

سال نوبارک



ماهنامه دافلی

# دارو و عوارض دارویی

شماره ۳۸: اسفند ۱۳۹۵



NO: 38; FEBRUARY 2017

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



# به نام خدا

## فهرست

۱- کمبود ویتامین د-۳ در بیماران تحت گاواژ

۲- وقایع جدی آسم با مصرف فلوتیکازون- سالمترول در مقایسه با فلوتیکازون



## ماهنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبت‌های دارویی  
پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی  
مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی  
د.دتر مسیح دانشجویی  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

تهیه و تنظیم:



دکتر فرزانه داستان  
دکتر رودابه حق گو  
دکتر رها اسکندری  
دکتر زهرا میر شفیعی  
با تشکر از: دکتر رضا مساعد

گرافیک و صفحه آرایی:



مهدی رضایی



### کمبود ویتامین د-۳ در بیماران تحت گاوژ

کمبود ویتامین د-۳ مشکلی شایع در جوامع مختلف، علی الخصوص جامعه ایرانی است. پروتکل های درمانی مختلفی طی سال های اخیر جهت درمان این مشکل معرفی شده اند که معمول ترین پروتکل درمانی به شرح زیر است:

Pearl Vit D3-50000 unit for 6-8 weeks and then 800 unit daily

• بیمار باید به مدت ۶ تا ۸ هفته پرل های ۵۰۰۰۰ واحدی ویتامین د-۳ را مصرف کند و بعد از آن به صورت روزانه ۸۰۰ واحد ویتامین د-۳ دریافت کند.

نکته قابل توجه این است که در بیمارانی که توانایی خوردن مواد غذایی را ندارند، در بخش مراقبتهای ویژه بستری شده اند و از طریق گاوژ تغذیه می شوند چطور می توان این کمبود ویتامین د-۳ را جبران نمود؟

بر همگان مبرهن است که پرل های ویتامین د-۳ قابلیت گاوژ ندارند و حتی اگر همکار پرستار بخواهد با زحمت فراوان نسبت به ذوب نمودن پرل اقدام کند، در نهایت حجم مایع بدست آمده آنقدر کم است که نمی توان از رسیدن میزان مشخصی از آن به بدن بیمار اطمینان حاصل نمود.

با بررسی پروتکل های درمانی کشورهای آمریکا و کانادا در می یابیم که در این کشورها فرمولاسیون قرص ویتامین د-۳ با دوز ۵۰۰۰۰ واحد موجود است که فرم قرص قابلیت گاوژ را دارد.

در ایران فرمولاسیون آمپول ۳۰۰۰۰۰ واحدی هم موجود است که در فارماکوپه آمریکا و کانادا نیست. مطالعه ایرانی در مجله Clinical Endocrinology به مقایسه اثر بخشی درمان ۸ هفته ای با پرل ویتامین د ۵۰۰۰۰۰ واحدی و دریافت یک دوز آمپول ۳۰۰۰۰۰ واحدی پرداخته است، پس از ۶ ماه سطح 25-OH VitD3 در دو گروه مقایسه شد و سطح در گروهی که آمپول دریافت نموده بودند کمتر از گروه دریافت کننده ۸ هفته پرل و کمتر از سطح نرمال بوده است.

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ در بیمارستان St. George شهر سیدنی صورت گرفت ۵ آقا و ۴۵ خانم بالای ۶۶ سال ۲ عدد آمپول ویتامین د ۳۰۰۰۰۰ واحدی یعنی مجموعاً ۶۰۰۰۰۰ واحد را به صورت تک دوز عضلانی دریافت نمودند پس از یک سال بررسی بیماران، سطح خونی 25-OH VitD3 در محدوده نرمال گزارش شد اما در انتهای مقاله توصیه می شود که این پروتکل نیاز به انجام یک مطالعه کار آزمایی بالینی دیگر جهت بررسی هایپرکلسیوری در بیماران دریافت کننده آمپول ویتامین د-۳ دارد.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۲ در کشور ترکیه انجام شده، ۱۱۶ بیمار بالای ۶۵ سال را انتخاب و از این میان افرادی که سطوح خونی 25-OH VitD3 کمتر از ۳۰ داشته اند (۶۶ بیمار) را به دو گروه دریافت کننده فرم خوراکی ویتامین د-۳ و گروه دریافت کننده تک دوز ۶۰۰۰۰۰ واحدی ویتامین د تقسیم نموده اند.

بیماران به مدت ۱۲ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند بعد از ۱۲ هفته افزایش سطح خونی ویتامین د ۳ در هر دو گروه بالاتر از 30mg/ml و در محدوده نرمال گزارش گردید و در دریافت کنندگان تک دوز ۶۰۰۰۰۰ واحدی ویتامین د ۳ بیشتر از کسانی که فرم پرل آن را دریافت نموده بودند گزارش شد.

