



# ماهنامه دافلی

شماره ۴۹. بهمن ۱۳۹۶

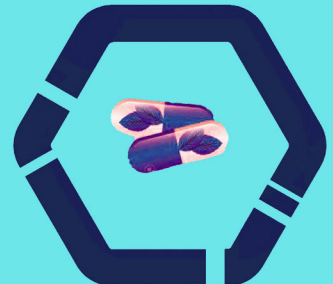
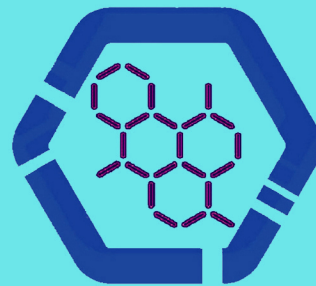
NO.49 JANUARY 2018

## 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



# ماهنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

## بخش مراقبت‌های دارویی

فهرست:

\* افزایش ریسک بیماری‌های قلبی در اوایل شروع مصرف برونکودیلاتورها در COPD

\* نگاهی گذرا بر توصیه‌های دارویی دستورالعمل GOLD جهت درمان بیماری COPD

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق‌گو

دکتر رها اسکندری

دکتر زهرا میر شفیعی

دکتر الهام پور حیدر

صفحه آرایی:

مهدی رضایی

## افزایش ریسک بیماری های قلبی در اوایل شروع مصرف برونکودیلاتورها در COPD<sup>1</sup>

در یک مطالعه مشاهده ای بزرگ، ریسک CVD<sup>2</sup> در بیماران مبتلا به COPD طی ۳۰ روز اول شروع دارو درمانی با آگونیست های بتا طولانی اثر<sup>3</sup> (LABAs) یا آنتاگونیست های موسکارینی طولانی اثر<sup>4</sup> (LAMAs) در مقایسه با مصرف مداوم یا طولانی تر این داروها، حدود ۱/۵ برابر افزایش داشته است. این یافته ها نشان می دهد که پزشکان باید مراقب هر گونه علائم قلبی عروقی در عرض ۳۰ روز اول شروع درمان با LABAs و LAMAs در COPD باشند. بعد از ۳۰ روز، ریسک بروز CVD مرتبط با این داروها کاهش می یابد.

این مطالعه کوهورت شامل بیماران با سن ۴۰ سال و بیشتر بوده که از ۱ ژانویه ۲۰۰۸ تا ۳۰ ژوئن ۲۰۱۱ در یک سال دو بار ویزیت سرپایی یا یک بار بستری در بیمارستان داشته اند و در هر ویزیت حداقل یک نسخه دارویی برای COPD دریافت کرده اند. شرکت کنندگان در این مطالعه تا زمان بروز اولین پیامد قلبی عروقی (بیماری عروق کرونر، آریتمی قلبی، نارسایی قلبی یا سکته ایسکمیک)، انصراف از طرح، مرگ یا پایان زمان مطالعه (۳۱ دسامبر ۲۰۱۱) پیگیری شدند.

محققین این مطالعه از آنالیز رگرسیون لاجیستیک برای محاسبه نسبت شانس<sup>5</sup> (OR) بیماری های قلبی عروقی مرتبط با LABAs یا LAMAs استفاده کردند. متغیرهای کمکی (covariates) در این آنالیز شامل ریسک فاکتورهای CVD (مانند پرفشاری خون، دیابت، هایپرلیپیدمی و سابقه CVD) و نشانگرهای شدت COPD (مانند ویزیت سرپایی برای COPD به همراه نسخه دارویی حاوی کورتیکواستروئیدها یا آنتی بیوتیک های تنفسی) بوده است.

