



دارو و عوارض دارویی

شماره: ۱۰۲ تیر ۱۴۰۱

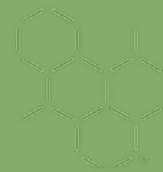
NO : 102 July 2022

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:

* مقایسه درمان سه دارویی با دو دارویی در بیماران مبتلا به فشار خون شریانی ریوی تازه تشخیص داده شده.

* ارتباط بین ریسک ابتلا به COVID-19 و داروهای سایکوتروپیک

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

دکتر سحر یوسفیان

دکتر سعید محمد سلیمانی

صفحه آرایی:

مهدی رضایی



❖ مقایسه درمان سه دارویی با دو دارویی در بیماران مبتلا به فشار خون شریانی ریوی

تازه تشخیص داده شده

فشار خون شریانی ریوی (PAH^۱) یک بیماری در حال پیشرفت است که مکانیسم های پاتوفیزیولوژیکی زیادی در پیشرفت آن نقش دارند. در میان موارد شناسایی شده، مسیرهای پروستاگلین، اندوتلین و اکسید نیتریک را می توان با درمان دارویی مورد هدف قرار داد. درمان ترکیبی برای هدف قرار دادن چندین مسیر، بخش اساسی درمان PAH است. درمان دو دارویی اولیه با آنتاگونیست گیرنده اندوتلین (ERA^۲) و مهارکننده فسفودی استراز نوع ۵ (PDE5i^۳) پیشرفت PAH را در مقایسه با تک درمانی اولیه به تاخیر می اندازد و برای بیماران مبتلا به PAH تازه تشخیص داده شده با خطر کم یا متوسط برای مرگ و میر یک ساله توصیه می شود.

بیمارانی که درمان دو دارویی خوراکی، از جمله درمان دو دارویی اولیه را دریافت می کنند، همچنان پیشرفت PAH را تجربه می کنند، که دلیلی برای درمان فشرده تر است. تجزیه و تحلیل های گذشته نگر کنترل نشده نشان داد که درمان سه دارویی اولیه شامل آنالوگ پروستاگلین تزریقی، وضعیت همودینامیک و ظرفیت عملکردی را در مقایسه با سطح پایه در بیمارانی که به تازگی با PAH شدید تشخیص داده شده اند، با نرخ بقای عالی بهبود می بخشد. علاوه بر این، در مطالعه ی کارآزمایی تصادفی سازی شده کنترل شده ی GRIPHON^۴، تجویز سلکسی پاگ^۵، آگونیست خوراکی گیرنده پروستاگلین (گیرنده IP) انتخابی، به بیمارانی که درمان خوراکی مضاعف را در ابتدا دریافت می کنند، خطر ابتلا به عوارض چندگانه و حوادث نقطه پایانی مرگ و میر را کاهش داد. با این حال، هیچ داده ای برای مقایسه درمان سه دارویی اولیه با درمان دو دارویی اولیه در بیماران مبتلا به PAH وجود ندارد.

مطالعه ی TRITON^۶ اثربخشی و ایمنی درمان خوراکی سه دارویی اولیه با ماسیتنتان، تادالافیل و سلکسی پاگ را در مقایسه با درمان اولیه دارویی خوراکی با ماسیتنتان و تادالافیل در بیماران مبتلا به PAH که به تازگی تشخیص داده و درمان شده اند، نشان داد.

مواد و روش ها

اثربخشی تا آخرین بیمار تصادفی شده در هفته ۲۶ (پایان دوره مشاهده اصلی) ارزیابی شد. نقطه پایانی اولیه تغییر در مقاومت عروق ریوی (PVR^۷) در هفته ۲۶ بود.

1- Pulmonary arterial hypertension

2- Endothelin receptor antagonist

3- Phosphodiesterase type 5 inhibitor

4- Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension

5- Selexipag

6- The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension

7- Pulmonary vascular resistance



طراحی مطالعه

یک مطالعه فاز ۳ چند مرکزی، دوسویه کور، تصادفی و کنترل شده با دارونما بود. کمیته راهبری، با همکاری حامی مالی (Actelion Pharmaceuticals)، کارآزمایی را طراحی کرد و بر رفتار، تجزیه و تحلیل داده های آن نظارت داشت.

انتخاب بیماران

بیماران (۷۵-۱۸ سال) با PAH (فشار خون ریوی گروه ۱)، از جمله PAH ایدیوپاتیک، ارثی، یا ناشی از دارو یا سموم، یا PAH مرتبط با بیماری بافت همبند، عفونت با HIV، یا بیماری قلبی مادرزادی جبران شده (شنت ساده سیستمیک به ریوی ۱ سال پس از بهبودی) که با کاتتریزاسیون قلب راست در ۶ ماه قبل از تصادفی سازی تأیید شده اند، وارد مطالعه شدند. بیماران مسافت ۶ دقیقه پیاده روی بالای ۵۰ متر (6MWD) و مقاومت عروق ریوی (PVR) بالای ۶ WU داشتند و اگر قبلاً PAH آنان درمان شده بود از مطالعه خارج شدند.

