سابدورال شده اند، بین ۲۹ تا ۵۳۱ روز تحت درمان با ایماتینیب قرار گرفتند. ۵ مورد از ۸ مورد هماتوم سابدورال در ۱۰۰ روز اول درمان با ایماتینیب اتفاق افتاده است. در این مطالعه ی برچسب باز (open label)، طولانی شدن فاصله ی QT به عنوان اثر جانبی بالقوه، حداقل یک بار در ۱۸ (۷۵٪) بیمار مرد و ۳۵ (۲۹٪) بیمار زن اتفاق افتاده است.

با وجود اینکه درمان با ایماتینیب باعث پیشرفت در مسافت پیاده روی و کلاس کاربردی (FC) بیماران باقیمانده در مطالعه شده، اکثر بیماران درمان را متوقف کرده اند. بعد از ۹۶ هفته از درمان با ایماتینیب، میانگین پیشرفت در مسافت پیاده روی ۵۰ متر بوده، و این پیشرفت در بیمارانی که در مطالعه ی قبلی دارونما دریافت می کرده اند ۴۰ متر بوده است. از ۷۹ بیمار ارزیابی شده ی تحت درمان با ایماتینیب برای ۹۶ هفته، در ۲۳ (۲۹٪) بیمار بهبودی کلاس کاربردی به میزان ۱ کلاس یا بیشتر مشاهده شد و در ۷۰٪ از بیماران بدون تغییر باقی ماند. البته نمیتوان وجود تعصب نوشتاری در این مطالعه را نیز نادیده گرفت.

عوارض ناخواسته جدی و قابل توجه و میزان بالای قطع دارو، استفاده از ایماتینیب را در درمان PAH محدود می کند. مخاطرات موجود نسبت به بهبودی های احتمالی در همودینامیک و مسافت پیاده روی مشاهده شده در بیمارانی که بر رژیم درمانی ایماتینیب باقی ماندند، از اهمیت بیشتری برخوردار است. بنابراین مصرف off-label این دارو در درمان پرفشارخونی ریوی توصیه نمی شود.



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