نمونه نهایی شامل ۳۷۷۱۹ بیمار با تشخیص CVD شدید بود. هر بیمار به صورت تصادفی با ۴ بیمار بدون CVD (جمعا ۱۴۶۱۳۹ بیمار به عنوان کنترل) منطبق شدند. تمام بیماران و افراد کنترل که از برونکودیلاتور طولانی اثر استفاده کرده بودند، بر اساس زمان مصرف این داروها به گروه های زیر تقسیم شدند: گروه همزمان (current) که در عرض ۳۰ روز گذشته از این داروها استفاده کرده بودند، گروه اخیر (recent) که در عرض ۳۱ تا ۹۰ روز گذشته از دارو استفاده کرده بودند، گروه گذشته (past) که طی ۹۱ تا ۱۸۰ روز گذشته دارو را مصرف نموده بودند و گروه دور (remote) که ۱۸۰ روز یا بیشتر از مصرف دارو در آنها گذشته است. نتایج در جدول زیر خلاصه شده است.

- 1- Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 2- Cardiovascular Disease
- 3- Long Acting Beta2 Agonists
- 4- Long Acting Muscarinic Antagonists
- 5- Odds Ratio

Table 2. Risk of CVD With Prior Use of LABA and LAMA Compared With Nonuse, Stratified by Recency<sup>a</sup>

Bronchodilator	Cases <sup>b</sup> (n = 37 719)	Controls <sup>b</sup> (n = 146 139)	Crude OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR <sup>c</sup> (95% CI)	P Value
Nonuse of LABA or LAMA, No. (%)	31 732 (84.1)	124 943 (85.5)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Current bronchodilator use (≤30 d)						
LABA	1482 (3.9)	4981 (3.4)	1.18 (1.12-1.26)	<.001	1.06 (0.99-1.12)	.08
New use	520 (1.4)	1186 (0.8)	1.74 (1.57-1.93)	<.001	1.50 (1.35-1.67)	<.001
Prevalent use	962 (2.6)	3795 (2.6)	1.01 (0.94-1.08)	.81	0.91 (0.85-0.98)	.02
LAMA	648 (1.7)	2440 (1.7)	1.05 (0.96-1.15)	.26	1.00 (0.92-1.10)	.97
New use	190 (0.5)	463 (0.3)	1.62 (1.37-1.92)	<.001	1.52 (1.28-1.80)	<.001
Prevalent use	458 (1.2)	1977 (1.4)	0.92 (0.83-1.02)	.11	0.88 (0.79-0.98)	.02
LABA and LAMA	581 (1.5)	1706 (1.2)	1.37 (1.24-1.50)	<.001	1.16 (1.05-1.28)	.003
New use	50 (0.1)	84 (0.1)	2.38 (1.68-3.38)	<.001	2.03 (1.42-2.91)	<.001
Prevalent use	531 (1.4)	1622 (1.1)	1.31 (1.19-1.45)	<.001	1.11 (1.00-1.23)	.04
Recent bronchodilator use (31-90 d)						
LABA	787 (2.1)	2770 (1.9)	1.13 (1.04-1.22)	.004	0.97 (0.89-1.05)	.47
LAMA	304 (0.8)	1129 (0.8)	1.07 (0.94-1.22)	.28	1.00 (0.88-1.14)	.98
LABA and LAMA	192 (0.5)	604 (0.4)	1.28 (1.09-1.51)	.003	1.09 (0.92-1.29)	.31
Past bronchodilator use (91-180 d)						
LABA	621 (1.7)	2384 (1.6)	1.03 (0.95-1.13)	.46	0.90 (0.83-0.99)	.03
LAMA	205 (0.5)	875 (0.6)	0.93 (0.80-1.08)	.36	0.86 (0.74-1.00)	.06
LABA and LAMA	98 (0.3)	338 (0.2)	1.14 (0.91-1.43)	.26	0.95 (0.76-1.20)	.69
Remote bronchodilator use (>180 d)						
LABA	738 (2.0)	2643 (1.7)	1.11 (1.02-1.21)	.01	1.04 (0.96-1.13)	.33
LAMA	259 (0.7)	1046 (0.7)	0.98 (0.86-1.13)	.82	0.96 (0.84-1.10)	.55
LABA and LAMA	72 (0.2)	280 (0.2)	1.03 (0.80-1.34)	.82	0.95 (0.73-1.24)	.71

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; LABAs, inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonist; LAMA, inhaled antimuscarinic antagonists; OR, odds ratio.

<sup>b</sup> Data are given as number (percentage).