مراحل کارآزمایی

بیماران به صورت تصادفی ۱:۱ با درمان اولیه خوراکی سه دارویی (ماسیتنتان، تادالافیل و سلکسی پاک) و درمان اولیه دودارویی خوراکی (ماسیتنتان، تادالافیل و دارونما) طی ۲۸ روز پس از غربالگری تقسیم شدند. ماسیتنتان ۱۰ میلی گرم یک بار در روز و تادالافیل ۲۰ میلی گرم یک بار در روز برچسب باز در روز ۱ آغاز شد. در روز 8 ± 3 ، دوز تادالافیل یک بار در روز با توجه به تحمل به ۴۰ میلی گرم افزایش یافت. در روز 15 ± 3 ، سلکسی پاک دوسویه کور یا دارونما با ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز شروع شد. تا هفته ۱۲، دوز معمولاً در فواصل هفتگی با افزایش ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز افزایش می یافت تا به دوز نگهدارنده فردی (محدوده: ۱۶۰۰-۲۰۰۰ میلی گرم دو بار در روز) برسد. پایان دوره مشاهده اصلی، زمانی اعلام شد که آخرین بیمار تصادفی شده به هفته ۲۶ رسید. پیگیری بیماران تا پایان دوره مشاهده اصلی بدون توجه به قطع هر گونه درمان، به صورت کور ادامه یافت. کاتتریزاسیون قلب راست در غربالگری و هفته ۲۶ انجام شد. سطوح FC، 6MWD، و پپتید ناتریورتیک پرو-مغز N-ترمینال (NT-proBNP) در غربالگری، هفته ۱۲، هفته ۲۶، هر ۶ ماه پس از آن و پایان دوره بررسی شد. نقاط پایانی ثانویه ارزیابی شده در هفته ۲۶ تغییر نسبت به پایه در 6MWD، NT proBNP و سایر متغیرهای کاتتریزاسیون قلب راست (میانگین فشار شریانی ریوی، شاخص قلبی، میانگین فشار دهلیز راست، اشباع اکسیژن وریدی مختلط، مقاومت کلی ریوی) و عدم تشدید بود.

تجزیه و تحلیل های آماری

تخمین زده شد که ۲۳۸ بیمار تصادفی ۱:۱ در ۹۰٪ موارد بهبودی ۲۰ درصدی PVR در هفته ۲۶ به نفع درمان سه دارویی در یک سطح معناداری دارند. PVR از دست رفته در هفته ۲۶ با استفاده از آخرین مشاهدات انجام شده، نسبت داده شد.

TABLE 1 Baseline Characteristics

	Initial Triple Therapy (n = 123)	Initial Double Therapy (n = 124)	Overall (N = 247)
Female	93 (75.6)	94 (75.8)	187 (75.7)
Age, y	52.2 ± 13.5	51.6 ± 13.9	51.9 ± 13.7
Race ^a			
White	102 (82.9)	108 (87.1)	210 (85.0)
Asian	7 (5.7)	3 (2.4)	10 (4.0)
Black or African American	5 (4.1)	5 (4.0)	10 (4.0)
Other	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Geographical region ^b			
North America	69 (56.1)	70 (56.5)	139 (56.3)
Rest of the world	54 (43.9)	54 (43.5)	108 (43.7)
Time from diagnosis of PAH, ds	23.9 ± 32.5	19.8 ± 26.7	21.9 ± 29.8
PAH classification			
Idiopathic	53 (43.1)	62 (50.0)	115 (46.6)
Associated with connective tissue disease	43 (35.0)	42 (33.9)	85 (34.4)
Drug or toxin induced	14 (11.4)	6 (4.8)	20 (8.1)
Heritable	9 (7.3)	7 (5.6)	16 (6.5)
Associated with HIV infection	3 (2.4)	5 (4.0)	8 (3.2)
Associated with congenital heart disease	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
6MWD, m ^c	345 ± 121.0	347 ± 116.9	346 ± 118.7
FC ^d			
I or II	25 (20.3)	25 (20.2)	50 (20.2)
III or IV ^e	98 (79.7)	99 (79.8)	197 (79.8)
Hemodynamic variables			
PVR, WU	11.8 ± 5.0	12.3 ± 4.4	12.0 ± 4.7
mPAP, mm Hg	51.8 ± 9.8	52.4 ± 11.4	52.1 ± 10.6
Cardiac index, L/min/m ²	2.2 ± 0.66	2.1 ± 0.56	2.2 ± 0.61
TPR, WU	14.0 ± 5.6	14.6 ± 4.9	14.3 ± 5.3
mRAP, mm Hg	8.0 ± 4.3	8.2 ± 4.1	8.1 ± 4.2
SvO ₂ , % ^a	62.0 ± 7.5	62.3 ± 7.7	62.2 ± 7.6
PAWP, mm Hg	8.4 ± 2.9	8.5 ± 3.3	8.4 ± 3.1

