



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

Rx



بیمارستان شهید بهشتی

فهرست

۱ تأییدیه FDA برای داروی Orkambi® جهت درمان سیستمیک فیبروزیس

۲ بررسی تعیین دوز استامینوفن وریدی طبق دستورالعملهای FDA

شماره ۱۹، مرداد ۹۴
No. 19 JULY 2015

دکتر مسیح دانشوری

ماهیانه

ماهیانه داخلی
دارو و عوارض دارویی

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



تهیه و تنظیم:

دکتر فانک فهیمی

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

با تشکر از:

دکتر فرزانه داستان

دکتر مهدیه آبیاری قمصری



گرافیک و صفحه آرایی:

مهدی رضایی



ماهنامه 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

تأییدیه FDA برای داروی Orkambi® جهت درمان سیستیک فیبروزیس

در تاریخ ۲ جولای ۲۰۱۵ سازمان غذا و داروی آمریکا اولین دارو جهت درمان علت بیماری سیستیک فیبروزیس در افراد با دو کپی از موتاسیون F508del (F508del/F508del) یکی از هر والد) در ژن CFTR^۱ را تأیید کرد.

CF^۲ یک اختلال ژنتیکی جدی است که باعث ایجاد موکوس ضخیم در ریه ها، مسیر گوارشی و سایر قسمت های بدن می شود و منجر به مشکلات شدید تنفسی و گوارشی و همچنین مشکلات دیگر مانند عفونت و دیابت می گردد. CF شایع ترین بیماری ژنتیکی کشنده در بین سفیدپوستان است، که حدود سی هزار نفر در آمریکا به آن مبتلا می باشند. جهش در ژن F508del مهمترین علت CF می باشد. نیمی از مبتلایان به CF در آمریکا کسانی هستند که دو نسخه از جهش F508del را دارند.

اورکامبی (Orkambi®)، (lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg) یک ترکیب اصلاح کننده و تقویت کننده CFTR جهت درمان CF در بیماران ۱۲ سال به بالا با موتاسیون در ژن F508del (علت تولید پروتئین غیرنرمال که انتقال آب و کلر را در بدن مختل می کند) می باشد (ایمنی و تأثیرگذاری دارو در کودکان زیر ۱۲ سال شناخته نشده است).

مدیر اداره داروهای جدید در مرکز ارزیابی و تحقیقات دارویی FDA اعلام کرد: "FDA سازندگان را به توسعه درمانهای جدید و خلاقانه برای بیماری های حاد و نادر مثل CF تشویق می کند. تأییدیه امروز به طرز قابل توجهی درمان های موجود برای نقصان های خاص ایجاد کننده CF را وسعت می بخشد"

اورکامبی به دلیل شواهد کلینیکی اولیه که نشان دهنده بهبود قابل توجه درمان نسبت به داروهای موجود برای CF است، توسط FDA به عنوان داروی حمایت شده انتخاب شده است. FDA همچنین بازبینی اورکامبی را به صورت برنامه بازبینی اولویت دار انجام داده است (شش ماه یا کمتر، به جای ده ماه). این برنامه برای داروهایی است که بهبود معناداری در ایمنی و تأثیرگذاری درمان نسبت به داروهای موجود در درمان بیماری ها یا شرایط خطرناک دارند. به علاوه، FDA اورکامبی را به عنوان Orphan drug انتخاب کرده زیرا این دارو CF را که یک بیماری نادر است، درمان می کند. انتخاب Orphan drug برای یک دارو با مشوق هایی نظیر معافیت مالیاتی جهت آزمایش های بالینی، بخشودگی هزینه های مصرف و اعطای مجوز بازار انحصاری برای تبلیغ توسعه داروی بیماری های نادر همراه است.

