

ماهنامه داخلی دارو و عوارض دارویی

شماره ۲۷ مرداد ۱۴۰۳

No : 127 JULY 2024

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:

* ایمنی و اثربخشی آپیکسابان در مقابل آنتاگونیست های
ویتامین K در بیماران تحت دیالیز: یک بررسی سیستماتیک
و متآنالیز

* پیشگیری از زخم معده در حین دریافت تهویه مکانیکی

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر محمد کاظم پور دیزجی

دکتر سها سلگی

دکتر سحر یوسفیان

دکتر ریحانه میر دهقان

صفحه آرایی:

مهدی رضایی





✓ ایمنی و اثربخشی آپیکسابان در مقابل آنتاگونیست های ویتامین K در بیماران تحت دیالیز: یک

بررسی سیستماتیک و متآنالیز

مقدمه:

داروهای ضد انعقاد اغلب برای پیشگیری از اپیزودهای ترومبوآمبولی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی^۱ (AF) و همچنین ترومبوآمبولی وریدی^۲ (VTE) مورد نیاز اند. تا همین اواخر، آنتاگونیست های ویتامین K مانند وارفارین و فن پروکومون تنها داروهای ضد انعقاد موجود برای استفاده خوراکی بودند. این داروها در صورتی ایمن و مؤثر هستند که بتوان بواسطه آنها دامنه درمانی صحیح را برای حداکثر زمان به دست آورد. با این حال، دستیابی به INR درمانی اغلب به دلیل تداخلات غذایی و دارویی و همچنین بیماری های کبدی دشوار است. داروهای DOAC^۳ مانند دابیگاتران، ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان، اخیراً به عنوان یک گزینه جایگزین برای بیمارانی که نیاز به ضد انعقاد خوراکی دارند وارد بازار شده اند. این داروها شروع سریع اثر، دوز ثابت و حداقل تداخلات غذایی را دارند که آنها را به گزینه ای جذاب تبدیل می کند زیرا نیازی به نظارت مداوم ندارند.

بیماران مبتلا به ESRD^۴ که تحت دیالیز قرار می گیرند در مقایسه با بیماران با عملکرد طبیعی کلیه در معرض خطر بیشتری برای خونریزی و ترومبوز هستند. درمان ضد انعقادی در این بیماران اغلب چالش برانگیز است و شواهد محدودی در مورد اثربخشی و ایمنی DOAC در مقابل آنتاگونیست های ویتامین K^۵ (VKA) در این بیماران وجود دارد. نگرانی در مورد استفاده از DOAC در بیماران دیالیزی از این واقعیت ناشی می شود که فعالیت دارویی DOAC می تواند در بیماران ESRD غیرقابل پیش بینی باشد. همچنین، هیچ پارامتر آزمایشگاهی قابل اعتمادی برای سنجش فعالیت دارو در مورد DOACها وجود ندارد. با توجه به شواهد متناقض و تعداد کم مطالعات موجود، نیاز به شواهد به روز بیشتری وجود دارد. در این مقاله، نتایج به روزترین متآنالیزهایی که فقط آپیکسابان را با VKA در بیماران دیالیزی که نیاز به ضد انعقاد دارند، مقایسه کرده اند، ارائه می شود.

مواد و روش ها:

جستجوی ادبیات الکترونیکی در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Embase، CENTRAL، Web of Science و برای مقالاتی در مورد استفاده از داروهای ضد انعقاد در بیماران دیالیزی انجام شد.

1- Atrial Fibrillation (AF)
2- Venous Thromboembolism (VTE)
3- Direct-acting Oral Anticoagulant (DOAC)
4- End-stage Renal Disease (ESRD)
5- Vitamin K Antagonists (VKA)



پایگاه‌های داده با استفاده از ترکیب واژه‌های مختلفی از «ضد انعقاد‌های خوراکی مستقیم»، «DOAC»، «ضد انعقاد‌های خوراکی جدید»، «NOAC»، «آپیکسابان»، «وارفارین»، «آنتاگونیست ویتامین K»، «فن پروکومون»، «همودیالیز»، دیالیز، «مرحله پایانی بیماری کلیوی» و «نارسایی کلیوی» جستجو شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

۱. مطالعات انجام شده بر روی بیماران تحت هر نوع دیالیز که به هر دلیلی نیاز به ضد انعقاد دارند.

۲. مطالعات مقایسه آپیکسابان با VKA

۳. مطالعاتی که داده‌های خونریزی، ترومبوآمبولی و مرگ و میر را گزارش می‌کنند.

