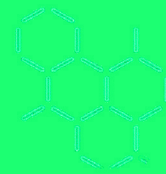




بخش مراقبت‌های دارویی
پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی
مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

Rx



ماهنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی
بخش مراقبت‌های دارویی

فهرست:

* Nemiralisib در بیماران مبتلا به تشدید های حاد بیماری
انسدادی مزمن ریه (COPD)

* تجویز منطقی PPIs در بیماران مبتلا به سیروز

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

دکتر سحر یوسفیان

دکتر نیلوفر نمازی

صفحه آرایی:

مهدی رضایی





Nemiralisib در بیماران مبتلا به تشدید های حاد بیماری انسدادی مزمن ریه^۱ (COPD)

تشدیدهای (exacerbation) حاد بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) رویدادهای کلیدی در سیر طبیعی این بیماری است که عمدتاً توسط عفونت های ویروسی یا باکتریایی ایجاد می شوند.

تشدید (exacerbation) مکرر عامل اصلی اختلال در وضعیت سلامت، پیشرفت بیماری و مرگ و میر است و هر تشدید جدید که نیاز به بستری شدن در بیمارستان داشته باشد نیز خطر مرگ را افزایش می دهد.

با این که درمان با کورتیکواستروئیدهای خوراکی و/یا آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است در درمان یک رویداد فردی مؤثر باشد، تشدید (exacerbation) راجعه اغلب رخ می دهد.

داده‌های مطالعه IMPACT نشان می دهد که تقریباً یک سوم از بیماران با سابقه بیش از ۱ تشدید (exacerbation) متوسط/شدید در سال گذشته، با وجود درمان با ماکزیمم سه درمانی (triple therapy) استنشاقی، در معرض خطر تشدید بعدی در ۶ ماه بعد هستند.

علاوه بر این، نگرانی در مورد تأثیر آنتی بیوتیک ها بر تغییرات میکروبیوم ریه و روده و گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی جهانی، منجر به ایجاد نیاز به درمان های اضافی برای مدیریت تشدید حاد COPD شده است.

در تشخیص و مدیریت COPD، از نظر درمان نگهدارنده و درمان تشدید (exacerbation)، هم در سطح جهانی و هم در مراقبت های اولیه در مقابل سیستم تخصصی، تفاوت هایی وجود دارد. همه این عوامل ممکن است به تکرارپذیری ضعیف داده‌های تشدید COPD (exacerbation) کمک کنند. علاوه بر این، تشدید COPD به خودی خود در دوره زمانی علائم (تنگی نفس، حجم خلط، چرکی خلط، سرفه) هتروژن یا ناهمگن است. تشخیص زمان شروع و توقف تشدید و تمایز بین پایان یک رویداد و شروع یک رویداد جدید می تواند چالش برانگیز باشد زیرا علائم همیشه با هم ظاهر نمی شوند و ممکن است در زمان های مختلف در حین تشدید (exacerbation) ایجاد شوند. علاوه بر این، برخی از بیماران تشدید (exacerbation) طولانی مدتی را تجربه می کنند که ممکن است تا ۷ هفته ادامه یابد و در برخی موارد تا ۳ ماه طول بکشد تا برطرف شود.

Nemiralisib یک مهارکننده فسفونوزیتید ۳-کیناز δ (PI3K δ) قوی و بسیار انتخابی است که به عنوان یک عامل تعدیل کننده ایمنی با خواص ضد التهابی در COPD مورد بررسی قرار گرفته است.

آپ رگولاسیون مسیر PI3K δ در نوتروفیل های بیماران COPD نشان داده شده است، و سندرم PI3K δ فعال نشان دهنده ارتباط ژنتیکی بین فعال سازی PI3K δ و استعداد ابتلا به عفونت های تنفسی شدید و عود کننده است. تعدیل مسیر PI3K δ ممکن است دقت مهاجرت نوتروفیل را بهبود بخشد، همچنین ممکن است عملکرد لنفوسیت های T و B را با پتانسیل کاهش التهاب مرتبط با تشدید COPD بهبود بخشد.



بر اساس نیاز بالینی برآورده نشده، یک دلیل بیولوژیکی قوی برای نقش PI3K δ در فعال سازی سلول های التهابی حاد و داده های یک مطالعه بالینی که قبلاً روی بیماران مبتلا به تشدید حاد COPD انجام شده بود، این مطالعه ایمنی و اثربخشی افزایش دوزهای nemiralisib استنشاقی را ارزیابی کرده است. این دارو علاوه بر درمان استاندارد، در بیمارانی که با تشدید حاد COPD مراجعه می کنند، تجویز شده است.

