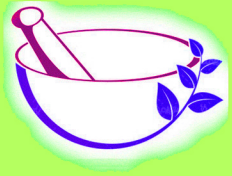
شماره ۱۳۱ آذر ۱۴۰۳
No:131 November 2024

ماهنامه داخلی
دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبتهای دارویی
پژوهشکده سل و بیماری های 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:

* آسپرژیلوزیس مهاجم
* داروی ایورمکتین دارای اثر دوگانه در روزاسه میباشد

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر محمد کاظم پور دیزجی

دکتر سها سلگی

دکتر سحر یوسفیان

دکتر بهناز قلی زاده

صفحه آرایی:

مهدی رضایی

۱ – آسپرژیلوزیس مهاجم

مقدمه:

آسپرژیلوزیس یک بیماری قارچی است که معمولا توسط آسپرژیلوس فامیگاتوس ایجاد شده و بسته به سیستم ایمنی میزبان، تظاهرات بالینی متفاوتی دارد.

آسپرژیلوزیس مهاجم[1] (IA)، یک عفونت غیرشایع اما با مرگ و میر بالا به خصوص در بیماران با ضعف سیستم ایمنی می باشد.

علت بیماری:

IA توسط گروهی از قارچ های مربوط به گروه آسپرژیلوس ایجاد می شود که شامل آسپرژیلوس فامیگاتوس، آسپرژیلوس فلاووس، آسپرژیلوس نایجر و آسپرژیلوس ترئوس می باشد. بعضی از گونه ها از نظر فنوتیپ بسیار مشابه هستند اما ژنتیک متفاوتی دارند که به این گونه ها، گونه های Cryptic می گویند.

در دو دهه اخیر، مطالعات زیادی افزایش مقاومت به آزول در آسپرژیلوس را گزارش دادند. این مقاوت نه تنها در گونه های Cryptic، بلکه در آسپرژیلوس فامیگاتوس هم وجود دارد. مقاومت به آزولیک نگرانی جهانی تبدل شده است.

پاتوژنز و ریسک فاکتورها:

کنیدی[2] آسپرژیلوس از طریق باد پخش شده و می تواند در هوا، گرد و خاک، غذا و فیلترهای تهویه هوا پیدا شده و از طریق مسیر بینی باعث بیماری در بیماران با ضعف سیستم ایمنی شود.

آسپرژیلوزیس ایجاد شده توسط استنشاق کنیدی، ابتدا ریه ها و سینوس های پارا نازال را درگیر می کند و می تواند به سایر قسمت ها انتشار یابد و علائم بالینی متفاوتی از بی علامتی تا عفونت مهاجم را ایجاد کند.

شکل زیر ریسک فاکتورهای اصلی جهت آسپرژیلوزیس مهاجم را در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی نشان می دهد.