۴. همه مطالعات مشاهده‌ای و RCT^۶ واجد شرایط بودند.

ما مطالعاتی را که داده‌های جداگانه‌ای در مورد apixaban گزارش نمی‌کردند، نه منحصراً در مورد بیماران دیالیزی و آن‌هایی که هیچ یک از پیامدهای مورد نیاز را گزارش نمی‌کردند، حذف کردیم. مرورها، چکیده‌ها و مطالعات زبان غیرانگلیسی نیز حذف شدند.

استخراج داده‌ها و ارزیابی کیفیت مطالعه:

داده‌های استخراج شده شامل جزئیات نویسنده اصلی، سال انتشار، محل مطالعه، نوع مطالعه، اندیکاسیون داروهای ضد انعقاد، نوع VKA، دوز آپیکسابان، حجم نمونه، جنسیت مرد، بیماری عروق کرونر، دیابت، انفارکتوس میوکارد قبلی، امتیاز CHA2DS2 VASc، کلاس III/IV طبقه بندی NYHA، مصرف کنندگان داروهای ضد پلاکت و پیگیری بود.

پیامدهای مورد علاقه عبارت بودند از خونریزی عمده، خونریزی غیر عمده مرتبط بالینی، خونریزی گوارشی (GI)، خونریزی داخل جمجمه، سکته مغزی ایسکمیک، مرگ و میر و VTE مکرر.

تمام تعاریف استفاده شده توسط مطالعات پذیرفته و هیچ یک از نتایج از پیش تعریف نشده بود.

نتایج متاآنالیز:

خطر خونریزی عمده در بیماران تحت درمان با آپیکسابان در مقایسه با VKA به طور قابل توجهی کاهش یافت (RR: 0.61؛ ۹۵٪ CI: 0.48, 0.77؛ $I^2 = 50\%$). این نتایج در آنالیز حساسیت تغییری نکرد. به همین ترتیب، خطر خونریزی غیر عمده مرتبط بالینی در گروه آپیکسابان به طور قابل توجهی کمتر بود (RR: 0.82؛ ۹۵٪ CI: 0.68, 0.98؛ $I^2 = 9\%$). متاآنالیز همچنین نشان داد که خطر خونریزی دستگاه گوارش (RR: 0.74؛ ۹۵٪ CI: 0.64, 0.85؛ $I^2 = 16\%$) و خونریزی داخل جمجمه (RR: 0.64)



0.49، 0.84؛ ۹۵٪ CI: 0% = I^2 به طور قابل توجهی با آپیکسابان کاهش یافت. هر دو نتیجه در تجزیه و تحلیل

حساسیت ثابت باقی ماندند. هیچ عدم تقارن عمده ای در نمودار مشاهده نشد.

اطلاعات مربوط به سکتة مغزی ایسکمیک تنها از سه مطالعه در دسترس بود. از میان آنها، یک مطالعه هیچ موردی از سکتة را گزارش نکرد. متاآنالیز تفاوتی در خطر سکتة مغزی ایسکمیک بین دو گروه نشان نداد. به طور مشابه، مرگ و میر و خطر ابتلا به VTE مکرر در apixaban و گروه های VKA یکسان بودند. هر سه نتیجه در تحلیل حساسیت بدون تغییر باقی ماندند.

تجزیه و تحلیل زیر گروهی:

تجزیه و تحلیل زیر گروهی برای RCT ها و غیر RCT ها در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج ما نشان می دهد که خطر خونریزی عمده، خونریزی غیر مرتبط بالینی، خونریزی دستگاه گوارش و خونریزی داخل جمجمه در گروه های آپیکسابان و VKA در تجزیه و تحلیل زیر گروهی RCT ها بر خلاف مطالعات غیر RCT تفاوت معنی داری نداشتند. با این حال، هیچ تفاوتی از نظر مرگ و میر و VTE مکرر بین RCT و مطالعات غیر RCT وجود نداشت.

Outcome	Study type	Number of studies	Risk ratio [95% confidence intervals]	I^2
Major bleeding	RCT	2	0.87 [0.41, 1.82]	63
	Non-RCT	6	0.58 [0.45, 0.76]	0
Clinically relevant nonmajor bleeding	RCT	2	1.18 [0.68, 2.05]	0
	Non-RCT	4	0.75 [0.57, 0.97]	22
Gastrointestinal bleeding	RCT	1	0.29 [0.06, 1.40]	–
	Non-RCT	5	0.74 [0.65, 0.84]	13
Intracranial bleeding	RCT	1	0.88 [0.06, 13.79]	–
	Non-RCT	4	0.64 [0.49, 0.84]	0
Mortality	RCT	2	1.09 [0.60, 1.98]	34
	Non-RCT	3	1.42 [0.67, 2.99]	98
Recurrent venous thromboembolism	RCT	1	0.51 [0.10, 2.66]	–
	Non-RCT	2	1.03 [0.87, 1.22]	0

RCT: randomized controlled trial.

