

ماهنامه

دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبت‌های دارویی

پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی

مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری

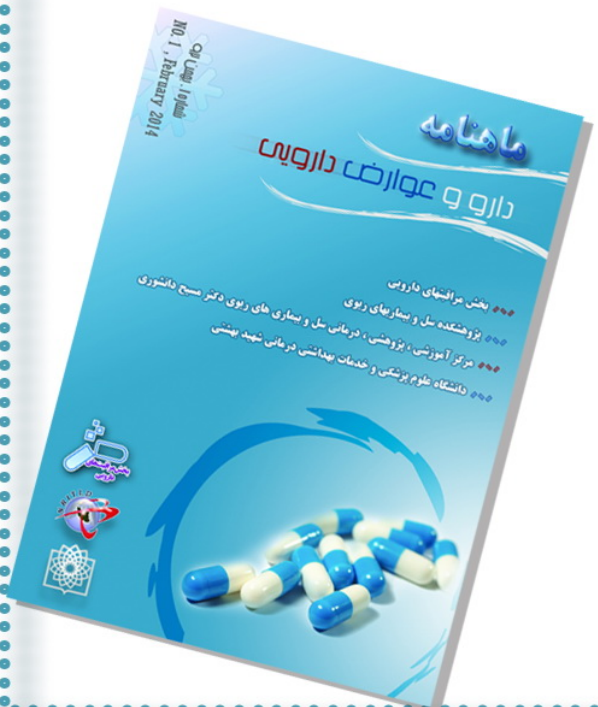
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی



بیمداریها

فهرست

- ۱ دوز صحیح تجویز کلیستین
- ۲ هشدار سازمان غذا و داروی امریکا در مورد مصرف محلول هیدروکسی اتیل استارچ (HES)
- ۳ مصرف امگا-۳ در بیماریهای قلبی عروقی
- ۴ تداخل داروهای ضد میکروبی با وارفارین



تهیه و تنظیم:
دکتر فانک فهیمی
دکتر مریم حبیبی
دکتر رودابه حق گو
دکتر سپیده تقی خانی
دکتر رها اسکندری



با تشکر از:
دکتر پیام طبرسی
دکتر ندا بهزاد نیا
دکتر منصور رضایی
دکتر محمد رضا هاشمیان
دکتر مجید ملک محمد



گرافیک و صفحه آرایی:



امین جهرمی

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



دوز صحیح تجویز کلیستین

بیمار آقای ۴۷ ساله، اهل و ساکن تهران، متاهل و کارمند می باشد که از حدود ۲ سال قبل برای وی تشخیص ALS¹ گذاشته شده و تحت درمان با داروی Riluzole (که یک glutamate inhibitor است) به صورت ۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز می باشد. از حدود ۷ ماه پیش، دچار مشکلات تنفسی شده و در منزل تحت NIV² بوده است. بیمار با تشدید تنگی نفس، سرفه، خلط، تب و لرز به اورژانس مراجعه میکند. علائم حیاتی در بدو مراجعه:

HR: ۱۲۰ beat/min BP: ۹۰/۶۵ mmHg RR: ۴۴ Breaths/min T: ۳۸ °C
SPO₂: ۷۷% without O₂

در سمع ریه ها، کاهش صداهای تنفسی، رونکای منتشر و کراکل منتشر شنیده می شود. در اورژانس اقدامات حمایتی برای بیمار انجام شده و تحت درمان با آنتی بیوتیک قرار گرفته و Pan culture ارسال می شود. ساعتی پس از مراجعه به اورژانس دچار کاهش سطح هوشیاری شده، آنتوبه می گردد و به ICU منتقل می شود. آنتی بیوتیک های دریافتی مروپنم، سیپروفلوکساسین و ونکومايسين می باشد. علی رغم دریافت آنتی بیوتیک، همچنان تب دار است. در کشت تراشه بیمار، آسیتوباکتر حساس به کلیستین گزارش می شود. (MIC=۰/۷۵ mcg/ml)، با توجه به نتیجه کشت، سیپروفلوکساسین و ونکومايسين قطع و کلیستین با دوز ۳MIU, TDS³ آغاز شد و مروپنم ادامه یافت.