اشکال دارویی ویتامین د-۳ موجود در ایران:

Pearl 50000 unit

Amp 300000 unit

Tab 1000 , 2000 unit

از پروتکل‌های درمانی کمبود ویتامین د-۳ مصرف روزانه قرصهای ۱۰۰۰-۲۰۰۰ واحدی آن است که این روش به صورت معمول برای خانم‌های باردار توصیه می‌شود.

با توجه به موجود بودن قرص‌های ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ واحدی ویتامین د-۳ در کشور هم به فرم وارداتی و هم به فرم ژنریک توصیه به تجویز روزانه این قرص‌ها در بیماران دچار کمبود ویتامین د-۳ که گاوآژ می‌شوند، می‌گردد.

منابع:

1. Guidelines For The Prescribing Of Vitamin D In Adults, NHS, July 2013, Cumbria Clinical Commissioning Group
2. Terrence H Diamond, Kenneth W Ho, Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data, MJA • Volume 183 Number 1 • 4 July 2005
3. Ayse Tellioglu , Sibel Basaran, Efficacy and safety of high dose intramuscular or oral cholecalciferol in vitamin D deficient/insufficient elderly, Maturitas 72 (2012) 332– 33

## وقایع جدی آسم با مصرف فلوتیکازون - سالمترول در مقایسه با فلوتیکازون

مصرف صحیح و ایمن بتاآگونیست های طولانی اثر (<sup>1</sup>LABAs) و کوتاه اثر (<sup>2</sup>SABAs) در درمان آسم به طور گسترده ای مورد بحث است. تحقیقات در دهه ۱۹۹۰ حاکی از افزایش ریسک مرگ و میر یا ابتلا به آسم کشنده در میزان بالای مصرف بتاآگونیست های کوتاه اثر بودند. در یکی از این مطالعات نویسنده مدعی است که مصرف زیاد بتاآگونیست های کوتاه اثر نشان دهنده عدم کنترل آسم است. محققان در دو مطالعه بالینی وسیع، SNS و SMART، خطر بالقوه وقایع جدی ناشی از آسم را مرتبط با بتاآگونیست های طولانی اثر یافتند. همچنین مطالعات اخیر نشان داده اند که مصرف مداوم LABAs یا SABAs بدون گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی منجر به افزایش ریسک پیامدهای کشنده و جدی در بیماران مبتلا به آسم می شود. مصرف مداوم SABAs نشان دهنده عدم کنترل آسم بوده و تشدید درمان با ترکیبات ضد التهاب نظیر گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی پیشنهاد می شود. به علاوه مونوتراپی با LABAs ممکن است به دلیل کاهش موقت علائم باعث ماسکه شدن بیماری زمینه ای و نهایتاً ایجاد ریسک حملات جدی آسم در بیماران شود. اگرچه به نظر میرسد که مصرف بتاآگونیست ها در ترکیب با گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی موجب کاهش مخاطرات مرتبط می گردد. مطالعه حاضر به منظور ارزیابی خطر مصرف سالمترول (LABAs) در ترکیب با یک گلوکوکورتیکوئید استنشاقی، فلوتیکازون پروپیونات، طراحی شد.

### روش:

در این مطالعه بالینی تصادفی، آینده نگر، دوسوکور و چند مرکزی، بیماران با سن مساوی یا بیشتر از ۱۲ سال مبتلا به آسم مزمن، به مدت ۲۶ هفته فلوتیکازون به همراه سالمترول و یا فلوتیکازون به تنهایی دریافت کردند. تمام بیماران مورد مطالعه، سابقه حمله حاد آسم در یک سال قبل از مطالعه بدون سابقه حمله در یک ماه اخیر را داشتند. بیماران با تاریخچه آسم ناپایدار یا تهدید کننده حیات از مطالعه خارج شدند.

- 1- Long Acting Beta-Agonists
- 2- Short Acting Beta-Agonists

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Fluticasone–Salmeterol (N=5834)	Fluticasone Alone (N=5845)
Female sex — no. (%)	3851 (66)	3898 (67)
Age		
Mean	43.4±17.45	43.4±17.28
Distribution — no. (%)		
12–17 yr	615 (11)	615 (11)
18–64 yr	4576 (78)	4605 (79)
>64 yr	643 (11)	625 (11)
Race — no. (%) †		
White	4374 (75)	4409 (75)
Black	870 (15)	856 (15)
Other	590 (10)	580 (10)
Region — no. (%)		
North America	2623 (45)	2680 (46)
Latin America	339 (6)	338 (6)
Europe	2110 (36)	2091 (36)
Africa	477 (8)	474 (8)
Asia–Pacific	285 (5)	262 (4)

هدف اولیه این مطالعه تعیین میزان ریسک وقایع جدی مرتبط با آسم در مصرف سالمترو-فلوتیکازون در مقایسه با فلوتیکازون به تنهایی بود. هدف ثانویه ارزیابی وجود مزیت سالمترو-فلوتیکازون در مقایسه با فلوتیکازون بود.