Values are n (%) or mean ± SD. Data are presented for the full analysis set. ^aData were missing for 5 double, 5 triple (race); 3 double (6MWD); and 3 triple, 6 double (SvO₂). ^bRandomization stratification factor. ^cNumber of FC IV patients: 1 triple, 5 double. Percentages may not add to 100 because of rounding.

6MWD – 6-minute walk distance; FC – World Health Organization functional class; HIV – human immunodeficiency virus; mPAP – mean pulmonary artery pressure; mRAP – mean right atrial pressure; PAWP – pulmonary artery wedge pressure; PVR – pulmonary vascular resistance; SvO₂ – mixed venous oxygen saturation; TPR – total pulmonary resistance; WU – wood units.

نتایج

ویژگی های بیماران و پیگیری

از ۷ مارس ۲۰۱۶ تا ۲۸ دسامبر ۲۰۱۸، ۲۹۱ بیمار در ۶۷ سایت غربالگری شدند. در مجموع ۲۴۷ بیمار (۱۲۳ نفر درمان خوراکی سه دارویی اولیه، ۱۲۴ نفر درمان خوراکی دودارویی اولیه) تصادفی شدند و مجموعه تجزیه و تحلیل کامل براساس همه بیماران تصادفی شده، بود. اکثر بیماران زن (۷۵/۷٪) بودند و اکثریت آن ها دارای PAH ایدیوپاتیک (۴۶/۶٪) یا مرتبط با بیماری بافت همبند (۳۴/۴٪) بودند. ویژگی های پایه بین گروه های درمان متعادل شد. نه بیمار (۷/۳٪) در سه دارویی اولیه و ۷ بیمار (۵/۶٪) در گروه های دودرمانی اولیه مطالعه را قبل از هفته ۲۶ متوقف کردند. کاتتریزاسیون قلب راست و سایر ارزیابی ها در هفته ۲۶ انجام شد، پس از آن بیماران به صورت کور تا پایان دوره مشاهده اصلی (تا ۳/۱ سال) پیگیری شدند. میانگین مدت پیگیری ۷۷/۶ هفته برای گروه درمان سه دارویی اولیه (محدوده بین چارکی: ۱۱۰/۱-۴۵/۹ هفته) و ۷۵/۸ هفته (محدوده بین چارکی: ۱۰۳/۲-۴۹/۹ هفته) در گروه دو دارویی اولیه بود. از ابتدا تا هفته ۲۶، نقطه پایانی اولیه PVR برای درمان سه گانه اولیه ۵۴٪ و برای درمان دوگانه اولیه ۵۲٪ کاهش یافت که مربوط به اثر درمانی ۰/۹۶ است.

