

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



بیمارستان شهید بهشتی

فهرست

۱ مروری بر نحوه تنظیم دوز کلیستین

۳ عوارض ناخواسته پلی میکسین ها (کلسیتین و پلی میکسین B)

....



تهیه و تنظیم:
دکتر فانک فهیمی
دکتر رودابه حق گو
دکتر رها اسکندری



با تشکر از:
دکتر پیام طبهرسی



گرافیک و صفحه آرایی:
امین جهرمی



فصلنامه 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





مروری بر نحوه تنظیم دوز کلیستین

کلیستین که پرمصرف ترین آنتی بیوتیک از خانواده پلی میکسین ها است زمانی به بازار عرضه شد که هنوز پروسه امروزی کسب تاییدیه برای یک دارو ایجاد نشده بود به همین علت اطلاعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در دسترس این دارو محدود می باشد. متأسفانه بازگشت مجدد این دسته دارویی به بازار نه به علت بهبود پروفایل عوارض بلکه به این دلیل بوده که این داروها تنها آنتی بیوتیک هایی هستند که هنوز در مقابل باسیل های گرم منفی مقاوم به چند دارو، اثربخشی دارند.

از زمان ورود مجدد کلیستین که به شکل پیش داروی آن، کلیستین متان سولفونات^۱ (CMS) که به اسم کلیستیمیتیت نیز خوانده می شود، فرموله می شود، گزارشات ضد و نقیض زیادی در خصوص اثربخشی و ایمنی این دارو منتشر شده است. یکی از علت های این تناقضات فراورده های تجاری مختلف این دارو است. دو برند اصلی این دارو Colomycin[®] (مورد استفاده در اروپا) و Coly-Mycin M[®] (مورد استفاده در امریکا) هستند که با وجودی که فرآورده های یکسانی می باشند بروشورهای آنها محتویاتشان را با اسامی مختلف (CMS برای Colomycin[®] و CBA^۲ برای Coly-Mycin M[®]) و با واحد دوز متفاوت (میلیون واحد بین المللی (CMS(MU)، میلی گرم CMS یا میلی گرم CBA) تعریف کرده اند. تبدیل این واحدها به صورت زیر می باشد:

$$1\text{MU CMS} = 80\text{ mg CMS} = 30\text{ mg CBA}$$

همچنین توصیه های دوز کردن دارو در بروشورهای این دو برند نیز با هم متفاوتند.



برای برطرف نمودن تناقضات موجود در تنظیم دوز دارو، در سالهای اخیر چندین مطالعه فارماکوکینتیک انجام شده است. بر اساس نتایج مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ توسط Garonzik و همکارانش انجام گرفت اولین رژیم مبتنی بر اصول علمی این دارو شکل گرفت. (جدول ۱)

¹Colistin MethaneSulfonate

²Colistin Base Activity



Table 1. Colistin Dosing Recommendations

Source	Dosing recommendations for patients with normal renal function	Daily dose for a 70-kg patient with cl_{cr} of 70 ml/min (expressed in mg CBA)
Colomycin package insert	≤ 60 kg: 50,000 IU/kg/day in 3 divided doses (maximum daily dose 75,000 IU/kg) > 60 kg: 1-2 million IU (MU) 3 times/day (maximum daily dose 6 MU)	90-180mg/day CBA in 3 divided doses
Coly-Mycin M parenteral package insert	2.5-5 mg CBA/kg/day in 2-4 divided doses (maximum daily dose 300 mg CBA)	175-350 mg/day CBA in 2-4 divided doses
Plachouras et al	Loading dose: 9-12 million IU Maintenance dose: 4.5 million IU every 12 hrs	270-360 mg CBA loading dose + 135 mg CBA every 12h
Garonzik et al	Loading dose: colistin $C_{ss,avg}$ target * 2.0 * ideal body weight (kg) ^a (maximum dose 300mg CBA) Maintenance dose: colistin $C_{ss,avg}$ target * ((1.50 * cl_{cr}) + 30) in 2-3 divided doses	If $C_{ss,avg}$ = 2.5 μ g/ml: 300 mg CBA loading dose + 340 mg/day CBA in 3 divided doses

$C_{ss,avg}$ = average steady-state concentration

^aUse actual body weight if less than ideal body weight

در این معادلات $C_{ss,avg}$ برابر $2/5 \mu\text{g/ml}$ در نظر گرفته می شود که حد وسط اثربخشی و سمیت است. باید توجه داشت که Cl_{cr} در این معادله با استفاده از نسبت وزن واقعی بدن به مساحت بدن (body surface area) بدست می آید. بنابراین در بیماران چاق Cl_{cr} و به تبع آن دوز مورد نیاز دارو به میزان قابل توجهی افزایش می یابد.