¹Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

²Cystic Fibrosis

ایمنی و مؤثر بودن اورکامبی در دو آزمایش بالینی دوسوکورپلاسیبو-کنترل بر روی ۱۱۰۸ بیمار مبتلا به CF با جهش در F508del مطالعه شده است. در هر دو مطالعه شرکت کنندگان مبتلا به CF که اورکامبی را استفاده کردند، (به صورت دو قرص در هر ۱۲ ساعت (صبح و عصر) همراه با غذای چرب) نشانه‌های بهبود عملکرد ریه شامل کاهش عود حملات ریوی و بهبود در ایندکس توده بدنی (BMI) نسبت به گروه پلاسبو را نشان دادند.

کارایی و ایمنی اورکامبی برای مبتلایان به CF بدون جهش در F508del تأیید نشده است. اگر ژنوتایپ بیمار نامشخص باشد تست جهش CF تأیید شده توسط FDA جهت آشکارسازی جهش F508del بر روی هر دو آلل ژن CFTR انجام می شود.

تداخلات دارویی

از مصرف همزمان اورکامبی با داروها و ترکیبات گیاهی زیر پرهیز شود:

- آنتی بیوتیک‌ها: ریفامپین یا ریفابوتین
- داروهای ضد تشنج: فنوباریتال، کاربامازپین و فنی توئین
- ضداضطراب‌ها/سداتیوها: تری‌آزولام، میدازولام
- داروهای ساپرس کننده ایمنی: اورولیموس، سیرولیموس، تاکرولیموس
- St. John's wort (Hypericum perforatum)

عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو شامل تنگی نفس، عفونت مجاری تنفسی فوقانی، علائم گوارشی شامل نفخ، تهوع، اسهال و راش، سندرم شبه آنفولانزا، افزایش در سطح آنزیم‌های عضلانی، و اختلالات قاعدگی مانند آمنوره، الیگومنوره، و منوراژی می باشند.

از جمله عوارض جانبی جدی اورکامبی افزایش آنزیم‌های کبدی می باشد که می‌تواند نشانگر آسیب کبدی باشد. بررسی آنزیم‌های کبدی قبل از شروع درمان به طور پایه، هر سه ماه در طی سال اول درمان و سپس هر سال در ادامه درمان توصیه می شود.

در صورت بروز هر یک از علائم زیر که نشان دهنده مشکل کبدی است سریعاً باید به پزشک اطلاع داده شود:

- ✓ درد یا ناراحتی در قسمت بالایی راست شکم
- ✓ زردی پوست یا صلبیه چشم
- ✓ کاهش اشتها
- ✓ تهوع یا استفراغ
- ✓ ادرار تیره
- ✓ گیجی

وقایع تنفسی مثل تنگی نفس یا احساس گرفتگی در قفسه سینه در بیماران با شروع اورکامبی گزارش شده است. در صورتی که بیمار عملکرد ریوی ضعیفی دارد، در طی درمان بایستی دقیقاً مانیتور شود.

اختلال در عدسی چشم (کاتاراکت) در برخی کودکان و بالغین دریافت کننده ivacaftor (یکی از ترکیبات اورکامبی) مشاهده شده است. به همین دلیل بررسی قبل و در طی درمان برای بررسی کاتاراکت باید انجام شود.



منبع:

FDA approves new treatment for cystic fibrosis. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453565.htm>. [Accessed July 2015].

بررسی تعیین دوز استامینوفن وریدی طبق دستورالعمل های FDA

فرمولاسیون داخل وریدی استامینوفن از سال ۲۰۰۱ در اروپا مورد استفاده قرار گرفت. در نوامبر ۲۰۱۰ اولین و تنها فرمولاسیون وریدی استامینوفن در آمریکا وارد بازار شد. FDA مصرف استامینوفن وریدی را برای کنترل دردهای خفیف تا متوسط، کنترل دردهای متوسط تا شدید به همراه ضد دردهای مخدر و نیز کاهش تب تأیید کرد. دوز مورد تأیید FDA برای استامینوفن وریدی در بالغین با وزن ۵۰ Kg یا بالاتر معادل ۱۰۰۰ mg هر ۶ ساعت و ۶۵۰ mg هر ۴ ساعت با حداکثر دوز روزانه ۴ g می باشد. در بالغین با وزن کمتر از ۵۰ Kg، دوز مورد تأیید ۱۵ mg/kg هر ۶ ساعت یا ۱۲/۵ mg/kg هر ۴ ساعت با حداکثر دوز روزانه ۷۵ mg/kg یا ۳/۷۵ g است.