این مطالعه چند مرکزی، دوسویه کور، کنترل شده با دارونما، بین ۲۸ نوامبر ۲۰۱۷ و ۱۰ ژانویه ۲۰۱۹ انجام شد. بیماران واجد شرایط شامل افراد ۴۰ تا ۸۰ ساله با سابقه سیگار کشیدن بیش از ۱۰ بسته در سال و سابقه COPD بودند که یک تشدید حاد متوسط یا شدید (بیمارستانی) را تجربه می کردند که نیاز به درمان استاندارد دارد. درمان استاندارد، تجویز کورتیکواستروئیدهای سیستمیک (پردنیزون ۴۰ میلی گرم در روز یا معادل آن) به مدت ۵ روز و آنتی بیوتیک به مدت ۷ روز تعریف شد. بیماران به طور تصادفی به مدت ۱۲ هفته تحت درمان با دارونما یا ۱۲/۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۵۰، ۵۰۰ یا ۷۵۰ میکروگرم nemiralisib قرار گرفتند که یک بار در روز از طریق (DPI) یا استنشاق پودر خشک ELLIPTA تجویز می شد.

این مطالعه نشان داد که در مقایسه با دارونما، ۱۲ هفته درمان با nemiralisib استنشاقی، عملکرد ریه را در بیمارانی که تشدید (exacerbation) حاد متوسط یا شدید COPD را تجربه می کنند، بهبود نمی بخشد. علاوه بر این، درمان با nemiralisib باعث کاهش میزان تشدید مجدد (re-exacerbation)، بهبودی پس از index exacerbation یا بهبود وضعیت سلامت بیمار مرتبط با بهبودی exacerbation نشد. کاهش در میزان تشدید مجدد در گروه 500 میکروگرم nemiralisib مشاهده شد، اما در گروه بزرگتر ۷۵۰ میکروگرم که اندازه کافی برای تشخیص تفاوت در میزان تشدید COPD حاد در مقایسه با دارونما داشتند، مشاهده نشد. علاوه بر این، نسبت بیمارانی که از index exacerbation به بهبودی تعریف شده EXACT^۲ دست می یابند در گروه ۵۰۰ میکروگرم در مقایسه با گروه های دیگر کمتر بود. این نشان می دهد که کاهش میزان تشدید در این گروه می تواند به دلیل بهبودی طولانی مدت از index exacerbation باشد، که از تشدید بیشتر در طول دوره درمان جلوگیری می کند.

قبلاً نشان داده شده بود که از آئوزینوفیل ها و CRP و CXCL10 سرم می توان به ترتیب برای شناسایی تشدیدهای مرتبط با آئوزینوفیلی خلط، عفونت های باکتریایی و ویروسی استفاده نمود. به طور مشابه، پروکلسی تونین به عنوان یک مارکر بالقوه تشدید (exacerbation) باکتریایی COPD شناسایی شده است، اگرچه توانایی آن در افتراق، متوسط است. با این حال، هیچ تعامل آشکاری بین این بیومارکرها و معیارهای نتیجه در مطالعه حاضر مشاهده نشد. با این حال، باید توجه داشت که به ویژه در مورد تشدید مجدد، هیچ تحلیل زیرگروهی به دلیل تعداد کم رویدادهای مشاهده شده قابل اعتماد نبود.

داده های حاصل از مطالعات پیش بالینی و مطالعات بالینی پزشکی تجربی نشان می دهد که nemiralisib ممکن است در درمان تشدید COPD، که با تأثیر بر پاتوژن زمینه ای ناشی از عفونت های ریوی و التهاب ایجاد می شود، فواید درمانی داشته باشد.



به طور خلاصه، در بیمارانی که با تشدید حاد متوسط یا شدید COPD مراجعه می کنند، درمان با nemiralisib علاوه بر درمان استاندارد، عملکرد ریه را در ۱۲ هفته در مقایسه با دارونما بهبود نمی بخشد. نقاط پایانی ثانویه مرتبط با تشدید نیز از این نتیجه حمایت می کنند.

منبع:

1. Fahy, W., Homayoun-Valiani, F., Cahn, A., Robertson, J., Templeton, A., Meeraus, W., Wilson, R., Lowings, M., Marotti, M., West, S., Tabberer, M. and Hessel, E., 2021. Nemiralisib in Patients with an Acute Exacerbation of COPD: Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Volume 16, pp.1637-1646.