[1] Invasive aspergillosis
[2] Conidia

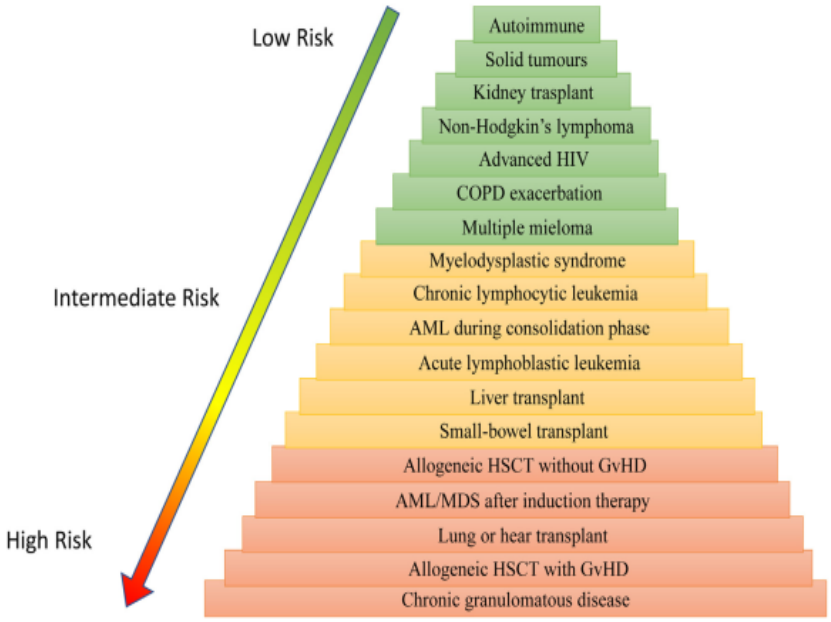


Fig. 1. Main risk factors for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. AML: acute myeloid leukaemia; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GvHD: graft versus host disease; HSCT: haematopoietic stem cell transplantation; MDS: myelodysplastic syndrome.
Adapted from Cadena J, Thompson GR 3rd and Patterson TF.[1]

علائم بالینی:

۱) آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم:

این نوع آسپرژیلوزیس به صورت نودول ریه با یا بدون halo sign در CT اسکن ریه، خودش را نشان می دهد و علائم آن شامل سرفه، تب، درد قفسه سینه، تنگی نفس و هموپتزی می باشد. آسپرژیلوزیس بر اساس نوع انتشار می تواند broncho-invasive یا angio-invasive باشد.

۲) آسپرژیلوزیس Tracheobronchial:

علائم این نوع آسپرژیلوزیس غیر اختصاصی است (سرفه و هموپتزی) و برونکوسکوپی نقش کلیدی در تشخیص آن دارد.

۳) آسپرژیلوزیس خارج ریوی:

این نوع آسپرژیلوزیس می تواند ارگان هایی مانند قلب، استخوان یا بافت های نرم، سینوس پارانازال، پروستات یا کلیه را درگیر کند. علائم آسپرژیلوزیس خارج ریوی بسته به ارگان درگیر و سیستم ایمنی میزبان متفاوت است.

۴) درگیری سیستم اعصاب مرکزی:

این نوع آسپرژیلوزیس یکی از شدیدترین انواع IA می باشد که عموما بیماران دارای بدخیمی خونی، ضعف سیستم ایمنی نیازمند درمان کورتیکواستروئید و بیماران پیوند را درگیر می کند.

تشخیص:

معمولا تشخیص IA برای پزشکان چالش برانگیز است و ۳ فاکتور میزبان، علائم بالینی و تصویربرداری و شاخصه های میکروبیولوژی را شامل می شود.

معیار EORTC/MSGERC در جدول فوق نشان داده شده است.

برای تشخیص IA می توان از روش های زیر استفاده کرد:

Table 1
European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) 2019 updated criteria.[33]

A Host factors
- *Neutropenia (<500 cells/mm³) of at least 10 days temporally related duration.*
- *Active haematological malignancy.*[a]
- *Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).*
- *Solid organ transplant recipients.*
- *Prolonged steroid use (0.3 mg/kg/day prednisone > 3 weeks).*
- *T-cell immunosuppressants in the last 90 days (cyclosporine, anti-TNF-α, alemtuzumab, etc.).*
- *B-cell immunosuppressants, e.g., ibrutinib.*
- *Severe hereditary immunodeficiency (e.g. chronic granulomatous disease, STAT3 deficiency or severe combined immunodeficiency).*
- *Acute graft-versus-host disease (GvHD) grade III/IV refractory to 1st line corticosteroid therapy.*

B Clinical/radiological criteria
- ***Pulmonary aspergillosis:*** The presence of at least 1 of the following radiological patterns on CT:
1) Nodule(s), with or without halo sign.
2) Crescent or crescent air sign.
3) Cavitation.
4) Segmental or lobar wedge consolidation.
- ***Tracheobronchitis:*** Bronchoscopy → *ulcers, nodules, pseudo-membranes, plaques or eschar.*
- ***Sinusitis:*** Requires CT scan and ≥1 of the following:
1) acute localised pain (including pain radiating to the eye).
2) nasal ulcer with black crust.
3) extension to bone or orbit.
- ***CNS infection:*** On CT/MRI at least 1 of the following signs:
1) focal lesions.
2) meningeal enhancement.