آیا دوز کلیستین تجویز شده صحیح است؟

عفونت ناشی از باسیل گرم منفی (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumonia) MDR در حال افزایش بوده و با مرگ و میر بالایی همراه است. کلیستین به عنوان خط آخر درمان باسیل گرم منفی MDR مطرح است. این آنتی بیوتیک به خانواده پلی میکسین تعلق داشته و در واقع پلی میکسین E است. از نظر فارماکوکینتیک، فعالیت



باکتریسیدال وابسته به غلظت دارد و اثر بخشی بالینی آن به نسبت AUC/MIC یا Cmax/MIC بستگی دارد. دوزهایی از کلیستین که به صورت روتین تجویز می شود به صورت ۱-۲ MIU, TDS است در حالی که بر اساس مطالعات متعددی که در ICU بر روی عفونت های بیمارستانی از جمله VAP⁴ انجام گرفته، نشان داده شده است که با این رژیم اثرات درمانی کمتر از حد مطلوب و تاخیری است. با توجه به کینتیک دارو و مطالعات انجام گرفته، دوزینگ کلیستین متفاوت با دوزی خواهد بود که به صورت معمول استفاده می شود. در مطالعات جدید توصیه به استفاده

از ۹ MIU دوز و در ادامه دوزهای بالاتر با فواصل زمانی بیشتر (۴/۵ MIU, BD) شده است. همچنین نظر به افزایش احتمال عوارض کلیوی با دوزهای بالاتر این دارو، نسبت به پایش این عوارض توصیه جدی میگردد.

منابع:

1) Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, Rafailidis P, Apostolakos H, and Baltopoulos G. Colistin Serum Concentrations After Intravenous Administration in Critically ill Patients with Serious Multidrug-Resistant, Gram-Negative Bacilli Infections: A Prospective, Open-Label, Uncontrolled Study. Clin Ther. 2008; 30(1): 143-51.

2) Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, Miragliotta G, Bruno F, Brienza N. High-dose, Extended-interval Colistin Administration in Critically ill Patients: Is this the right dosing strategy? A preliminary study. Clin Infect Dis. 2012; 54(12):1720-6.

¹Amyotrophic Lateral Sclerosis

²Non-Invasive Ventilation

³Million International Unit

⁴Ventilator Associated Pneumonia



هشدار سازمان غذا و داروی آمریکا در مورد مصرف محلول هیدروکسی اتیل استارچ^۱ (HES)



داده های اخیر در مورد محلول هیدروکسی اتیل استارچ که با نامهای تجاری Venofundin[®] ، Voluven[®] و Vitahes[®] در بازار دارویی ایران موجود می باشد و برای درمان هیپوولمی استفاده می شود، بیانگر افزایش ریسک بروز عوارض جانبی مهمی در گروه خاصی از بیماران است. سازمان غذا و داروی آمریکا^۲ (FDA) اعلام نموده است که HES نباید در بیماران بد حال (critically ill)، شامل بیماران مبتلا به سپسیس و بیماران بستری در ICU استفاده شود زیرا ریسک مرگ ومیر و آسیب شدید کلیوی را در این بیماران بالا می برد. همچنین این محلول در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب باز به همراه بای پس قلبی ریوی قرار داشته اند منجر به افزایش خونریزی می گردد. بنابر این توصیه های FDA در مورد مصرف این محلول به شرح زیر می باشد:

- ! - در بیماران بدحال مبتلا به سپسیس و بستری در ICU استفاده نشود.
- ! - از مصرف در بیماران با سابقه اختلال عملکرد کلیه خودداری شود.
- ! - با مشاهده اولین علامت آسیب کلیوی مصرف آن قطع گردد.
- ! - در مواردی که آسیب کلیوی منجر به درمانهای جایگزین کلیوی^۳ می شود این درمان باید تا ۹۰ روز بعد از تجویز محلول مذکور ادامه پیدا کند. در کلیه بیماران مصرف کننده این محلول عملکرد کلیه تا ۹۰ روز باید مانیتور شود.
- ! - در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب باز به همراه بای پس قلبی ریوی قرار داشته اند استفاده نشود.
- ! - با مشاهده اولین علامت اختلال انعقادی مصرف محلول قطع شود.