تجویز منطقی^۱ PPIs در بیماران مبتلا به سیروز

در یک مطالعه گذشته نگر جهت ارزیابی اثر PPIs بر مرگ و میر در بیماران مبتلا به سیروز، کاهش مرگ و میر تنها در آن دسته از بیمارانی که خونریزی گوارشی داشتند، مشاهده شد. محققان افزایش مرگ و میر ناشی از مشکلات کبدی و مرتبط با PPIs را در سایر بیماران مبتلا به سیروز گزارش کردند.

در بیماران دریافت کننده PPIs، کاهش مرگ و میر با هر علتی در بیماران دارای خونریزی گوارشی نسبت به سایرین بیماران ۱۸٪ مشاهده شد. اما در بیمارانی که خونریزی نداشتند، مصرف PPIs با افزایش ۲۳٪ در میزان مرگ و میر ناشی از مشکلات کبدی مرتبط بود. آنالیزهای بیشتر نشان داد که افزایش مرگ و میر می تواند به علت افزایش ریسک عفونت شدید با PPIs به میزان ۲۱٪ در بیماران مبتلا به سیروز و همچنین افزایش ریسک decompensation به میزان ۶۴٪ باشد.

نیمه عمر PPIs در بیماران مبتلا به سیروز طولانی است و تغییرات دستگاه گوارش در نتیجه کاهش اسید معده می تواند امکان رشد بیشتر باکتری ها را فراهم کند و در نتیجه ریسک عفونت افزایش یابد.

مطالعه های بررسی پیامدهای نامطلوب PPIs در بیماران مبتلا به سیروز، به دلایل مختلفی از جمله تعداد کم نمونه، توانایی محدود در کنترل عوامل مداخله کننده و تمرکز کم بر بیماران بستری، محدود است. برای جبران این محدودیت ها، محققان به صورت گذشته نگر اطلاعات مطالعه کوهورت^۲ VOCAL را بررسی کردند که شامل بیماران مبتلا به سیروز بین ژانویه ۲۰۰۸ تا ژوئن ۲۰۲۱ بوده است.

بیماران با Fib-4 score کمتر از ۱/۴۵، بیماران با سابقه پیوند کبد، بیماران مبتلا به سیروز decompensated، بیماران با تشخیص کارسینومای هیپاتوسلولار طی ۶ ماه از index date و کمتر از ۶ ماه از فالوآپ از مطالعه خارج شدند.

از ۷۶۲۵۱ بیماری که وارد مطالعه شدند، ۲۱٪ آن ها PPI دریافت می کردند. ۷۶/۷٪ امپرازول، ۲۲/۲٪ پنتوپرازول و ۰/۱٪ لانسوپرازول.

بیمارانی که PPIs دریافت می کردند نسبت به بقیه بیماران، اکثراً نژاد سفید داشتند و احتمال عوارض قلبی-عروقی و متابولیک، داشتن وزن بالا، سیروز ناشی از بیماری کبدی مرتبط با الکل و بیماری کبد چرب در آن ها بیشتر بود.

طی ۴۸ ماه بررسی، میزان مرگ و میر با هر علتی در این بیماران ۳۷/۵٪ مشاهده شد که ۵۹٪ آن مربوط به مرگ غیر مرتبط با مشکلات کبدی و ۴۱٪ با مرگ ناشی از مشکلات کبدی ارتباط داشت.

آنالیزها نشان دادند که PPIs با میزان کلی مرگ و میر ارتباطی نداشته اما به طور معناداری با کاهش مرگ و میر در بیماران بستری در بیمارستان جهت خونریزی گوارشی مرتبط بود.

مصرف PPIs در بیماران بدون خونریزی گوارشی با افزایش مرگ و میر ناشی از مشکلات کبدی مرتبط بوده است اما ریسک مرگ و میر غیر مرتبط با مشکلات کبدی را کاهش داده است.



نویسندگان در این مطالعه دریافتند که PPIs به طور معنا داری با عفونت شدید و سیروز decompensation در ارتباط بود. آن ها پیشنهاد کردند که این موارد می تواند باعث افزایش در مرگ و میر ناشی از مشکلات کبدی شوند.

منبع:

1. Mahmud, N., Serper, M., Taddei, T. and Kaplan, D., 2022. The association between proton pump inhibitor exposure and key liver-related outcomes in patients with cirrhosis: a veterans affairs cohort study. *Journal of Hepatology*, 77, pp.S89-S90.



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