

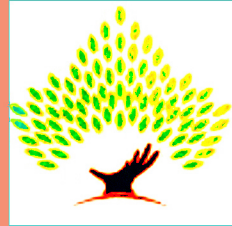


دارو و عوارض دارویی

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



به نام خدا

فهرست

- ۱ افزایش سطح بیلی روبین القا شده توسط دارو
- ۲ درحداد قفسه سینه ناشی از داروها



ماہنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبت‌های دارویی
پژوهشگاه سل و بیماری‌های ریوی
مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی
دکتر مسیح دانشوری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

تهیه و تنظیم:



دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

دکتر زهرا میرشفیعی

دکتر رضوان حسن پور

گرافیک و صفحه آرایی:



مهدی رضایی





افزایش سطح بیلی روبین القا شده توسط داروها

افزایش سطح بیلی روبین به عنوان عارضه جانبی برخی داروها در منابع دارویی بیان شده است به عنوان مثال:

برخی داروها مانند سفالوسپورین ها، پنی سیلین ها، مهارکننده های بتالاکتام (سولباکتام و کلاوولانیک)، متیل دوپا، پروکاینامید، کینیدین، کربوپلاتین، سیس پلاتین، ریباویرین، اگزالی پلاتین، مهارکننده های التهابی غیراستروئیدی (مانند دیکلوفناک)، میتومایسین، بلتومایسین، جمسیتابین، با القای همولیز سبب ایجاد این عارضه می شوند.

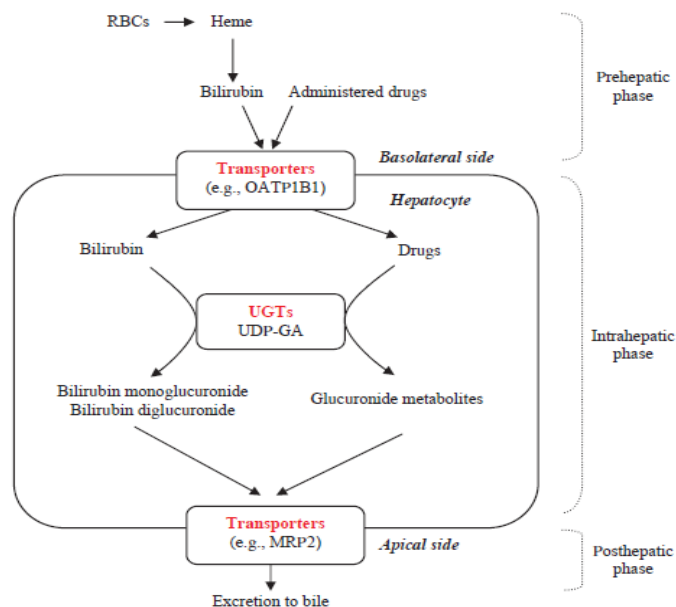
همچنین داروهایی که به وسیله کونژوگه شدن با UGT1A1 متابولیزه می شوند نیز، ممکن است سبب القای افزایش سطح بیلی روبین شوند. این افزایش به علت جایگزینی با بیلی روبین به عنوان سوسترای این آنزیم ایجاد می شود. برای مثال ایرینوتکان برای تبدیل شدن به متابولیت فعال نیاز به این مسیر دارد و سبب افزایش بیلی روبین می گردد.

برخی دیگر از داروها همانند ایزونیازید، ریفامپین، آموکسی سیلین - کلاوولانیک اسید، فنیل پروپیل آمین، آلپورینول، سایمتیدین و فلوواستاتین به علت القای هپاتیت کلستاتیک سبب بروز این عارضه می شوند.

گزارشات حاکی از افزایش ریسک هپاتیت کلستاتیک با تiazولیدین دیون ها مانند پیوگلیتازون می باشد. هپاتیت کلستاتیک حاد با پراواستاتین و سیمواستاتین نیز گزارش شده است که همراه با هایپر بیلی روبینمی بوده است.

516

Y-M AH ET AL.