<sup>c</sup> Adjusted for all covariates with standardized difference > 0.1 in Table 1.

<sup>a</sup> Recency was defined from the first supply date of the most recent prescription until the index date.

بنابراین، ریسک عوارض قلبی عروقی در ۳۰ روز اول شروع درمان با LABAs یا LAMAs حداکثر بوده و طی روزهای ۳۱ تا ۶۰ کاهش یافته و از روز ۷۱ تا ۲۴۰ حتی به میزانی کمتر از زمان شروع دارو می رسد. نتایج تحت تاثیر وضعیت CVD اولیه بیمار قرار ندارد. احتمال اینکه بدتر شدن COPD در بیمار منجر به شروع برونکودیلاتورها و باعث بروز CVD شده باشد، احتمال تورش در انتخاب بیمار و عدم توانایی کنترل فاکتورهایی مانند مصرف سیگار و الکل، محدودیت های این مطالعه می باشند.

به هر حال توصیه می شود پزشکان قبل از تجویز LABAs یا LAMAs، ریسک عوارض قلبی عروقی را به دقت در این بیماران بررسی نموده و در صورت لزوم، طی درمان اولیه با این برونکودیلاتورها از یک دوره درمان پیشگیرانه CVD برای بیمار استفاده نمایند.



منابع:

- 1- Early Bronchodilator Use Increases Heart Disease Risk In COPD. Medscape. Jan 02,2018
- 2- Wang M T, Liou J T, et al. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA Intern Med. Published online January 2, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2017.7720

## نگاهی گذرا بر توصیه های دارویی دستورالعمل GOLD<sup>1</sup> جهت درمان بیماری COPD<sup>2</sup>

گایدلاین GOLD در اوایل سال ۲۰۱۷ میلادی جدیدترین توصیه های خود را جهت مدیریت و درمان بیماری COPD منتشر کرد که در این نوشتار کوتاه به برخی از مهمترین توصیه های دارویی آن اشاره خواهد شد. مطالب عنوان شده در این دستورالعمل منطبق بر شواهد بوده و مولفان این دستورالعمل، شواهد موجود را با طبقه بندی آن به چهار سطح A، B، C و D بیان کرده اند. شواهد مبتنی بر سطح A بیانگر مطالبی است که برآمده از مطالعات کارآزمایی بالینی بسیار دقیق می باشد و تمام مولفان این دستورالعمل بر توصیه به آن، متحد اند. در سطح B مطالبی بیان می شوند که برآمده از مطالعات کارآزمایی بالینی هستند ولیکن این مطالعات به علت وجود برخی محدودیت ها دچار سوگیری شده اند. در سطح C، مطالب بیان شده از مطالعات مشاهده ای استخراج می شوند و در سطح D نیز مطالب بر اساس تجربه مولفان بیان شده است. مطالب این دستورالعمل در ۶ فصل تالیف شده که فصول ۴، ۵ و ۶ در خصوص توصیه های دارویی در پیشگیری، مدیریت و درمان این بیماری می باشد.



در فصل ۳ این دستورالعمل که در رابطه با پیشگیری و درمان نگهدارنده است مطالب زیر عنوان شده است:

- ✓ در خصوص پیشگیری از ابتلا به این بیماری این دستورالعمل به ترک سیگار به عنوان اصلی ترین عامل این بیماری و انجام واکسیناسیون علیه ویروس آنفولانزا و پونوموکوک اشاره می کند.
- ✓ در این دستورالعمل داروهای معمول به جهت درمان این بیماری به دسته های زیر تقسیم بندی می شوند.
  - داروهای محرک گیرنده بتا
  - داروهای مهارکننده گیرنده کولینرژیک
  - داروهای کورتیکواستروئیدی
  - داروهای ترکیبی
  - متیل گزانتین ها و مهار کنندگان فسفو دی استراز ۴.