منبع:

Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA safety communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding. Available at:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm>. [Accessed January 2014]

^۱Hydroxy Ethyl Starch

^۲Food and Drug Administration

^۳Renal Replacement Therapy



مصرف امگا-۳ در بیماریهای قلبی عروقی



طی دهه های اخیر، رژیم غذایی مردم در کشورهای صنعتی به سوی مصرف بیشتر امگا-۶ و مصرف کمتر امگا-۳ پیش رفته است. بر اساس تحقیقات انجام شده، مصرف امگا-۶ و امگا-۳ به نسبت ۴ به ۱، می تواند تا ۷۰٪ میزان مرگ ومیر را در مبتلایان به بیماری های قلبی-عروقی کاهش دهد.^(۱) بنابر نتایج بدست آمده از متاآنالیزهای جدید و به توصیه انجمن قلب آمریکا^۱ AHA در سال ۲۰۱۱، مصرف حداقل ۱ g/day روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ (EPA, DHA)^۲ در افراد دارای بیماری های قلبی-عروقی، در پیشگیری از بروز انفارکتوس میوکارد و کاهش میزان مرگ و میر این بیماران تاثیر بسزایی دارد. همچنین بر اساس تحقیقات انجام شده در بیماران مبتلا به هیپرتری گلیسریدمی شدید (TG > 500 mg/dl or 5/6 mmol/lit) مصرف دوزهای ۲-۴ g/day روغن ماهی حاوی امگا-۳ (EPA, DHA) سطح تری گلیسرید را به میزان ۲۰-۴۰٪ کاهش می دهد.^(۲, ۳, ۴) دوز پیشنهادی AHA جهت تجویز امگا-۳ در موارد تری گلیسرید بالا به شرح زیر می باشد:

Borderline fasting TG (150-199 mg/dl): 0.5-1 g/day

High fasting TG (200-499 mg/dl): 1-2 g/day

Very high fasting TG (TG ≥ 500 mg/dl): 2-4 g/day (۵)

لازم به ذکر است که در حال حاضر اکثر محصولات تجاری امگا-۳ موجود در بازار دارویی ایران حاوی ۱ g روغن ماهی خالص در هر کپسول می باشند، که تقریباً ۳۰۰ mg از آن را اسیدهای چرب EPA و DHA تشکیل می دهند.



منبع:

1. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56(8): 365-79.
2. Caterina R De. N-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2439-2450.
3. Sadosky R, Kris-Etherton P. Prescription omega-3-acid ethyl esters for the treatment of very high triglycerides. *Postgrad Med.* 2009; 121(4): 145-53.
4. Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atheroscler Suppl.* 2013; 14(2): 243-51.
5. AHA recommends Omega-3 EPA/DHA intake for individuals with elevated triglyceride levels. Available at: <http://www.news-medical.net/news> . [Accessed January 2014]

¹American Heart Association

²Eicosapentaenoic acid, Docosahexaenoic acid



وارفارین یک داروی ضد انعقاد قوی با تداخلات زیاد با بسیاری از داروها از جمله داروهای ضد میکروبی می باشد. جدول زیر تداخلات وارفارین با دسته های دارویی آنتی میکروبی و راهکار مقابله با آن جهت پیشگیری از بروز عوارض ناخواسته را نشان می دهد. از نظر کاربرد بالینی توجه به این تداخلات باعث می شود که با در نظر گرفتن تغییرات INR بیمار در شروع و قطع این داروها دوز وارفارین به درستی تنظیم گردد.