TABLE 2 Primary and Secondary Endpoints

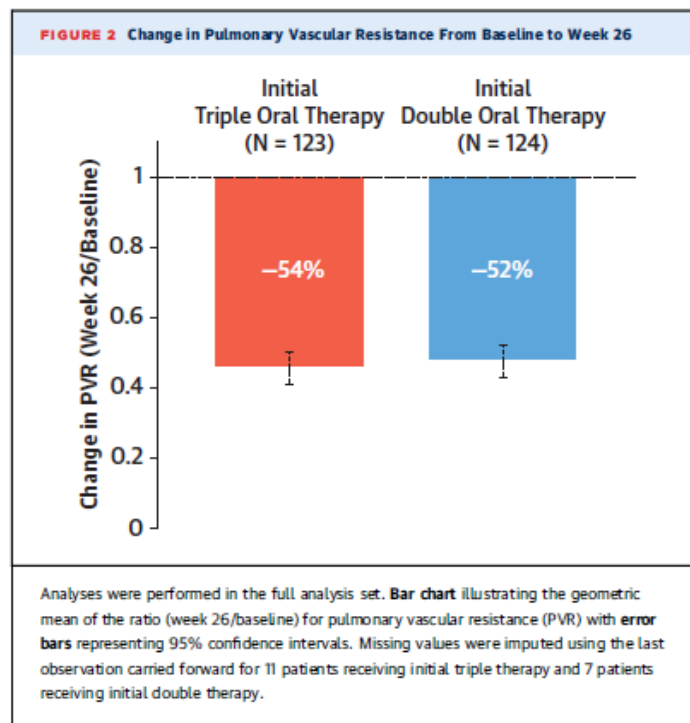
	Initial Triple Therapy (n = 123) ^a				Initial Double Therapy (n = 124) ^a				Treatment Effect
	Baseline	Week 26 ^b	Geometric Mean (95% CI) of Ratio (Week 26/ Baseline) ^c	Change (%)	Baseline	Week 26 ^b	Geometric Mean (95% CI) of Ratio (Week 26/ Baseline) ^c	Change (%)	Ratio ^d (95% CI)
PVR, WU	11.8 ± 5.0	5.9 ± 4.4	0.46 (0.42 to 0.50)	-54	12.3 ± 4.4	6.1 ± 2.9	0.48 (0.44 to 0.53)	-52	0.96 (0.86 to 1.07), P = 0.42
NT-proBNP, ng/L	2,073 ± 2,387	675 ± 1,277	0.26 (0.21 to 0.33)	-74	1,932 ± 2,104	697 ± 1,351	0.25 (0.20 to 0.32)	-75	1.03 (0.77 to 1.37)
	Baseline	Week 26 ^b	Mean (95% CI) Change From Baseline to Week 26 ^e		Baseline	Week 26 ^b	Mean (95% CI) Change From Baseline to Week 26 ^e		Difference ^f (95% CI)
6MWD, m	345.3 ± 121.0	403.9 ± 124.5	+55.0 (40.4 to 69.5)		347.2 ± 116.9	407.2 ± 116.8	+56.4 (41.4 to 71.3)		-1.4 (-19.4 to 16.5)
mPAP, mm Hg	51.8 ± 9.8	39.4 ± 10.9	-12.9 (-14.6 to -11.2)		52.4 ± 11.4	40.4 ± 10.1	-12.2 (-13.9 to -10.5)		-0.72 (-2.8 to 1.4)
Cardiac index, L/min/m ²	2.2 ± 0.7	3.2 ± 1.0	+0.97 (0.81 to 1.13)		2.1 ± 0.6	3.0 ± 0.8	+0.84 (0.68 to 1.00)		0.13 (-0.07 to 0.33)
TPR, WU	14.0 ± 5.6	7.8 ± 4.9	-6.4 (-7.1 to -5.7)		14.6 ± 4.9	8.0 ± 3.2	-6.4 (-7.1 to -5.7)		0.03 (-0.87 to 0.93)
mRAP, mm Hg	8.0 ± 4.3	6.5 ± 4.4	-1.78 (-2.51 to -1.05)		8.2 ± 4.1	6.6 ± 3.4	-1.69 (-2.43 to -0.96)		-0.09 (-1.00 to 0.83)
SvO ₂ , %	62.0 ± 7.5	68.0 ± 7.3	+5.6 (4.4 to 6.8)		62.3 ± 7.7	69.4 ± 6.8	+6.8 (5.6 to 8.0)		-1.2 (-2.7 to 0.3)
	Patients Without FC Worsening From Baseline to Week 26				Patients Without FC Worsening From Baseline to Week 26				Odds Ratio ^g (95% CI)
Absence of FC worsening	121 (99.2%) ^h				116 (97.5%) ^h				3.2 (0.3 to 31.8)

Values are mean ± SD unless otherwise stated. Analyses were performed in the full analysis set. Variables are ordered differently to the testing hierarchy. ^aGMWD: n = 121 initial double therapy; NT-proBNP: n = 121 initial triple therapy, n = 122 initial double therapy; mRAP: n = 123 initial double therapy; SvO₂: n = 120 initial triple therapy, n = 118 initial double therapy. ^bMissing values were imputed using LOCF: 11 triple, 7 double (PVR, mPAP, TPR, cardiac index); 13 triple, 11 double (6MWD); 12 triple, 12 double (NT-proBNP); 12 triple, 7 double (mRAP); and 15 triple, 9 double (SvO₂). ^cRatio of geometric least squares mean (and treatment effect) calculated using ANCOVA on log-transformed data with treatment group, region, baseline FC, and log-transformed baseline parameter as covariates. ^dLeast squares mean change (and treatment effect) calculated using ANCOVA with treatment group, region, baseline FC, and baseline value as covariates. ^eCalculated using logistic regression with treatment group, region, and baseline FC as covariates. ^fValues are n (%); patients in FC IV at baseline were excluded (1 triple, 5 double); missing values at week 26 were imputed using LOCF: 10 triple, 7 double. ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; other abbreviations as in Table 1.