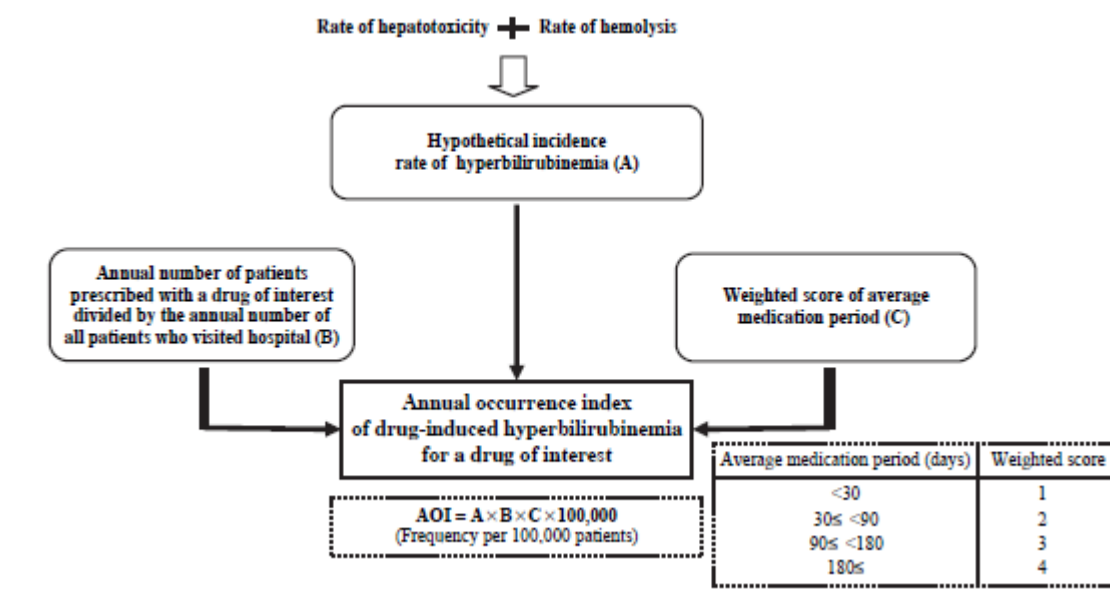


شکل ۱. تاثیر داروها بر متابولیسم و دفع بیلی روبین



اطلاعات کافی مربوط به درصد شیوع این عارضه در بالین وجود ندارد و از آنجایی که میزان شیوع این عارضه به عوامل مختلفی مانند میزان استفاده از دارو و تعداد گزارش عارضه دارویی توسط تیم درمان بستگی دارد، بنابراین در مطالعه ای که نتایج آن در اینجا آورده شده است سعی گردیده تا میزان شیوع عارضه مذکور با داروهای پر مصرف بررسی شود.

محققان شاخصی با عنوان AOI (Annual Occurrence Indices) را برای بررسی میزان شیوع سالانه این عارضه توسط داروهای مصرفی در بیمارستان بیان کردند.



شکل ۲. الگوریتم و فرمول محاسبه شاخص AOI

AOI در مورد یک دارو بیان کننده تعداد بیماران در ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد که افزایش سطح بیلی روبین با دارو را تجربه می کنند و به عنوان شاخص جدید برای رتبه بندی داروهای القاکننده این عارضه مطرح می شود. براین اساس ۳۰ داروی اول در شیوع افزایش سطح بیلی روبین در جدول زیر بیان شدند.



Top 30 drugs with the highest annual occurrence indices (AOI) of hyperbilirubinemia