C Microbiology criteria
- *Any Aspergillus isolated by culture from sputum, BALf, bronchial or tracheal aspirate.*
- *Direct view of hyphae with calcofluor stain under the microscope.*
- *Aspergillus antigen or galactomannan (GM) at least 1 of the following:*
1) Serum ≥ 1.0[b] (one sample).
2) BALf ≥ 1.0.[b]
3) Serum ≥ 0.7[b] and LBA ≥ 0.8.[b]
4) CSF ≥ 1.0.[b]
- *Molecular (PCR): at least 1 of the following:*
1) Plasma, serum or whole blood: 2 or more consecutive positive PCRs.
2) BALf: 2 or more duplicate positive PCR.
3) At least 1 positive PCR positive in plasma, serum or whole blood and 1 positive PCR in BALf.

[a] Haematological malignancy refers to active malignancy, in receipt of treatment for this malignancy, and those in remission in the recent past. These patients would comprise largely acute leukemias and lymphomas, as well as multiple myeloma, whereas patients with aplastic anaemia represent a more heterogeneous group of individuals and are not included.
[b] Recommended cut-off points for diagnosis with Platelia (Bio-Rad) ELISA test.
BALf: bronchoalveolar lavage fluid; CSF: cerebrospinal fluid; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; PCR: polymerase chain reaction.

- هیستولوژی
- رادیولوژی
- روش های بر پایه کشت
- آنتی ژن آسپرژیلوس (گالاکتومانان)
- 1,3-B-D-Glucan
- روش مولکولی (PCR)[۳]

[3] Polymerase Chain Reaction (PCR)

درمان:

جهت درمان IA باید شدت بیماری و فاکتورهای میزبان در نظر گرفته شود. هر بیمار با علائم مشکوک IA، باید داروی ضد قارچ بعد از نمونه گیری دریافت کند.

ضد قارچ های اصلی جهت درمان IA شامل وریکونازول، ایساوکونازول، آمفوتریسین بی لیپوزومال و پوساکونازول می باشد که دوز این داروها در جدول زیر آورده شده است:

Table 2
Dosage for antifungals in invasive aspergillosis.

Antifungal agent	Loading dose	Maintenance
Triazoles		
Voriconazole	IV: 6 mg/kg/12 h (Day 1) Oral: 400 mg/12 (Day 1)	4 mg/kg/12 h 200 mg/12 h
Isavuconazole	IV or oral: 200 mg/8 h (Days 1–2)	200 mg/24 h
Posaconazole	IV or oral: 300 mg/12 h (Day 1)	300 mg/24 h
Polyenes		
Liposomal amphotericin B[a]	–	IV: 3 mg/kg/24 h
Echinocandins[b]		
Caspofungin	IV: 70 mg (Day 1)	50 mg/24 h
Micafungin	–	IV: 100 mg/24 h
Anidulafungin	IV: 200 mg (Day 1)	100 mg/24 h

[a] Higher dosage could be necessary depending on site of infection (p.e. CNS).
[b] Not recommended in monotherapy.

اکینوکاندین ها (کسپوفانژین، آنیدولافانژین، میکافانژین و رزافانژین) اثر fungistatic علیه گونه های آسپرژیلوس دارند. اکینوکاندین ها به دلیل اثربخشی محدود، به ندرت به تنهایی جهت درمان استفاده می شوند و توصیه می شود همراه سایر داروهای ضد قارچ استفاده شوند.

داروهای ضد قارچ جدید و فرمولاسیون های جدید از ضد قارچ های شناخته شده در سال های اخیر توسعه یافته است. جدول زیر برخی از ویژگی های این داروها را نشان می دهد:

Table 3
New antifungals for invasive aspergillosis therapy.