همه بیماران در گروه درمان سه دارویی اولیه و ۹۶/۹٪ از بیماران در گروه درمان دو دارویی اولیه حداقل ۱ عارضه دارویی را تجربه کردند. شایع ترین عوارض جانبی اورژانسی درمان گزارش شده سردرد، اسهال، حالت تهوع و ادم محیطی بودند. به جز ادم محیطی، همه عوارض با درمان سه دارویی اولیه نسبت به درمان دوتایی اولیه بیشتر بود. عوارضی که با سلکسی پاگ یا دارونما اتفاق می افتند در دوره نگهداری در مقابل تیتراسیون کمتر گزارش شده اند. ۴۲/۹٪ از بیماران در گروه درمان سه دارویی اولیه و ۳۱/۵٪ در گروه درمان دو دارویی اولیه حداقل ۱ عارضه جانبی جدی را تجربه کردند. به طور کلی، ۱۹ بیمار (۱۶/۰٪) سلکسی پاگ و ۱۷ بیمار (۱۴/۲٪) دارونما را به دلیل عوارض جانبی قطع کردند. تنها عارضه منجر به قطع به بیش از ۱٪ اختلاف بین گروه های درمان سردرد (۱/۷٪ در مقابل ۰٪) بود. دو بیمار (۱/۷٪) در گروه سه دارویی اولیه و ۹ نفر (۷/۱٪) در گروه دو درمانی اولیه تا پایان دوره مشاهده اصلی فوت کردند.

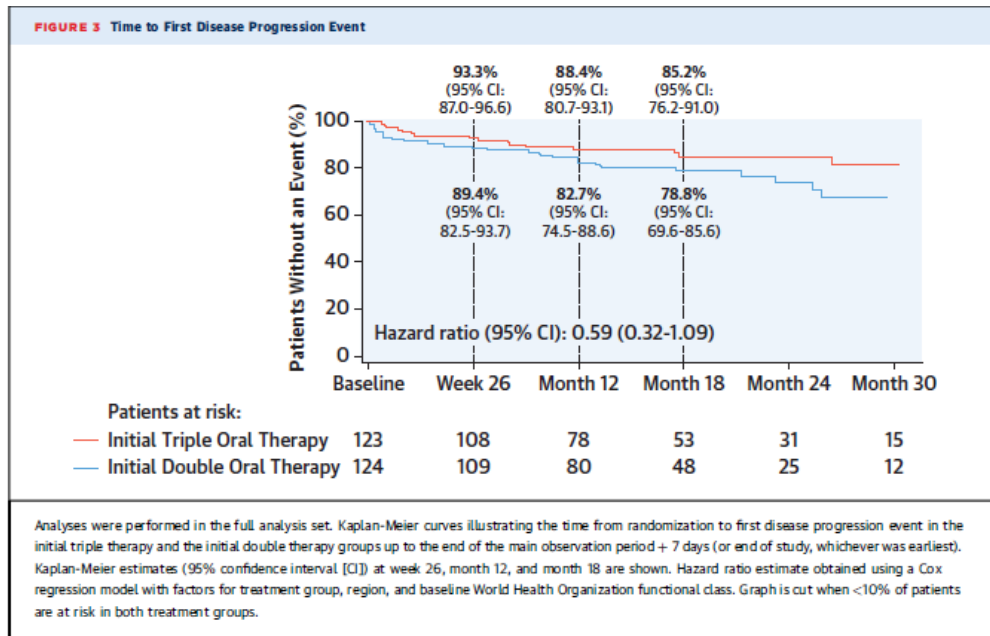
بحث

TRITON اولین کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده است که درمان اولیه خوراکی سه گانه و اولیه دو دارویی خوراکی را در PAH در بیماران تازه تشخیص داده شده مقایسه می کند. نقطه پایانی اولیه تغییر در PVR در هفته ۲۶ برآورد نشد. وضعیت همودینامیک، NT-proBNP و پارامترهای عملکردی به طور قابل توجهی از ابتدا تا هفته ۲۶ با هر دو استراتژی درمانی بهبود یافتند، اما تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت.



گروه ها

آنالیزهای اکتشافی^۸، سیگنالی برای کاهش خطر پیشرفت بیماری، درمان سه دارویی اولیه را در مقایسه با درمان اولیه خوراکی دو دارویی (تصویر مرکزی) پیشنهاد کردند.