توصیه های فعلی مبنی بر تقسیم دوز روزانه به سه دوز می باشد که بر طبق مطالعات انجام شده میزان عوارض کلیوی و بروز مقاومت به دارو را کاهش می دهد. اگر غلظت هدف کلیستین $2/5 \mu\text{g/ml}$ در نظر گرفته شود، رسیدن به این عدد در جمعیت های خاصی بویژه بیماران با عملکرد کلیوی خوب تا نرمال و بیماران چاق به نظر غیر قابل دسترسی می آید. زمانی که Cl_{cr} بیش از 70 ml/min باشد معادله فوق دوزهایی را بدست می دهد که ایمنی آن نامعلوم است. (دوز نگهدارنده روزانه برای غلظت هدف $2/5 \mu\text{g/ml}$ و Cl_{cr} معادل 70 ml/min برابر با 388 mg CBA می شود) اگرچه در بالین گاهی از این دوز روزانه فراتر می رویم، مقالات بسیاری نشان داده اند که سمیت دارو با دوز روزانه بیش از 5 mg/kg به طور قابل توجهی افزایش می یابد در حالیکه هیچ داده ای مبنی بر بهبود اثربخشی با این دوز وجود ندارد.

در نهایت، برای تصمیم گیری در مورد دوز دارو باید در نظر گرفته شود که حتی با تهاجمی ترین دوزینگ دارو، غلظت کلیستین قابل حصول نسبتاً کم خواهد بود که منجر به اثرات باکتریواستاتیک می شود. وقتی این غلظت های پایین دارو همراه با مقاومت شناخته شده به کلیستین در باسیلهای گرم منفی مقاوم در نظر گرفته می شوند، اهمیت ترکیب درمانی مشخص می گردد. از آنجایی که یافته های مربوط به تجویز همزمان ایمی پنم با کلیستین (حتی با غلظت های کمتر از حد درمانی)، اثرات سینرژیک نشان می دهد، توصیه به تنظیم محتاطانه دوز دارو به منظور دستیابی به حداکثر اثربخشی و حداقل سمیت کلیوی می شود. بعد از تجویز لودینگ دوز در بیمار، تنظیم محتاطانه دوز نگهدارنده می تواند با کمک معادله ذکر شده یا تنظیم دوز بر اساس وزن ایده آل بدن طبق بروشور داروی آمریکایی یا مطابق روش بسیاری از اروپایی ها تجویز دوز ثابت $9 \text{ MU}^2 \text{ CMS}$ در افراد با عملکرد کلیوی نرمال و کاهش دوز در بیماران با نارسایی کلیوی انجام شود. اگرچه بدون شک این نحوه تنظیم دوز منجر به غلظت های زیر محدوده درمانی در برخی موارد می شود. همچنین علیرغم سودمندی ترکیب درمانی در تئوری، هنوز اطلاعات مربوط به مقایسه اثربخشی کلیستین به تنهایی با ترکیب کلیستین و سایر داروها کامل نیست.

منبع:

Ortwine J K, Kaye K S, Li J, Pogue J M. Understanding and Applying Recent Pharmacokinetic Advances. *Pharmacotherapy*. 2015;35(1):11-16.

³Million Units

عوارض ناخواسته پلی میکسین ها (کلیستین و پلی میکسین B)

پلی میکسین ها بیش از ۵۰ سال قبل وارد بازار دارویی شدند و خیلی زود مشخص شد که این داروها می توانند ایجاد سمیت کلیوی و عصبی نمایند. بویژه بیماران با مشکلات کلیوی، مستعد ابتلا به هر دو نوع سمیت هستند.

سمیت کلیوی

از نظر بالینی مهمترین عارضه ناخواسته پلی میکسین ها سمیت کلیوی آنها می باشد. تجمع پلی میکسین ها در سلولهای کلیوی بویژه سلولهای توبول پروگزیمال کلیه منجر به نکروز توبولار حاد^۱ (ATN) و اختلال عملکرد کلیه می شود. برآورد میزان واقعی بروز سمیت کلیوی پلی میکسین ها به علت تغییرات تنظیم دوز و تنوع تعاریف بالینی سمیت کلیوی، امری مشکل است. بیشترین گزارشات این نوع سمیت در مورد کلیستین بوده و میزان آسیب کلیوی حاد^۲ (AKI) را ۳۳-۶۱٪ گزارش کرده اند. در مطالعات جدید دیگری که تعریف متفاوتی برای سمیت کلیوی در نظر گرفته اند، این میزان ۱۸-۲۶٪ بوده است. تفاوت در درصدهای گزارش شده می تواند به علت تفاوت در جمعیت های مورد بررسی و کوچک و گذشته نگر بودن مطالعات انجام شده باشد. سمیت کلیوی این داروها وابسته به دوز است. سابقا تصور می شد کلیستین سمیت کلیوی کمتری از پلی میکسین B دارد ولی نتایج برخی مطالعات اخیر حاکی از این است که سمیت پلی میکسین در حد کلیستین و یا حتی کمتر از آن می باشد. در گذشته محققین علت سمیت کمتر کلیستین را دوز و قدرت (پوتنسی) کمتر این دارو عنوان می کردند بنابراین یافته های اخیر در مورد بالاتر بودن میزان AKI کلیستین در مقایسه با پلی میکسین B می تواند به علت استفاده از دوزهای بالاتر کلیستین در سالهای اخیر باشد. ریسک فاکتورهای سمیت کلیوی این داروها شامل میزان دوز روزانه، دوز تجمعی دارو و طول مدت درمان، همچنین استفاده همزمان از سایر نفروتوکسین ها و وجود مشکلات قبلی کلیوی می باشد.