Rank	Drugs	Incidence rates ¹		Annual # of prescribed patients ²	Average medication periods (days) ³	AOI ⁴
		Hepatotoxicity	Hemolysis			
1	Clopidogrel	3~10%		6,606	226	747
2	Alprazolam	1~10%		5,079	139	431
3	Omeprazole	1~10%		6,481	52	367
4	Tacrolimus	<15%		1,678	258	285
5	Mycophenolate	>20%		1,069	249	242
6	Naproxen	1~10%	1~10%	1,969	83	223
7	Isoniazid	10~20%		1,133	136	192
8	Amlodipine	<1%		16,123	248	182
9	Megestrol	1~10%		2,738	35	155
10	Irinotecan	36~84%		623	5	148
11	Glimepiride	<1%	<1%	6,538	240	148
12	Levothyroxine	FND ⁵		12,926	329	146
13	Cetirizine	<2%	<2%	5,943	73	134
14	Atorvastatine	<2%		5,927	249	134
15	Rifampin	1~10%		1,486	125	126
16	Clozapine	1~10%		943	267	107
17	Enalapril	<1%	<1%	4,183	258	95
18	Hydrochlorothiazide	<1%	<1%	3,913	222	89
19	Diltiazem		<2%	3,860	223	87
20	Famotidine	<1%		28,912	21	82
21	Prednisolone	FND		9,388	132	80
22	Ranitidine	FND	FND	13,610	40	77
23	Simvastatin	FND	FND	6,790	269	77
24	Celecoxib	<2%		4,472	114	76
25	Sulfasalazine	<3%	<3%	1,110	246	75
26	Warfarin	FND		6,621	199	75
27	Fenofibrate	8%		793	260	72
28	Diazepam	FND		8,194	105	70
29	Losartan	<1%		6,134	235	69
30	Carvedilol	<1%		6,023	241	68

براساس این مطالعه مشاهده گردید که بین میزان درصد AOI و گزارشات ADR² در مورد این عارضه دارویی تفاوت وجود دارد. براساس این بررسی کلپیدوگرول بیشترین شیوع این عارضه جانبی را در بالین دارد. داروهای دیگر با بیشترین میزان شیوع شامل امپرازول، ناپروکسن، مایکوفنولات، آملودیپین، سیتیزین، ایزونیازید، گلیمپراید، آتورواستاتین، ریفامپین، رانیتیدین، انالپرل، هیدروکلروتیازید، دیلتیازم، وارفارین و فنوفیبرات هستند که می توانند سبب افزایش سطح بیلی روبین به شکل یرقان، کلستازیس و هیپاتیت شوند. همچنین هایپرتیروئیدی به عنوان یکی از علل یرقان کلستاتیک مطرح شده و افزایش بیش از اندازه دوز لووتیروکسین هم به عنوان القاکننده کلستاتیک مطرح می شود. از دیگر نتایج این مطالعه این است که گرچه سمیت کبدی ناشی از استروئیدها بسیار نادر بیان شده بود، اما پردنیزولون به نسبت بالایی می تواند سبب القای این عارضه شود.

منبع:

Young M A, et al. Drug-induced Hyperbilirubinemia and the Clinical Influencing Factors. Drug Metabolism Reviews. 40:4, 511-537,2008.

²Adverse Drug Reaction



درد حاد قفسه سینه ناشی از دارو

بیمار مردی ۶۷ ساله می باشد که با درد شدید قفسه سینه پیش رونده به بازوها، مراجعه کرده است. وی تا ۲ ماه قبل از شرایط سلامت مناسبی برخوردار بوده است. از ۲ ماه قبل برای وی تشخیص رفلاکس معده به مری گذاشته شده و تحت درمان قرار گرفته است. بیمار اخیرا نیز، مبتلا به پروستاتیت مزمن شده است. سایر بیماری های وی، افسردگی و نقرس می باشد. درمان های دارویی فعلی این بیمار شامل امپرازول، سیپروفلوکساسین، سرتالین، آلپورینول و پردنیزولون است.

سی تی اسکن قفسه سینه این بیمار، یک آنوریسم آنورتیک صعودی dissecting را نشان می دهد.



کدام یک از داروهای بیمار بیشترین ارتباط را با بروز آنوریسم دارد؟

پاسخ سیپروفلوکساسین است.

عوارض ناخواسته فلوروکینولون ها:

بیماری آنورتیک: در مطالعه ای که در نوامبر ۲۰۱۵ به چاپ رسید، ارتباط بین فلوروکینولون ها و بیماری آنورتیک بررسی شد. در این مطالعه ۱۴۷۷ بیمار بستری مبتلا به آنوریسم یا dissection آنورتیک و ۱۴۷۷۰۰ مورد کنترل تحت بررسی قرار گرفتند. سابقه دریافت فعلی یا قبلی فلوروکینولون ها در این بیماران ارزیابی شد.