جدول ۱. تجزیه و تحلیل زیر گروه بر اساس طراحی مطالعه.

بحث:

همواره انتخاب داروی ضد انعقاد در بیماران مبتلا به ESRD و تحت دیالیز بحث برانگیز بوده است. بر اساس دستورالعمل های HRS/ACC/AHA در سال ۲۰۱۴، وارفارین می تواند در بیماران با کلیترانس کراتینین کمتر از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه یا در بیماران دیالیزی با AF غیردریچه ای و امتیاز ≥ 2 CHA2DS2-VASc استفاده شود. با این حال، وارفارین می تواند باعث کلسیفیکاسیون عروق، اختلال در معدنی شدن استخوان و کاهش تراکم استخوان شود که ممکن است خطر حوادث قلبی



عروقی و مرگ و میر را افزایش دهد. وارفارین همچنین دارای یک پنجره درمانی بسیار باریک در بیماران ESRD است و همینطور میزان خونریزی در بیماران همودیالیزی از ۰/۱۰ تا ۰/۵۴ رویداد در هر سال. علاوه بر این، بیماران تحت دیالیز دارای چندین عامل خطر برای خونریزی مانند اختلال عملکرد پلاکت اورمیک و بیماری های قلبی عروقی همراه هستند و اغلب از داروهای ضد پلاکت استفاده می کنند. بنابراین، برای چنین بیمارانی، نیاز زیادی به توسعه روش های ضد انعقاد درمانی وجود دارد که موثر بوده و با خطر کمتر خونریزی عمده همراه باشد.

در حالی که DOAC یک روش موثر ضد انعقاد است، این داروها کلیرانس کلیوی متغیری دارند (به عنوان مثال ۸۰٪ برای دابیگاتران، ۳۳٪ برای ریواروکسابان، و ۲۵٪ برای آپیکسابان). به دلیل وابستگی کم به دفع کلیوی، apixaban به یک داروی مورد علاقه در بیماری مزمن کلیه (CKD) و بیماران دیالیزی تبدیل شده است. با این حال، فقدان شواهد با کیفیت بالا، کاربرد DOAC را در چنین بیمارانی محدود کرده و انتخاب داروهای موجود را برای پزشکان محدود کرده است.

در این مطالعه ما دریافتیم که آپیکسابان خطر خونریزی عمده را تا ۳۹ درصد و خونریزی غیر عمده مرتبط بالینی را تا ۱۸ درصد در مقایسه با VKA در بیماران تحت دیالیز کاهش می دهد. به طور خاص، خطر خونریزی دستگاه گوارش و خونریزی داخل جمجمه به ترتیب ۲۶٪ و ۳۶٪ کاهش یافت. از نظر اثربخشی، داده ها محدود و به طور نامنسجم گزارش شدند. همه مطالعات داده های مربوط به سکتة مغزی، آمبولی ریه، آمبولی سیستمیک و VTE مکرر را گزارش نکردند. این گزارش کم ممکن است به دلیل حجم نمونه کم و پیگیری های محدود باشد. نتایج متاآنالیز ما نشان داد که apixaban و VKA کارایی قابل مقایسه ای داشتند و هیچ تفاوتی در خطر سکتة مغزی ایسکمیک، مرگ و میر و VTE مکرر نداشتند. مهمتر از همه، ما ناهمگنی بالای بین مطالعاتی را در مورد خونریزی عمده و مرگ و میر مشاهده کردیم. این را می توان به تغییرات در طراحی مطالعه، حجم نمونه، ویژگی های جمعیت مورد مطالعه، دوز آپیکسابان و فالوآپ ها نسبت داد. به دلیل داده های محدود، ما نتوانستیم منبع ناهمگنی را از طریق متارگرسیون یا تجزیه و تحلیل های زیرگروهی متعدد کشف کنیم.