	Mechanism of action	Formulation	Spectrum in IA	Future role in IA
Fosmanogepix	A novel Gwt1 enzyme inhibitor, essential for anchoring mannoproteins to the fungal cell membrane and wall.	Oral and IV	Broad spectrum, including azole-resistant *A. fumigatus*.	Probable alternative to azoles to treat IA in monotherapy or in combination with L-AmB in these contexts.
Ibrexafungerp	First-in-class triterpenoid. Similar mechanisms than echinocandins, inhibiting the biosynthesis of BDG in the fungal cell wall.	Oral (IV on pre-clinical phases)	Fungistatic action against on *Aspergillus* spp., including cryptic species and those azole-resistant.	Ongoing clinical trials in combination therapy.
Olorofim	First clinical compound from the novel antifungal class of the orotomides. Its mechanism is based on the inhibition of the dihydroorotate dehydrogenase.	Oral and IV	Active against several mould difficult-to-treat infections, including *Aspergillus* cryptic species and azole-resistant *Aspergillus fumigatus*.	Alternative to azoles, especially azole-resistant IA.
Opelconazole	Novel antifungal triazole optimised for inhalation. Low potential systemic adverse drug effects and drug–drug interactions	Inhaled	Similar to other systemic triazoles (in vitro studies). No activity against *A. niger*.	IPA in non-neutropenic patients without dissemination, in combination therapy approaches. Antifungal prophylaxis after lung transplantation and in the ICU setting (high concentration in the airways).
Rezafungin	A new echinocandin designed to be dosed once weekly. Analogue to anidulafungin but with a structural modification that results in a longer half-life.	IV	The activity against *Aspergillus* spp. is comparable to other echinocandins, being active also against cryptic and azole-resistant.	Ongoing clinical trial of rezafungin for prevention of invasive fungal infections (including *Candida* spp., *Aspergillus* spp., and *P. jirovecii*) in patients undergoing allogeneic stem-cell transplant.

IA: invasive aspergillosis, ICU: intensive care unit, IPA: invasive pulmonary aspergillosis, IV: intravenous, L-AmB: liposomal amphotericin B.

طول مدت درمان:

حداقل طول درمان ۱۲-۶ هفته توصیه شده است. اگرچه اخیرا گایدلاین ها توصیه می کنند که طول درمان باید بر اساس محل و شدت عفونت، پاسخ بالینی و رادیولوژیک و سیستم ایمنی بیمار منحصر به فرد شود.

شکل صفحه بعد تشخیص و درمان IA را به صورت شماتیک نشان می دهد.

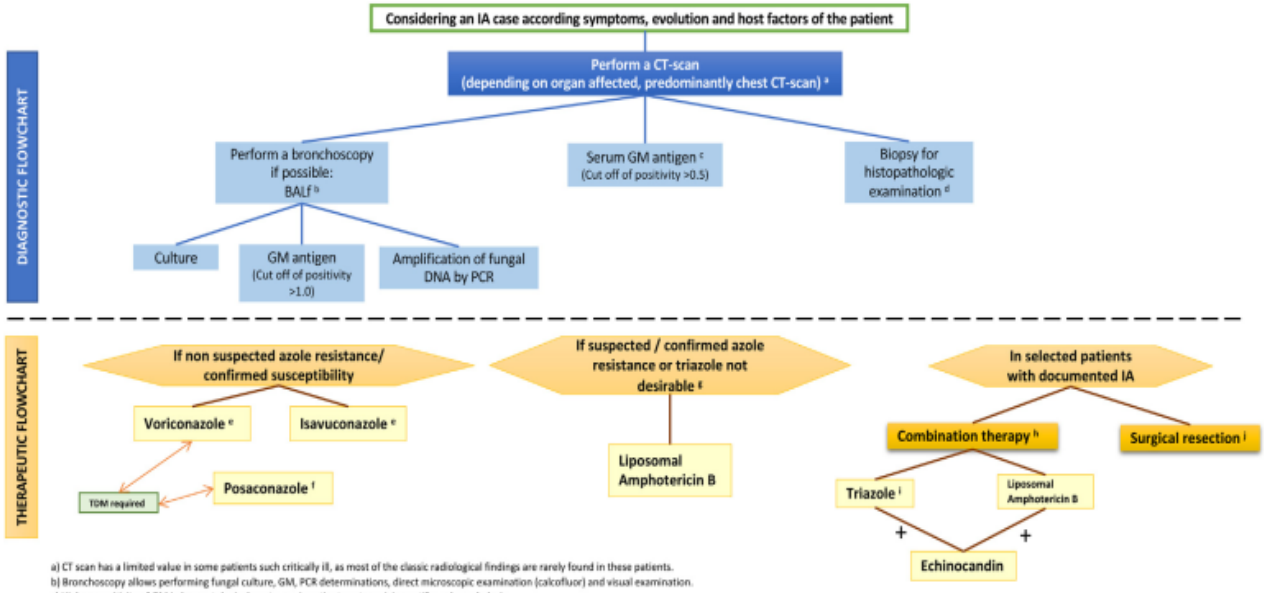


Fig. 2. Proposed flowchart of diagnosis and therapy in invasive aspergillosis.