معیار اولیه ارزیابی ایمنی در این مطالعه، اولین رویداد جدی مرتبط با آسم (شامل مرگ، اینتوباسیون تراشه یا بستری در بیمارستان) بود. معیار نهایی ارزیابی اثربخشی، اولین حمله حاد آسم در نظر گرفته شد.

**Table 2. Summary of Safety End Points.\***

Safety End Point	Fluticasone–Salmeterol (N=5834)	Fluticasone Alone (N=5845)
Composite safety end point — no. (%)	34 (<1)	33 (<1)
Asthma-related death	0	0
Asthma-related intubation	0	2 (<1)
Asthma-related hospitalization	34 (<1)	33 (<1)
Total no. of asthma-related hospitalizations	36	36
Death from any cause — no. (%) †	3 (<1)	6 (<1)

## نتایج:

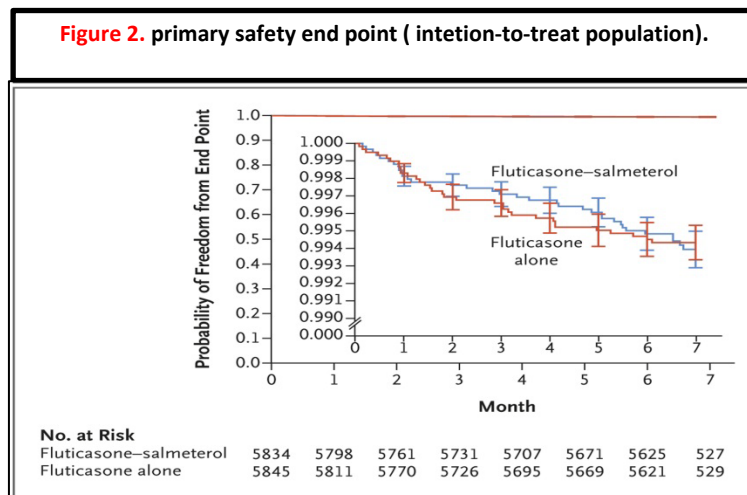
از ۱۱۶۷۹ بیمار وارد شده در مطالعه، در ۶۷ بیمار، ۷۴ رویداد جدی مرتبط با آسم به وقوع پیوست، که ۳۶ رویداد در ۳۴ بیمار دریافت کننده فلوتیکازون-سالمترو و ۳۸ رویداد در ۳۳ بیمار دریافت کننده فلوتیکازون به تنهایی مشاهده شد.

نسبت خطر برای رویداد جدی مرتبط با آسم در گروه فلوتیکازون-سالمترول معادل  $1/0.3$  بدست آمد (0.64 - 1.66) [95%ci] و non-inferiority گروه فلوتیکازون- سالمترول نسبت به گروه فلوتیکازون به تنهایی طبق معیارهای آماری مورد نظر، حاصل شد (P=0.003).

هیچ مرگ مرتبط با آسم در مطالعه گزارش نشد. ۲ بیمار در گروه دریافت کننده فلوتیکازون، تحت اینتوباسیون ناشی از آسم قرار گرفتند. ریسک حمله حاد آسم در گروه فلوتیکازون-سالمترول ۲۱٪ کمتر از گروه فلوتیکازون به تنهایی بود. همچنین حداقل یک حمله حاد آسم در ۴۸۰ بیمار از ۵۸۳۴ بیمار (۸٪) در گروه فلوتیکازون-سالمترول اتفاق افتاد، که در مقایسه با آن در گروه فلوتیکازون به تنهایی ۵۹۷ بیمار از ۵۸۴۵ بیمار (۱۰٪) بود (P<0.001).

### جمع بندی:

بیمارانی که سالمترول را به صورت دوز ثابت در ترکیب با فلوتیکازون دریافت کردند، مشخصاً ریسک بیشتر بروز وقایع مرتبط با آسم (شامل مرگ، اینتوباسیون تراشه یا بستری در بیمارستان) را در مقایسه با دریافت کنندگان فلوتیکازون تنها نداشتند. در گروه فلوتیکازون-سالمترول، تعداد حملات حاد آسم کمتر از فلوتیکازون به تنهایی بود.



منبع:





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