| نام دارو یا دسته دارویی | اثر بر سطح وارفارین و مکانیسم | توصیه ها |
|---|--|---|
| شد قارچ های ازوبی فلوکونازول ایترکانازول کتوکونازول میکونازول پیسکانازول وریکونازول | مهار متابولیسم وارفارین و افزایش اثر آن | <ul style="list-style-type: none"> افزایش INR همچنین بدنمال مصرف میکونازول وایترکانازول و پیسکانازول پس از ۲۵ درصد کاهش در دوز وارفارین را در نظر می گیرند. موضوعی گزارش شده است. INR ممکن است بدنمال مصرف تک دوز فلوکانازول نیز افزایش قابل توجهی نشان دهد. گرچه تداخل وابسته به دوز بوده ولی ممکن است با دوزهای پایین هم مشاهده شود. مانیتور INR در زمان شروع درمان، قطع یا تغییر دوز آن توصیه می شود.^{۱۵} برخی متخصصین به طور تجربی حدود ۲۵ درصد کاهش در دوز وارفارین را در نظر می گیرند. |
| فلوروکینولون ها سیروفلوکساسین جیمی فلوکساسین لوپوفلوکساسین موکسی فلوکساسین تورفلوکساسین الفلوکساسین | افزایش اثر وارفارین احتمالاً در نتیجه مهار متابولیسم وارفارین، جدا کردن وارفارین از اتصالات پروتئینی، یا از بین بردن فلور بوده که در سنتز ویتامین K مشارکت می کند. | <ul style="list-style-type: none"> افزایش اثر وارفارین احتمالاً در نتیجه مهار متابولیسم وارفارین، جدا کردن وارفارین از اتصالات پروتئینی، یا از بین بردن فلور بوده که در سنتز ویتامین K مشارکت می کند. مشاورت می کند. |
| سفالوسپورین ها | سفالوسپورین های نسل ۳ و ۴ ممکن است بدنمال مهار تولید فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K و یا مکانیسم های دیگر، سبب افزایش اثر وارفارین شوند. | <ul style="list-style-type: none"> سفالوسپورین های خوراکی مانند سفاکور، سفیکسیم، سفوروکسیم معمولاً با وارفارین تداخل نشان نمی دهند. بدلیل افزایش INR باید از مصرف سفوتتان خودداری شود. مانیتور INR در شروع یا پایان درمان توصیه می شود.^{۱۵} |
| گریزوفلووین | کاهش اثر وارفارین احتمالاً در نتیجه القای متابولیسم کبدی آن. | <ul style="list-style-type: none"> اثر بر وارفارین تدریجی بوده و حداکثر آن پس از چند هفته بروز می کند. مانیتور INR در زمان شروع، پایان، یا تغییر دوز دارو تا زمان ثابت شدن INR توصیه می شود.^{۱۵} |
| ایزوتیازید | افزایش اثر احتمالاً در نتیجه مهار متابولیسم وارفارین. | <ul style="list-style-type: none"> افزایش اثر احتمالاً در نتیجه مهار متابولیسم وارفارین. افزایش اثر احتمالاً در نتیجه مهار متابولیسم وارفارین. |
| ماکروئیدها آزیترومایسین کلاریترومایسین اریترومایسین | ماکروئیدها می توانند سبب افزایش اثر وارفارین از طریق مهار متابولیسم کبدی آن شوند (مکانیسم اثر آریترومایسین بر وارفارین ناشناخته می باشد). | <ul style="list-style-type: none"> افزایش INR با همه ماکروئیدها و بیش از همه با آریترومایسین (حتی با فرمولاسیون چشمی) گزارش شده است. مانیتور INR در زمان شروع یا قطع ماکروئیدها توصیه می شود.^{۱۵} |
| مترونیدازول | افزایش اثر وارفارین ناشی از مهار متابولیسم آن. | <ul style="list-style-type: none"> در صورت امکان از مصرف مترونیدازول خودداری شود. مترونیدازول می تواند INR را به میزان قابل توجهی افزایش دهد. فرآورده های موضعی به دلیل جذب سیستمیک ناچیز، کمتر مشکل ایجاد می کنند. در صورت مصرف با وارفارین، مانیتور دقیق INR در زمان شروع و پایان درمان باید صورت گیرد.^{۱۵} برخی متخصصین در مصرف همزمان با مترونیدازول، بصورت تجربی دوز وارفارین را ۲۵ تا ۴۰ درصد کم می کنند. |