منبع:

1. Machado M, Fortún J, Muñoz P. Invasive aspergillosis: A comprehensive review. Medicina clinica. 2024;163(4):189-98

۲ - داروی ایورمکتین دارای اثر دوگانه در روزاسه میباشد

چکیده:

در یک مطالعه، درمان با ایورمکتین موضعی علاوه بر کاهش تراکم دمودکس[۴]، باعث افزایش استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس بر روی پوست بیماران مبتلا به روزاسه شد.

روش انجام مطالعه:

- در این مطالعه تک مرکزی، ۱۰ بزرگسال با میانگین سنی ۶۶/۴ سال و مبتلا به روزاسه پاپولوپوستولار با کرم ایورمکتین ۱ درصد روزانه به مدت ۱۲ هفته تحت درمان قرار گرفتند.
- سواب های پوستی از محل های ضایعه و غیر ضایعه در ابتدا و پس از ۳ ماه درمان برای ارزیابی تغییرات در میکروبیوم باکتریایی و تراکم مایت های دمودکس جمع آوری شد.
- میانگین تعداد کل پاپول پایه ۲۶/۹ و نمره ارزیابی اریتم بالینی[۵] (CEA) برابر ۲ بود.
- برای مقایسه بهتر، سواب های پایه از ۱۰ فرد سالم تقریبا همسن گرفته شد.

نتایج مطالعه:

- با ایورمکتین موضعی، تراکم مایت های دمودکس به طور قابل توجهی بر روی پوست ناحیه ضایعه کاهش یافت (P = ۰/۰۰۲) ، به این دلیل که این دارو دارای اثرات ضد کرم و ضد دمودکس است و یک درمان موثر برای روزاسه است.
- فراوانی مطلق استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس پس از درمان با ایورمکتین بر روی پوست ضایعه افزایش یافت (۰.۰۳۹ = P)، در حالی که هیچ تغییری در میکروارگانیسم Cutibacterium acnes مشاهده نشد.
- هیچ تغییری در پوست ناحیه غیر ضایعه ای در بیماران مبتلا به روزاسه مشاهده نشد.
- ایورمکتین موضعی همچنین تعداد پاپول ها و امتیاز CEA (هر دو ۰.۰۰۲ = P) را در افراد مبتلا به روزاسه کاهش داد.

نتیجه گیری:

درمان با ایورمکتین موضعی ممکن است علائم روزاسه را از طریق تعدیل میکروبیوم پوست بهبود بخشد. نتایج این مطالعه، بینش های ارزشمندی را در مورد پیچیدگی های میکروبیوم پوست در پاتوفیزیولوژی روزاسه ارائه می دهد و مداخلات درمانی بالقوه ای که میکروبیوم پوست را هدف قرار می دهد، پیشنهاد می کند.

[4] Demodex
[5] Clinician’s Erythema Assessment (CEA)

محدودیت مطالعه:

حجم نمونه کوچک ۱۰ بیمار مبتلا به روزاسه، تعمیم یافته ها را محدود می کند. تحقیقات بیشتر با حجم نمونه بزرگتر و کارآزمایی های تصادفی کنترل شده برای تایید این یافته ها مورد نیاز است.

منبع:

https://www.medscape.com/viewarticle/ivermectin-found-have-dual-effect-rosacea-2024a1000kg

بخش مراقبتهای دارویی

بیمارستان مسیح دانشوری.خیابان شهید باهنر.انتهای داراباد

تلفن: ۲۷۱۲۳۰۰۰ . ۲۲۲۷. ۲۰۶۶

تلفن مستقیم: ۲۶۱۰۹۵۰۳