یک نتیجه مهم که در تجزیه و تحلیل زیر گروهی ذکر شد، تفاوت در نتایج بین مطالعات RCT و غیر RCT بود. در حالی که مطالعات با طراحی غیر RCT نشان داد که آپیکسابان با کاهش خطر همه انواع خونریزی مرتبط است، چنین اثری در زیر گروه RCT ها مشاهده نشد. چنین تغییراتی در نتایج به تأثیر سوگیری انتخاب در غیر RCT ها اشاره دارد که ممکن است بر نتایج مطالعه تأثیر بگذارد. این احتمال وجود دارد که پزشکان داروی جدیدتر (آپیکسابان) را فقط برای بیمارانی که بیماری خفیف تر و بیماری های همراه کمتری دارند توصیه کنند. بنابراین چنین بیمارانی می توانند با نتایج بهتری در مطالعات مشاهده ای ارائه شوند. در مقابل، طراحی RCT چنین سوگیری را حذف می کند و شواهد با بالاترین کیفیت را در مورد اثربخشی ارائه می کند. بنابراین، در اینجا نیاز به RCT های دقیق بیشتر برای پشتیبانی از نتایج فعلی وجود دارد.



مطالعات فارماکوکینتیک نشان داده است که apixaban در بیماران همودیالیزی به خوبی تحمل می شود. در این بررسی، مطالعات ترکیبی از ۲/۵ میلی گرم و ۵ میلی گرم دو بار در روز از آپیکسابان استفاده کردند. علاوه بر این، بیشتر مطالعات همه پیامدها را بر اساس دوزهای مختلف دارو گزارش نکردند. در یک سنتز کیفی، ما اشاره کردیم که داده‌های مقایسه ۲.۵ میلی گرم در مقابل ۵ میلی گرم آپیکسابان در بیماران دیالیزی کمیاب است. برخی از مطالعات هیچ گونه افزایش خطر خونریزی عمده را با دوز ۵ میلی گرم گزارش نکردند، در حالی که در برخی مطالعات همه موارد خونریزی عمده محدود به گروه ۵ میلی گرم بود. همچنین، در دو مطالعه، خونریزی های غیر عمده مرتبط بالینی در گروه ۲/۵ میلی گرم افزایش یافت. با توجه به داده های محدود، نیاز به مطالعات بیشتر برای مقایسه این دو دوز در بیماران دیالیزی وجود دارد.

نتیجه گیری:

شواهد با کیفیت پایین از ترکیبی از RCT ها و مطالعات گذشته نگر نشان می دهد که آپیکسابان ممکن است ایمنی بهتر و کارایی معادل در مقایسه با VKA در بیماران دیالیزی داشته باشد. خطر خونریزی عمده و خونریزی غیر اساسی مربوط به بالینی به طور قابل توجهی با آپیکسابان در مطالعات مشاهده ای کاهش یافت اما در RCT ها نه. غلبه داده های گذشته نگر نیازمند احتیاط در تفسیر نتایج است. مطالعات بالینی بیشتری برای بهبود کیفیت شواهد مورد نیاز است.

لینک مقاله:

- Zhang, Y., Wang, J., Shen, N., Jiang, J., & Xie, Y. (2024). Safety and efficacy of apixaban versus vitamin K antagonists in patients undergoing dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 46(1), 2349114. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2349114>

✓ پیشگیری از زخم معده در حین دریافت تهویه مکانیکی

بیماران بدحال بستری در بخش های ویژه^۱ (ICU)، ریسک بالایی برای زخم های گوارشی ناشی از استرس دارند که می تواند باعث خونریزی گوارشی شود.

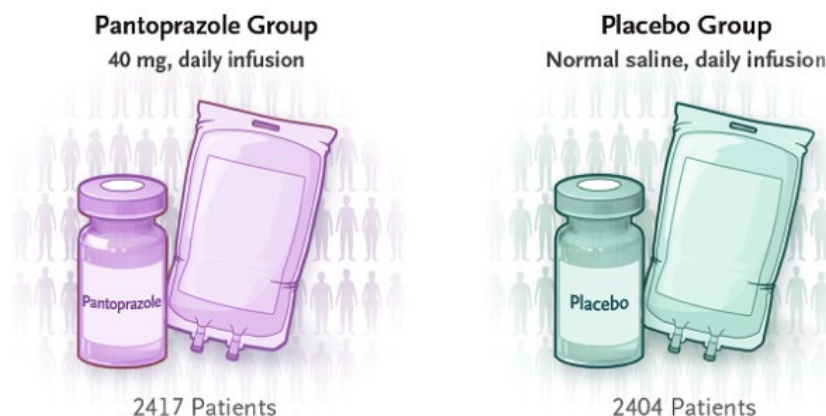
محققان در این مطالعه اثر مهارکننده پمپ پروتون بر ریسک خونریزی را با پلاسبو در بیماران تحت تهویه مکانیکی مقایسه کردند.