بهبودهای قابل توجه در همودینامیک، NT-proBNP، و پارامترهای عملکردی مشاهده شده با درمان دو دارویی خوراکی اولیه در این مطالعه بر پایه شواهدی است که از اثر مفید درمان ترکیبی اولیه ERA و PDE5i حمایت می کند. اگرچه TRITON تنها داده‌های موجود را در مورد درمان اولیه خوراکی سه دارویی ارائه می کند، نشان داده شده است که سلکسی پاگ، PVR را در بیماران تحت درمان با ERA و یا PDE5i بهبود می بخشد. برای درمان سه دارویی اولیه از جمله آنالوگ پروستاسیکلین تزریقی، داده های کنترل نشده در بیماران تازه تشخیص داده شده با PAH شدید، کاهش PVR را از پایه تقریباً ۶۷٪ به ۶۹٪ نشان داد. مقادیر پایه و کاهش از پایه ی مشاهده شده در آن مطالعات بیشتر از TRITON بود، اما مقادیر مطلق به دست آمده قابل مقایسه بود (PVR به تقریباً ۵/۵ تا ۶/۲ WU کاهش یافت). در مجموع، این یافته‌ها نشان می دهد که هدف قرار دادن مسیرهای پروستاسیکلین، اندوتلین و اکسید نیتریک به طور همزمان به میزان قابل توجهی PVR را بهبود می بخشد و ممکن است وضعیت همودینامیک را در برخی بیماران عادی کند. تجزیه و تحلیل های اکتشافی و تعقیبی در مورد پیامدهای درازمدت، سیگنالی را برای کاهش خطر پیشرفت بیماری با درمان اولیه سه گانه در مقابل اولیه دوتایی خوراکی نشان می دهد؛ اگرچه این یافته ها باید تفسیر شوند.