سمیت عصبی

سمیت عصبی پلی میکسین ها شامل پارستزی، آپنه، تهوع و استفراغ، گیجی، میوپاتی، نوروپاتی، confusion، سایکوز و تشنج است. در این میان پارستزی، تهوع و استفراغ و گیجی بیشترین شیوع را دارند و معمولا خوش خیم می باشند. سمیت عصبی پلی میکسین ها کمتر از سمیت کلیوی آنها است و اکثر گزارشات میزان وقوع این نوع سمیت را ۷٪ یا کمتر گزارش کرده اند که بیشترین شیوع مربوط به پارستزی بوده است. در گزارشات قدیمی که کلیستین به صورت عضلانی تجویز می شده و در مطالعات جدیدتری که مربوط به استفاده از دوزهای بالاتر کلیستین در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک (۶-۸ mg/kg/day) است، درصد بالاتری از این عوارض نیز گزارش شده اند.

¹Acute Tubular Necrosis

²Acute Kidney Injury



همانند سمیت کلیوی ریسک فاکتورهای سمیت عصبی شامل دوز دارو و طول مدت درمان و اختلال عملکرد کلیوی می باشد. همچنین بیماران مبتلا به میاستنی گراویس در ریسک بروز این عوارض هستند. هیپوکسی، جنس مؤنث و مصرف همزمان برخی از داروها (مانند داروهای سداتیو، بیهوشی و شل کننده عضلانی، ناركوتیک ها و کورتیکواستروئیدها) از جمله سایر ریسک فاکتورهای بروز این نوع سمیت هستند.



سایر عوارض ناخواسته

واکنشهای آلرژی و ازدیاد حساسیت و خارش همراه یا بدون کهیر از دیگر عوارض گزارش شده این داروها هستند. همچنین در استفاده استنشاقی از کلیستین عوارضی مانند سرفه و گلودرد و حتی انسداد برونش نیز گزارش شده اند.

درمان و پیشگیری از بروز عوارض ناخواسته

سمیت عصبی و کلیوی معمولاً در چند روز اول شروع مصرف این داروها رخ می دهند. واکنشهای سریع مانند پارستزی یا آپنه نیز ممکن است در حین تزریق وریدی دارو رخ دهند. در هنگام بروز عوارض دوز دارو کاهش داده شده و یا دارو قطع می شود و درمانهای حمایتی برای بیمار انجام می شود. درمان جایگزین کلیوی^۳ نیز در موارد سمیت کلیوی و یا عصبی به عنوان درمان حمایتی برای اختلال عملکرد کلیه و حذف کلیستین انجام شده است. لازم به ذکر است که این درمان تاثیر قابل توجهی در کاهش غلظت پلی میکسین B ندارد. عوارض پلی میکسین ها معمولاً به دنبال قطع دارو برگشت پذیر هستند به خصوص اگر سریع تشخیص داده شوند. به منظور پیشگیری از بروز این عوارض توصیه های زیر مطرح می گردد:

- ۱- مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی استفاده از آنتی اکسیدان‌هایی مانند ملاتونین و اسکوربیک اسید (ویتامین C) را برای پیشگیری از سمیت کلیوی پلی میکسین ها تایید می کند که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.
- ۲- استفاده از سیستم های امتیازدهی ریسک نیز به پزشکان کمک می کند که نسبت سودمندی به ریسک استفاده از این داروها را در بیمارانشان بررسی کنند و همچنین از وجود ریسک فاکتورهای قابل تغییری مثل مصرف همزمان نفروتوکسین ها اطلاع پیدا کنند.
- ۳- انتخاب صحیح دارو نیز به کاهش عوارض کمک می کند. داده های اخیر حاکی از میزان پایین تر سمیت کلیوی و بهبود فارماکوکینتیک پلی میکسین B نسبت به کلیستین است که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.
- ۴- در نهایت پایش مستقیم دوز دارو و یا علایم اولیه بروز سمیت کلیوی و عصبی می تواند به میزان قابل توجهی ریسک عوارض این داروها را کاهش دهد. بنابراین پایش دارودرمانی^۴ (TDM) در مورد این داروها می تواند بسیار ارزشمند باشد.

منبع:

Justo J A, Bosso J A. Adverse Reactions Associated with Systemic Polymyxin Therapy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(1):28-33.

^۳Renal Replacement Therapy

^۴Therapeutic Drug Monitoring



بخش مراقبت‌های دارویی
بیمارستان مسیح دانشوری ، خیابان شهید باهنر ، انتهای داراباد
تلفن : ۲۶۱۰۵۰۵۰ - داخلی: ۲۰۶۶،۲۲۲۷
خط مستقیم : ۲۶۱۰۹۵۰۳