مکانیسم عمل استامینوفن وریدی کاملاً روشن نیست. مکانیسم های فرض شده برای اثر ضددردی شامل فعال شدن گیرنده های سروتونین ۲ و مهار مسیره های COX2 و یا COX3 مرکزی و نیز محیطی است. فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک استامینوفن وریدی به طور واضح مشخص شده است. در مقایسه با استامینوفن خوراکی، انفوزیون استامینوفن وریدی منجر به یک افزایش سریع در غلظت های پلاسمایی و ایجاد پیک های بالاتر می شود. زمان متوسط برای رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی (T_{max}) برای استامینوفن وریدی ۱۵ دقیقه پس از تجویز می باشد. اثر ضد دردی استامینوفن وریدی ۱۵-۵ دقیقه پس از تجویز ظاهر می شود. پیک اثر ضد دردی طی یک ساعت و طول اثر آن ۴-۶ ساعت می باشد. نیمه عمر استامینوفن وریدی ۲/۳۹ ساعت است در حالی که برای استامینوفن خوراکی ۲/۶۶ ساعت می باشد. طول اثر کاهنده درد و تب استامینوفن خوراکی و وریدی تقریباً برابر است. از مزایای استامینوفن وریدی، عدم وجود متابولیسم گذر اول کبدی است. این امر باعث کاهش حدود دو برابری تماس اولیه کبدی با استامینوفن نسبت به فرم خوراکی آن می شود. در نتیجه بروز عوارض سمیت کبدی ناشی از استامینوفن خوراکی در فرم وریدی استامینوفن می تواند کاهش یابد. استامینوفن وریدی عموماً به خوبی تحمل می شود. از جمله عوارض ناخواسته شایع با فرم وریدی استامینوفن شامل: تهوع (۳۴٪)، استفراغ (۱۵٪)، سردرد (۱۰٪)، و بی خوابی (۷٪) است.

هدف از مطالعه حاضر ارزیابی نحوه صحیح دوزبندی استامینوفن وریدی شامل دوز تجویزی، تناوب، دوره و اندیکاسیون مصرف بر اساس دستورالعمل های مورد تأیید FDA و نیز ارزیابی پروفایل عوارض ناخواسته استامینوفن وریدی است. در این مطالعه گذشته نگر تعداد ۳۰۰ بیمار دریافت کننده استامینوفن وریدی به مدت یکسال مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به سن، جنسیت، وزن، سابقه بیماری کبدی، سابقه مصرف الکل و مخدر برای هر بیمار جمع آوری شد. همچنین وضعیت تغذیه و دریافت مایعات در زمان شروع و قطع دارو برای هر بیمار ثبت شد (جدول ۱). اندیکاسیون های گزارش شده برای تجویز استامینوفن وریدی در ۳۰۰ بیمار مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. اندیکاسیون، دوز، تناوب و دوره مصرف استامینوفن وریدی برای هر بیمار گزارش شد. عوارض ناخواسته استامینوفن وریدی با بررسی کامل هر نوع عوارض ناخواسته ثبت شده، شامل تهوع، استفراغ، سردرد یا هر نوع علائم مرتبط با دارو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۱- مشخصات فردی اولیه ۳۰۰ بیمار مورد مطالعه

| مشخصات فردی | داده ها |
|---|-------------|
| سن (سال)، میانگین \pm SD | ۴۶ \pm ۲۱ |
| مرد | ۱۳۱ (%۴۴) |
| زن | ۱۶۹ (%۵۶) |
| وزن (kg)، میانگین \pm SD | ۷۸ \pm ۲۱ |
| سابقه بیماری کبدی | ۱۰ (%۳) |
| سابقه مصرف الکل | ۷۵ (%۲۵) |
| مصرف همزمان مخدر | ۲۵۴ (%۸۵) |
| قادر بودن بیمار به دریافت خوراکی غذا و مایعات در شروع درمان | ۹۴ (%۳۱) |
| عدم امکان دریافت خوراکی غذا و مایعات در شروع درمان | ۲۰۳ (%۶۸) |