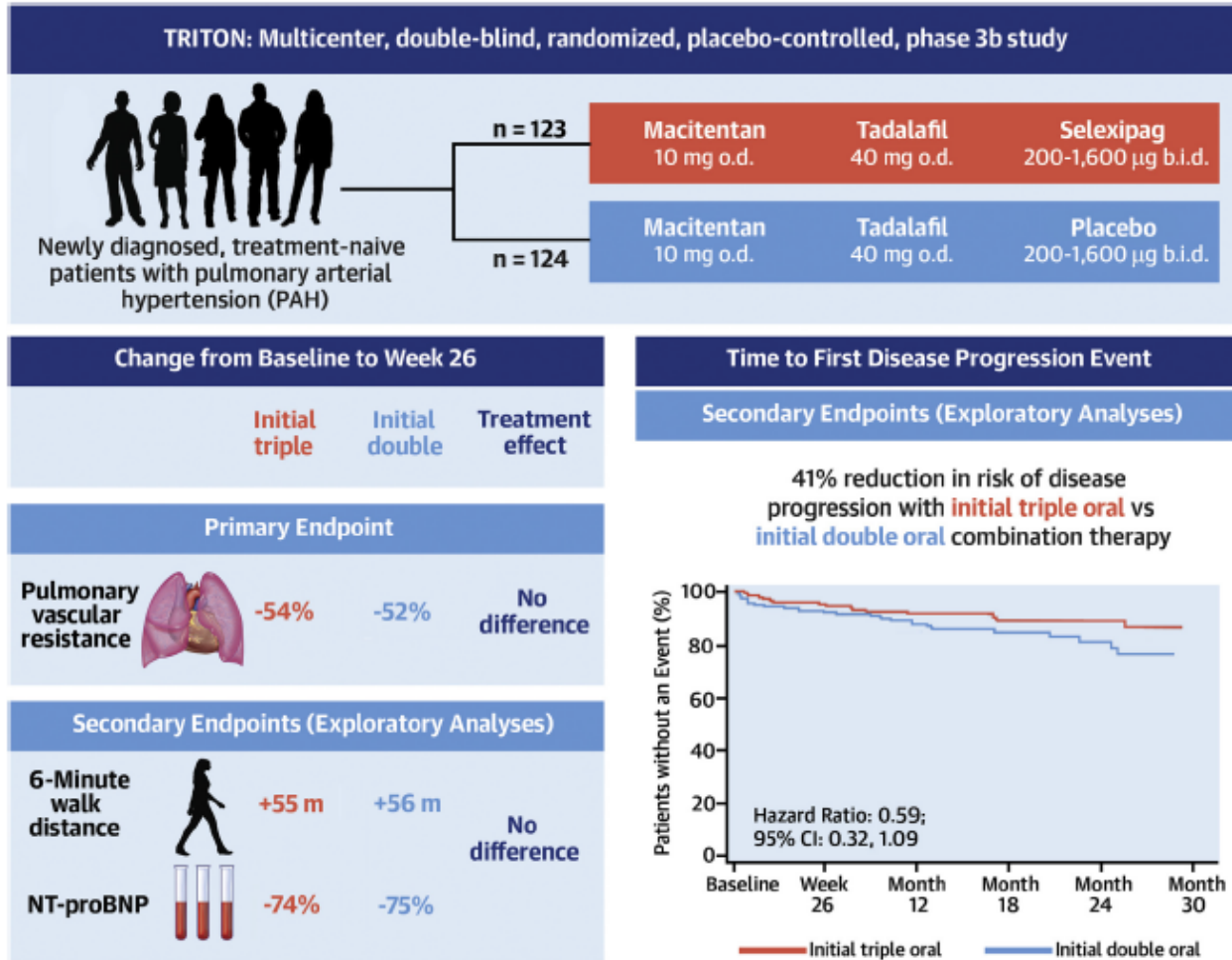


داده‌های ما بر اساس این موارد است که نشان می‌دهد که درمان سه دارویی خوراکی اولیه ممکن است برای به تاخیر انداختن بیشتر پیشرفت بیماری نسبت به درمان دو دارویی اولیه، مزیت‌های افزایشی داشته باشد. علیرغم عدم تأثیر درمانی بین گروه‌ها در هفته ۲۶ نقطه پایانی وضعیت همودینامیک و ظرفیت عملکردی، سیگنالی برای تأثیر درمان بر پیشرفت بیماری تا پایان دوره مشاهده اصلی مشاهده شد. دلایل تفاوت مشاهده شده در مطالعه ما نامشخص است. یک فرضیه این است که بهبود وضعیت همودینامیک و پارامترهای عملکردی در هفته ۲۶ برای مدت طولانی تری با درمان سه دارویی اولیه در مقابل دودارویی اولیه حفظ می‌شود. فرضیه دیگر این است که درمان خوراکی سه دارویی ممکن است، پیشرفت بیماری را از طریق یک مکانیسم ناشناخته به تاخیر بیاندازد، که توسط نقطه پایانی هفته ۲۶ در TRITON مشخص نشده است.

از آن جایی که پروفایل‌های ایمنی داروهای مورد مطالعه به خوبی اثبات شده است، تازگی داده‌های ما به زمان شروع درمان مربوط می‌شود. این اولین کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده است که تأیید می‌کند بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده‌اند می‌توانند شروع درمان به دارویی خوراکی را در عرض ۲ هفته تحمل کنند (بازه زمانی کوتاه‌تر از آنچه قبلاً برای درمان اولیه دوتایی خوراکی استفاده شده بود).

اگرچه در هفته ۲۶ پس از هر دو درمان خوراکی سه دارویی و دو دارویی اولیه، بهبودهای قابل توجهی از سطح پایه در پارامترهای همودینامیک و سایر متغیرهای بالینی مشاهده شد، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. مطالعه ما نشان می‌دهد که درمان اولیه خوراکی سه دارویی و دو دارویی در بیماران مبتلا به PAH تازه تشخیص داده شده به خوبی تحمل می‌شود که با ماهیت عوارض جانبی گزارش‌شده قبلی، سازگار است. آنالیزهای اکتشافی، سیگنالی را برای کاهش خطر پیشرفت بیماری با درمان سه دارویی اولیه در مقابل دو دارویی اولیه خوراکی پیشنهاد کردند، که نشان می‌دهد می‌توان با در نظر گرفتن درمان خوراکی ۳ به جای ۲ دارویی، سود بلندمدت افزایشی به دست آورد.

CENTRAL ILLUSTRATION Initial Triple Versus Double Oral Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension



Chin, K.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(14):1393-1403.

Newly diagnosed, treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension were randomized to either initial triple or initial double oral therapy. Changes in pulmonary vascular resistance, 6-minute walk distance, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide from baseline to week 26 are shown, alongside the treatment effect on the risk for disease progression (up to end of main observation period). NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

منبع:

1. Chin, K., Sitbon, O., Doelberg, M., Feldman, J., Gibbs, J., Grünig, E., Hoeper, M., Martin, N., Mathai, S., McLaughlin, V., Perchenet, L., Poch, D., Saggarr, R., Simonneau, G. and Galiè, N., 2021. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(14), pp.1393-1403.



ارتباط بین ریسک ابتلا به COVID-19 و داروهای سایکوتروپیک

بیماران مبتلا به اختلالات روانی به طور نامتناسبی به COVID-19 مبتلا می شوند. نویسندگان این مطالعه اطلاعاتی را در مورد اختلالات روانی و COVID-19 فراهم کرده اند.

بیماران مبتلا به اختلالات روانی، مستقل از وجود سایر بیماری های زمینه ای مزمن، میزان مرگ و میر بالاتری را در COVID-19 دارند. در حالی که برخی از محققان دریافتند که میزان ابتلا به COVID-19 در بین بیماران با اختلال روانی شدید، کمتر می باشد. این مورد می تواند به دلیل ایزوله بودن بیشتر این بیماران و یا میزان کمتر انجام تست در آن ها باشد. علاوه بر این، مطالعه پیشنهاد می کند که اثر ضد ویروسی داروهای آنتی سایکوتیک نیز می تواند در این موضوع نقش داشته باشد.

در این مطالعه، Nemani و همکاران میزان شیوع COVID-19 را در بیماران بستری در بیمارستان به علت بیماری روانی شدید (اسکیزوفرنی، اختلال schizoaffective، اختلال دوقطبی و یا افسردگی با نشانه های سایکوتیک) بررسی کردند. همچنین اثر داروهای آنتی سایکوتیک را بر ریسک COVID-19 بررسی نمودند.