نتایج مطالعه نشان داد که استفاده فعلی از فلوروکینولون ها با افزایش ریسک آنوریسم یا dissection آنورتیک در ارتباط می باشد. (relative risk[RR], 2.43; 95% confidence interval[CI], 1.83-3.22). استفاده قبلی از این داروها نیز به میزان کمتری با افزایش این ریسک همراه است. (RR, 1.48; 95% CI, 1.18-1.86).

جداشدگی شبکه‌ای: اخیراً، متا آنالیزی شامل ۷ مطالعه مشاهده ای (۳ مطالعه case-control/self-control و ۴ مطالعه کوهورت) به بررسی ارتباط این عارضه و فلوروکینولون‌ها پرداخته است. از ۴ مطالعه کوهورت، ۳ مطالعه هیچ ارتباط معناداری بین مصرف فلوروکینولون‌ها و جداشدگی شبکه‌ای پیدا نکردند. ریسک مطلق برای این عارضه در هنگام دریافت خوراکی فلوروکینولون‌ها ۴/۸۵ به ازاء هر ۱۰۰۰۰۰ نسخه تخمین زده شد. نتیجه این متاآنالیز نشان داد که ارتباطی بین مصرف فلوروکینولون‌ها و بروز جداشدگی شبکه‌ای وجود داشته و با توجه به ریسک مطلق پایین، اگر ارتباطی نیز وجود داشته باشد، اتفاقی نادر است.

اختلالات تاندون: عارضه شناخته شده فلوروکینولون‌ها، پارگی تاندون می باشد. در یک مطالعه case-crossover که در سال ۲۰۱۲ منتشر شد، کینولون‌ها با التهاب تاندون آشیل (با $OR^1=4.3$) و با پارگی این تاندون (با $OR=2.04$) مرتبط بودند. ریسک التهاب تاندون آشیل ۴۸ به ازاء هر ۱۰۰۰۰۰ تجویز و ریسک پارگی ۶ به ازاء هر ۱۰۰۰۰۰ نسخه بود. ریسک فاکتورهای بروز التهاب تاندون شامل سن، مصرف استروئیدها، BMI^2 ، ابتلا به دیابت و نارسایی کلیوی می باشند. لازم به ذکر است که اختلالات تاندون در شانه و دست نیز ممکن است رخ دهد اما درگیری تاندون آشیل شایع تر است. این عارضه در هر زمانی از دوره درمان و یا حتی بعد از آن نیز ممکن است رخ دهد. آریتمی: در یک مطالعه گذشته نگر ۶۰۰۰۰۰ بیمار دریافت کننده این داروها بررسی شدند که ۱۸۳۸ نفر از آنان دچار آریتمی جدی شده بودند (میزان شیوع: ۴/۷ به ازاء ۱۰۰۰۰ نفر-سال). ریسک این عارضه با فلوروکینولون‌های مختلف، متفاوت بود. (جدول ۱)

Table 1.

Drug	relative risk	95% confidence interval
Gatifloxacin	7.38	2.30-23.70
Moxifloxacin	3.30	1.47-7.37
Ciprofloxacin	2.15	1.34-3.46

¹Odds Ratio



با توجه به عوارض متعدد فلوروکینولون ها، سازمان غذا و داروی آمریکا در جولای ۲۰۱۶ هشدار داد که این داروها برای استفاده در سینوزیت باکتریال حاد، عود مجدد برونشیت مزمن و عفونت های غیر کامپلیکه مجاری ادرار توصیه نمی شوند زیرا در این بیماران ریسک این داروها از مزایای آنها بیشتر است و تنها در مواردی که هیچ گزینه درمانی دیگری برای این بیماران وجود ندارد، قابل استفاده هستند.

منابع:

1-Paauw D S. When Acute Chest Pain Just Might Be a Drug Reaction. Medscape Internal Medicine. Available at: www.medscape.com/view article/856273. Accessed [August 2016]

2-Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for Systemic Use: Drug Safety Communication-Warnings Updated Due to Disabling Side Effects. Available at: www.fda.gov/Safety/MedWatch. Accessed [July 2016]



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