جدول ۲- اندیکاسیون های تجویز استامینوفن وریدی در ۳۰۰ بیمار مورد مطالعه

| اندیکاسیون | تعداد / (درصد) بیماران |
|----------------------------------|------------------------|
| درد غیر اختصاصی ^۱ | ۲۰۲ (۶۷) |
| جراحی لاپاروسکوپیک شکمی | ۵۱ (۱۷) |
| کاهش تب | ۳۷ (۱۲) |
| جراحی لگن | ۱۵ (۵) |
| ترمیم هرنی | ۷ (۲) |
| جراحی لوزه | ۳ (۱) |
| تعویض مفصل زانو یا مفصل ران | ۳ (۱) |
| ترمیم دندان یا کشیدن دندان آسیاب | ۲ (۰/۷) |

۱- درد ناشی از جراحی های زنان- زایمان یا جراحی های دستگاه گوارش

آزمایشات اولیه عملکرد کبدی شامل سطوح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز و افزایش ۳ برابری حد بالای نرمال در طول درمان با استامینوفن وریدی ثبت شد. وزن متوسط بیماران 78 ± 21 kg بود. تعداد ۱۲ بیمار (%۴) وزن کمتر از ۵۰ Kg و تعداد ۲۸۸ بیمار (%۹۶) وزن بزرگتر یا مساوی ۵۰ Kg داشتند. تعداد ۲۴۱ بیمار (%۸۰) دوز مناسب را دریافت کردند، در حالی که ۵۹ بیمار (%۲۰) طبق دستورالعمل مورد تأیید FDA دوز مناسب را دریافت نکردند.

جدول ۳- صحت دوز استامینوفن وریدی بر اساس وزن در ۳۰۰ بیمار مورد مطالعه

| <i>p</i> Value | دوز اشتباه | دوز صحیح | گروه وزنی (Kg) |
|----------------|------------|----------|----------------|
| <0.001 | 48 (17) | 240 (83) | ≥50 kg (n=288) |
| <0.001 | 11 (92) | 1 (8) | <50 kg (n=12) |

داده ها بر حسب تعداد. (درصد) بیماران وارد شده است.

دوز دریافتی هیچ یک از بیماران از حداکثر دوز مجاز روزانه مورد تأیید FDA (۴g) فراتر نرفت. تعداد ۶۵ بیمار (۲۲٪) استامینوفن وریدی را بیش از ۲۴ ساعت دریافت نمودند. استامینوفن وریدی بدون بروز هیچ یک از عوارض ناخواسته شامل تهوع، استفراغ، سردرد و بی خوابی به خوبی تحمل شد. تعداد ۱۰ بیمار (۳٪) دارای سابقه قبلی بیماری کبدی بودند و هیچ یک از عوارض کبدی و یا افزایش آنزیم های کبدی را پس از دریافت استامینوفن وریدی تجربه نکردند.

نتیجه: به نظر می رسد که استامینوفن وریدی داروی ضد تب و ضد درد مؤثر و ایمنی است. تعدیل دوز برای بیماران با وزن کمتر از ۵۰kg بایستی به طور صحیح صورت گیرد. استامینوفن وریدی می تواند به تنهایی یا در ترکیب با مخدرها و سایر ضد دردها تجویز گردد. از جمله محدودیت های این مطالعه، طراحی گذشته نگر، مدت کوتاه بررسی و عدم امکان ارزیابی نتایج کاهش مصرف مخدر بود. از این رو انجام مطالعات در خصوص پیامدهای ناخواسته و دستورالعمل های مبتنی بر شواهد تعیین دوز در کودکان همچنان مورد نیاز است.

منبع:

Dela Cruz Ubaldo C, Hall NS, Le B. Postmarketing review of intravenous acetaminophen dosing based on Food and Drug Administration prescribing guidelines. *Pharmacotherapy*. 2014; 34 Suppl 1:34S-39S.



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