داروهای سایکوتروپیک متفاوت در بیماران بستری در بیمارستان به علت اختلالات روانی، ریسک های مختلفی برای ابتلا به COVID-19 دارند. محققان دریافتند که داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم با کاهش ریسک ابتلا به COVID-19 به میزان ۴۸٪ در ارتباط هستند. در حالی که والپروئیک اسید با افزایش ریسک ابتلا به این بیماری به میزان ۳۹٪ مرتبط می باشد.

بیماران مبتلا به اختلالات روانی شدید در معرض ابتلا به COVID-19 هستند. بسیاری از داروهای سایکوتروپیک به عنوان داروی بالقوه جهت درمان یا پیشگیری COVID-19 شناسایی شده اند اما به صورت سیستمیک در این دسته از بیماران مطالعه نشده اند.

محققان اطلاعات ۱۹۵۸ بیمار بستری در بیمارستان با اختلالات روانی شدید را از ۸ مارس تا ۱ جولای سال ۲۰۲۲ آنالیز کردند. میانگین سن بیماران $14/3 \pm 51/4$ سال بوده و ۱۴۴۲ (۷۳/۶٪) بیمار مرد بودند. ۹۶۹ (۴۹/۵٪) بیمار COVID-19 تایید شده در طول بستری داشتند و ۳۸ (۳/۹٪) بیمار فوت کردند. میزان مرگ و میر ۴ برابر میزان تخمین زده شده در جمعیت عادی در نیویورک در همان زمان بوده است. این یافته ها با مطالعات قبلی که افزایش میزان عفونت و افزایش مرگ و میر پس از عفونت را در بین بیماران مبتلا به اختلالات روانی شدید نشان دادند، مطابقت دارد.

استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم با کاهش ریسک ابتلا به COVID-19 در ارتباط بود در حالی که استفاده از داروهای تثبیت کننده خلق با افزایش ریسک ابتلا به عفونت مرتبط بود. طبق آنالیز های انجام شده، مصرف داروی آنتی سایکوتیک آتیپیکال طولانی اثر (paliperidone) با احتمال کمتری برای عفونت در ارتباط بود و استفاده از والپروئیک اسید با احتمال بیشتری برای عفونت مرتبط بود.

والپروئیک اسید، 2 angiotensin-converting enzyme را در سلول های اندوتلیال downregulate می کند که می تواند منجر به اختلال عملکرد ایمنی شود و به بروز پیامدهای ناگوار در بیماران مبتلا به COVID-19 کمک کند.

مصرف کلوزاپین با کاهش مرگ و میر ناشی از COVID-19 همراه بود. اگرچه نگرانی هایی در مورد مصرف کلوزاپین در طول پاندمی به دلیل ریسک فاکتور پنومونی و اثرات توکسیک بالقوه حین عفونت فعال وجود دارد، اما مصرف کلوزاپین با افزایش ریسک ابتلا به COVID-19 و یا مرگ و میر در بیماران مورد بررسی در این مطالعه همراه نبود. مطالعات اخیر نشان دادند که افزایش ریسک ابتلا به COVID-19 با مصرف کلوزاپین در ارتباط است در صورتی که مطالعه ی دیگری که محدود به بیماران بستری بود، ریسک کمتر عفونت و ریسک کمتر علامت دار شدن را با مصرف کلوزاپین نشان داد.

محققان کاهش ریسک مرگ و میر را در بیماران مصرف کننده داروهای ضد افسردگی مشاهده کردند. همچنین مرگ و میر ناشی از COVID-19 در بیماران مصرف کننده اس سیتالوپرام، ونلافاکسین، بوپروپیون یا فلوکسامین دیده نشد. اگرچه این یافته ها از نظر آماری معنادار نبود، اما با نتایج مطالعه بزرگی که کاهش ریسک پیامدهای نامطلوب مرتبط با مصرف ضد افسردگی را نشان داد، مطابقت دارد.

مطالعات بیشتری جهت فهم این موضوع که اثر داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم بر ریسک ابتلا به COVID-19 از طریق اثر بر سیستم ایمنی است و یا به ویژگی های ضد ویروسی این مولکول ها مربوط است، نیاز می باشد.

منبع:

1. Nemani K, et al. Association between the use of psychotropic medications and the risk of COVID-19 infection among long-term inpatients with serious mental illness in a New York state-wide psychiatric hospital system. JAMA Netw Open. 2022;5:e2210743. Accessed May 10, 2022. Article full text.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2791969>
2. Vai B, et al. Antipsychotics and COVID-19 outcomes-the potential role of the clinical setting? JAMA Netw Open. 2022;5:e2210749. Accessed May 10, 2022. Editorial full text.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2791974>



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