علت انجام مطالعه:

معمولا مهار کننده پمپ پروتون مانند پنتوپرازول در بیماران بستری در ICU جهت پیشگیری از زخم گوارشی ناشی از استرس و خونریزی استفاده می شود. برخی از مطالعات نشان داده اند که گرچه چنین درمانی خونریزی را کاهش می دهد اما ریسک مرگ و میر را در اکثر بیماران بدحال افزایش می دهد.

نحوه انجام مطالعه:

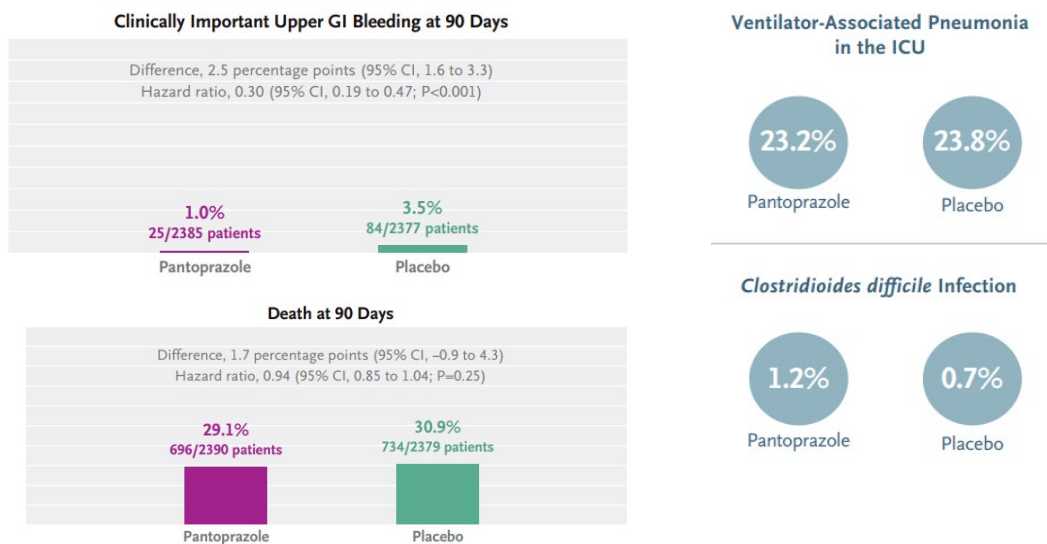
۴۸۲۱ بیمار (۶۴٪ مرد و ۳۶٪ زن؛ میانگین سن ۵۸ سال) بدحال تحت تهویه مکانیکی وارد مطالعه شده و ۴۰ میلی گرم پنتوپرازول و یا پلاسبو به صورت انفوزیون روزانه به مدت ۹۰ روز دریافت کردند. ۲۳٪ از بیماران قبل از بستری شدن در بیمارستان، دارو مهارکننده اسید معده مصرف کرده بودند. پیامد های اولیه شامل خونریزی گوارشی و مرگ و میر به هر علت در طی ۹۰ روز بود.





نتایج:

گروه دریافت کننده پنتوپرازول به صورت معنادار، خونریزی گوارشی کمتری نسبت به گروه پلاسبو داشتند. میزان مرگ و میر در دو گروه مشابه بود. ریسک بروز پیامد های ثانویه شامل پنومونی ناشی از ونتیلاتور و عفونت کلستریدیوم دیفیسیل، در هر دو گروه مشابه بود.



محدودیت ها:

- این مطالعه شامل پیامد های گزارش شده توسط بیمار نبوده و همچنین میکروبیوم به عنوان مکانیسم عفونت ندارد.
- تعریف جهانی برای پنومونی وجود ندارد.
- ممکن است یافته های این مطالعه در بیمارانی که بدون کمک نفس می کشند، قابل اجرا نباشد.

نتیجه گیری:

در بین بیماران بدحال تحت تهویه مکانیکی بستری در ICU، کسانی که پنتوپرازول دریافت کردند، به صورت معناداری ریسک خونریزی گوارشی کمتری نسبت به کسانی که پلاسبو دریافت کردند، داشتند و همچنین مصرف پنتوپرازول تاثیر معناداری بر مرگ و میر نداشت.

منبع:

- Cook D, Deane A, Lauzier F, et al. Stress ulcer prophylaxis during invasive mechanical ventilation. N Engl J Med 2024;391:9-20. DOI:10.1056/NEJMoa2404245



بخش مراقبت‌های دارویی

بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد

تلفن: ۲۷۱۲۳۰۰۰-۲۰۶۶-۲۲۲۷

تلفن مستقیم ۲۶۱۰۹۵۰۳