| پنی سیلین ها | دوز بالای وریدی پنی سیلین ها ریسک خونریزی ناشی از وارفارین را با مهار عملکرد پلاکتی افزایش میدهد. آموکسی سیلین خوراکی و آموکسی سیلین/کلواتیک اسید، ممکن است ریسک خونریزی با وارفارین را افزایش دهند. | <ul style="list-style-type: none"> پنی سیلین های خوراکی (V یا G) و آمپی سیلین به نظر نمی رسد که با مصرف وارفارین ایجاد تداخل کنند. مانیتور INR چند روز پس از شروع و قطع دی کلواتیک اسید و تقسیمات توصیه می شود. اثرات منفی است هفته ها پس از قطع دارو همچنان باقی بماند. در مورد دوزهای بالای وریدی پنی سیلین ها و آموکسی سیلین و آموکسی سیلین/کلواتیک اسید، مانیتور INR در زمان شروع و پایان درمان توصیه می شود.^{۱۵} |
| ریفامپین ریفابوتین | کاهش اثر در نتیجه افزایش کربراس کبدی وارفارین. | <ul style="list-style-type: none"> در صورت امکان از مصرف همزمان خودداری شود. اثر معمولاً طی یک تا سه هفته از آغاز درمان با ریفامپین مشاهده می شود. در صورت مصرف همزمان با وارفارین، INR حداقل به مدت ۲ هفته از شروع درمان، پایان، یا کاهش دوز، به دقت مانیتور شود. برخی از متخصصین بطور تجربی دوز وارفارین را ۲۵ تا ۵۰ درصد افزایش می دهند. |
| سولفونامیدها سولفامتوکسازول سولفا سوکسازول و غیره | افزایش اثر در نتیجه کاهش کربراس وارفارین، جدا کردن وارفارین از اتصالات پروتئینی، یا تغییر در فلور روده | <ul style="list-style-type: none"> افزایش اثر در نتیجه کاهش کربراس وارفارین، جدا کردن وارفارین از اتصالات پروتئینی، یا تغییر در فلور روده افزایش اثر در نتیجه کاهش کربراس وارفارین، جدا کردن وارفارین از اتصالات پروتئینی، یا تغییر در فلور روده |
| تلیترومایسین | افزایش اثر احتمالاً در نتیجه کاهش متابولیسم کبدی وارفارین. | <ul style="list-style-type: none"> مانیتور دقیق INR در زمان شروع و قطع درمان با تلیترومایسین توصیه می شود. یک مورد افزایش INR در ۵ روز اول از مصرف همزمان وارفارین و تلیترومایسین گزارش شده است. |
| تتراسیکلین ها تاکسی سیکلین مینوسیکلین تتراسیکلین | افزایش اثر وارفارین با مکانیسم ناشناخته | <ul style="list-style-type: none"> افزایش INR با مصرف همزمان تاکسی سیکلین و تتراسیکلین گزارش شده است. مانیتور INR در زمان شروع یا پایان درمان با تتراسیکلین ها توصیه می شود.^{۱۵} |

- a. افزایش یا کاهش اثر وارفارین بدنمال مهار با القای متابولیسم آن ممکن است حتی پس از چندین روز بروز کند یا کامل شود. حساسیت بیمار نسبت به تداخلات دارویی ممکن است در ایجاد تفاوت در میزان اثر، زمان شروع، و طول مدت ماندگاری اثر ناشی از تداخل موثر باشد.
- b. تب طولانی مدت می تواند حساسیت به وارفارین را با افزایش در تخریب فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، زیاد کند.
- c. فاکتورهایی که سبب افزایش ریسک خونریزی در بیماران تحت درمان با وارفارین می شوند شامل: سن بالا، سابقه خونریزی از دستگاه گوارش، پرفشاری خون، بیماری شدید قلبی، بیماری عروق مغزی، مصرف داروهای ایجادکننده تداخل، مصرف الکل، بیماری کبدی و نارسانی کلیوی می باشند.

منبع:



بخش مراقبت‌های دارویی
بیمارستان مسیح دانشوری ، خیابان شهید باهنر ، انتهای دارآباد
تلفن : ۳۰۰۸-۲۷۱۲۳۰۰۰ - داخلی : ۲۰۶۶
خط مستقیم : ۲۶۱۰۹۵۰۳