1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

2- Chronic Obstructive Pulmonary Disease



- ✓ مصرف داروهای گشاد کننده برونش به عنوان یکی از درمان های اصلی در نظر گرفته شده است که با مصرف منظم، موجب بهبود وضعیت بالینی بیمار می شود.
- ✓ استفاده از فراورده های ترکیبی نیز به استفاده از فراورده های غیر ترکیبی ارجحیت دارد و موجب اثر بخشی بهتری می شود.
- ✓ استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدهای خوراکی به علت عوارض بسیار زیاد آن توصیه نشده و این عدم توصیه در سطح A قرار گرفته است.
- ✓ استفاده طولانی مدت از آنتی بیوتیک هایی نظیر آزیترومایسین موجب کاهش حملات این بیماری شده ولی از طرفی دیگر موجب افزایش مقاومت دارویی و اختلال در شنوایی بیماران می شود.
- ✓ سودمندی داروهای خلط آور و آنتی اکسیدان نیز در کاهش حملات این بیماری تایید شده است ولی استفاده از داروهای ضد التهاب، مانند سیمواستاتین و تعدیل کنندگان گیرنده لکوترین موجب بهبود وضعیت بالینی به صورت چشمگیر نشده است.
- ✓ این دستور العمل به پزشکان قویا توصیه می نماید که در صورت تجویز داروهای استنشاقی و به جهت مشاهده اثرات بالینی دارو، روش استفاده از دستگاه تنفسی را به بیمار آموزش دهند و از بیمار بخواهند که استفاده از دستگاه را تحت نظارت پزشک انجام داده تا روش و صحت استفاده از آن، ارزیابی شود.
- ✓ داروهای تقویت کننده آلفا-۱ آنتی تریپسین نیز، به عنوان داروهایی که می توانند سیر پیشرفت بیماری را کند کنند، توصیه می شوند.
- ✓ استفاده از داروهای ضد سرفه و گشاد کنندگان عروق، اثر بالینی چشمگیری نداشته و در مورد اخیر باعث بدتر شدن اکسیژن رسانی نیز می شوند.
- ✓ در این بیماران که وضعیت تغذیه مختل می باشد؛ تجویز مکمل های تغذیه ای ممکن است باعث بهبود عملکرد عضلات تنفسی شده و وضعیت بالینی بیمار را رضایت بخش تر کند.

### درمان مرحله پایدار بیماری:

این دستورالعمل جهت درمان مرحله پایدار این بیماری توصیه نموده است که بیماران با توجه به ارزیابی توسط ابزارهای مختلف از جمله ارزیابی به روش CAT<sup>3</sup> و ABCD در چهار گروه مختلف قرار گرفته و در هر گروه داروهایی از دسته گشاد کننده های برونش، کورتیکواستروئیدها و مهار کنندگان فسفو دی استراز ۴ و ... تجویز شود. بدیهی است که در مراحل پیشرفته این بیماری از ترکیبی از داروهای فوق با هم استفاده می شود.

پیگیری وضعیت بالینی بیماران در این مرحله نیز باید به توجه به موارد زیر صورت پذیرد: دوز داروهای تجویزی، تمایل به درمان، روش استفاده از داروهای استنشاقی، اثربخشی رژیم دارویی کنونی و عوارض جانبی.



### درمان فاز حمله ای:

جهت مداخله دارویی در فاز حمله، این دستور العمل، استفاده از گشاد کنندگان برونش، کورتیکواستروئید خوراکی به مدت کوتاه و آنتی بیوتیک درمانی در موارد مشکوک به عفونت تنفسی را توصیه نموده است. همچنین جهت کاهش حملات حاد این بیماری استفاده از داروهای گشاد کننده برونش، داروهای ترکیبی و استنشاقی محتوی کورتیکواستروئید، مهار کنندگان فسفو دی استراز ۴، ماکرولیدها، داروهای تعدیل کننده تولید خلط و استفاده از روش های غیر دارویی مانند بازتوانی ریه و ترک سیگار و جراحی توصیه می شود.

منبع:

2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention.





بخش مراقبت‌های دارویی  
بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر،  
انتهای دارآباد  
تلفن: ۰۲۱۲۳۰۰۰۰ داخلی ۲۰۶۶-۲۲۲۲  
تلفن مستقیم ۰۲۱۰۹۵۰۳